



# Nouveautés en protection cardio-rénale

Dr Michel Vallée MD PhD MSc (épi.)

Professeur agrégé de clinique, Université de Montréal

Néphrologue, HMR

Membre d'Hypertension Canada

Président de la SSVQ

Faculté de médecine

Université   
de Montréal

 **Hôpital Maisonneuve-Rosemont**  
Centre affilié à l'Université de Montréal



# Divulgation des conflits d'intérêts possibles par le conférencier

Conférenciers : Dr Michel Vallée

Relations avec des intérêts commerciaux :

Conseils consultatifs, Bureau de conférenciers/honoraires : Janssen, BI, Lilly, Pfizer, AZ, Bayer

Subventions/aide à la recherche : Valencia, Idorsia

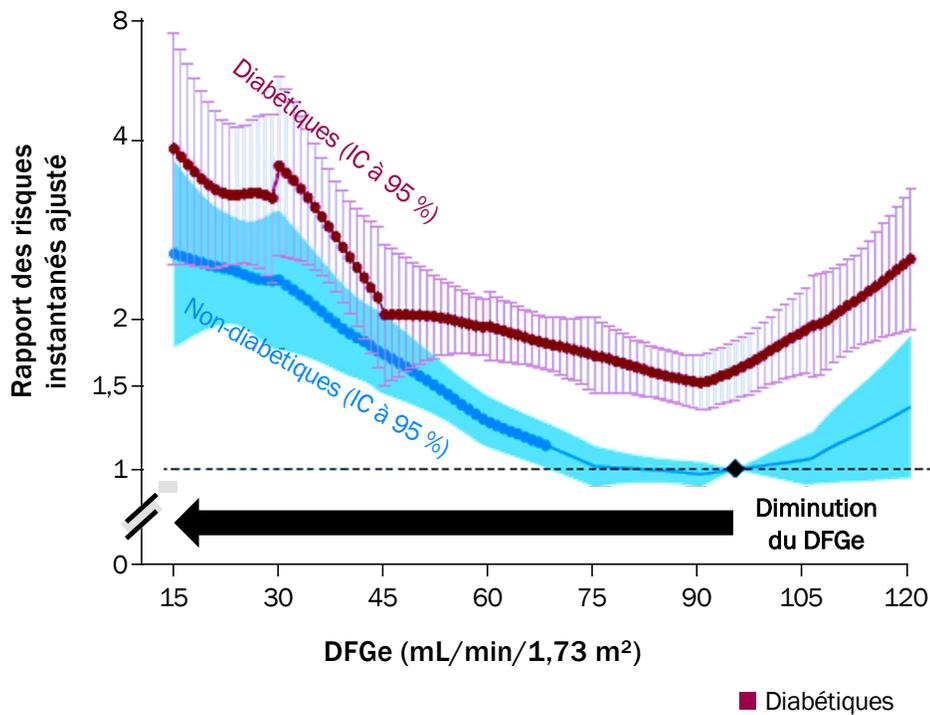


## Objectifs

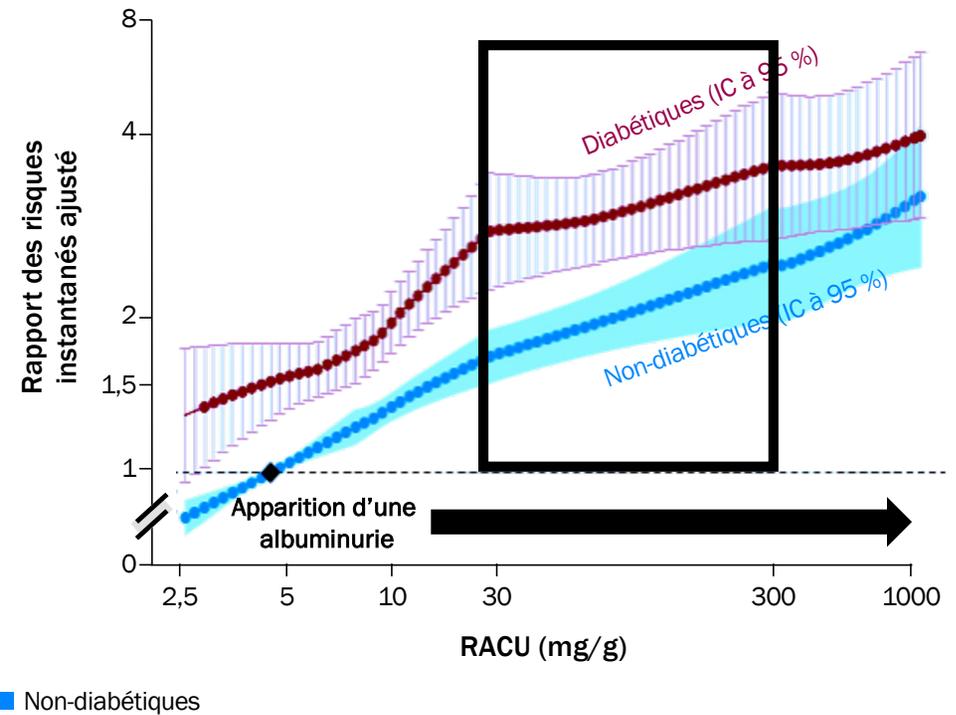
1. Connaître les nouveautés en protection cardio-rénale.
2. Connaître les bienfaits cardio-rénaux de l'inhibition du récepteur minéralocorticoïde.
3. Savoir assurer le traitement et le suivi sécuritaire de l'hyperkaliémie.

# Le déclin de la fonction rénale et l'albuminurie sont associés à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire, en présence ou non de diabète

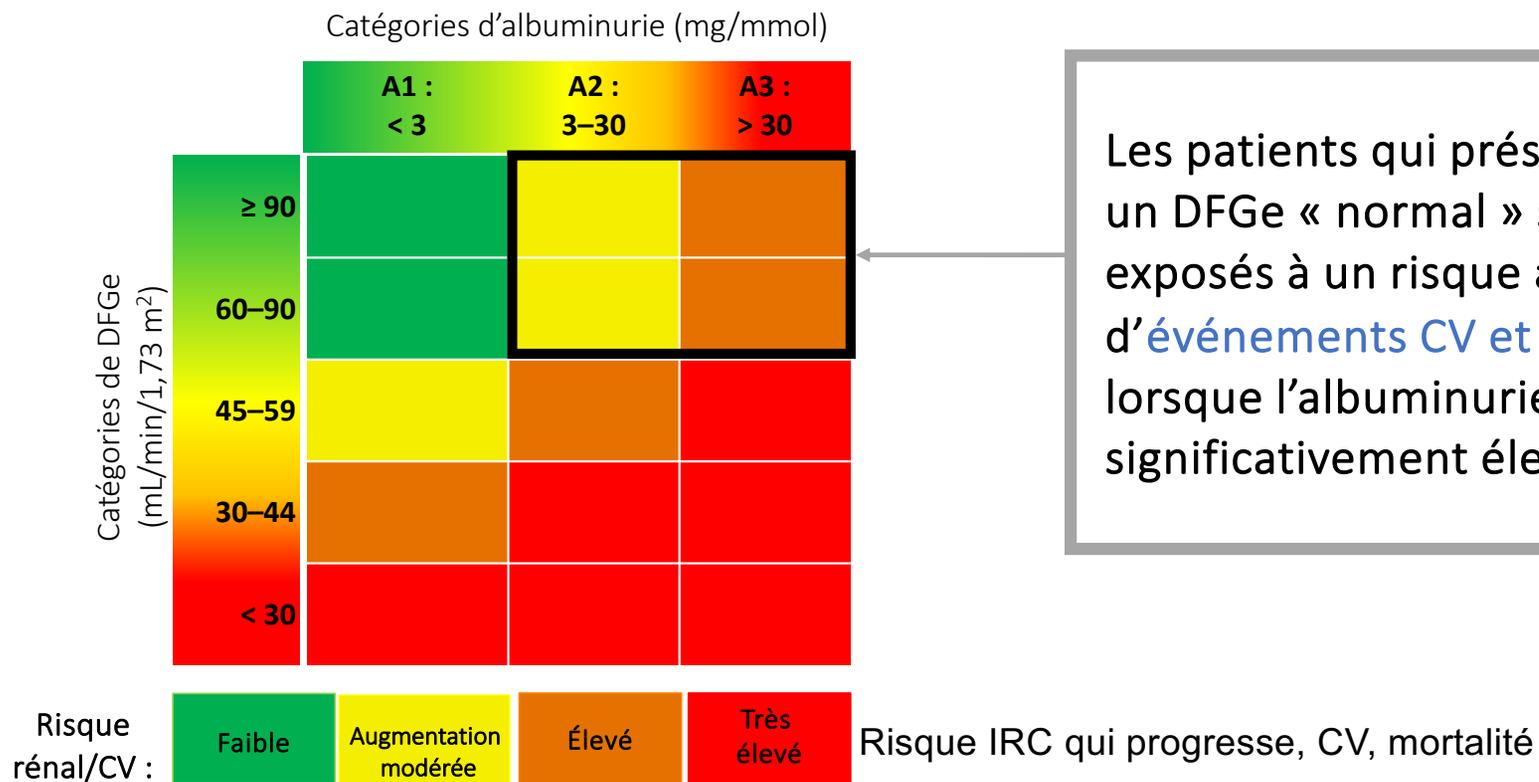
Mortalité cardiovasculaire selon le DFGe chez les participants atteints ou non de diabète



Mortalité cardiovasculaire selon le RACU chez les participants atteints ou non de diabète



## Carte de risque KDIGO: Pronostic de la néphropathie chronique (et CV et mortalité totale) en fonction du DFG et de l'albuminurie



# La néphropathie chronique en présence de diabète

**DÉPISTAGE** au moment  
du diagnostic et chaque  
année (DT2) par :

- détermination du RACU à partir d'un échantillon d'urine aléatoire
- et
- conversion de créatinine sérique en DFGe

DIAGNOSTIC  
de NC en  
présence  
de diabète

=

RACU  $\geq$  2,0 mg/mmol

et/ou

DFGe

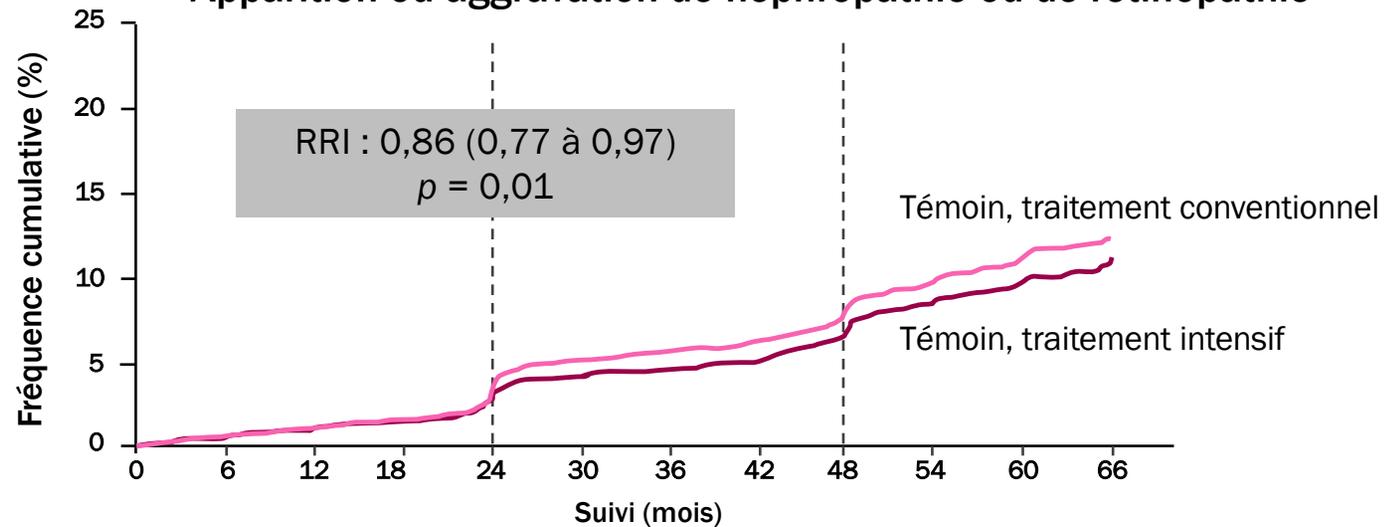
< 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

# ACTIONSS de la prise en charge du diabète

- 
- A** **Taux d'HbA1c** – maîtrise glycémique optimale, habituellement  $\leq 7\%$  (ou  $\leq 6,5\%$  afin de diminuer les risques d'IRC et de rétinopathie, si patient à bas risque d'hypoglycémie)
- 
- C** **Cholestérol** – taux de C-LDL  $< 2,0$  mmol/L ou réduction  $> 50\%$
- 
- T** **TA cible** ( $< 130/80$  mm Hg)
- 
- I** **Interventions** – mode de vie sain (exercice et alimentation saine)
- 
- O** **Ordonnances** – médicaments pour la protection CV et/ou cardiorénale  
A – IECA ou ARA | S – statine | A – AAS, si indiqué | iSGLT2, AR du GLP-1
- 
- N** **Non-fumeur** – sevrage du tabac
- 
- S** **S'occuper du dépistage** des complications
- 
- S** **Santé psychologique** – autogestion, stress, autres obstacles
-

# ADVANCE : principaux résultats microvasculaires

Apparition ou aggravation de néphropathie ou de rétinopathie



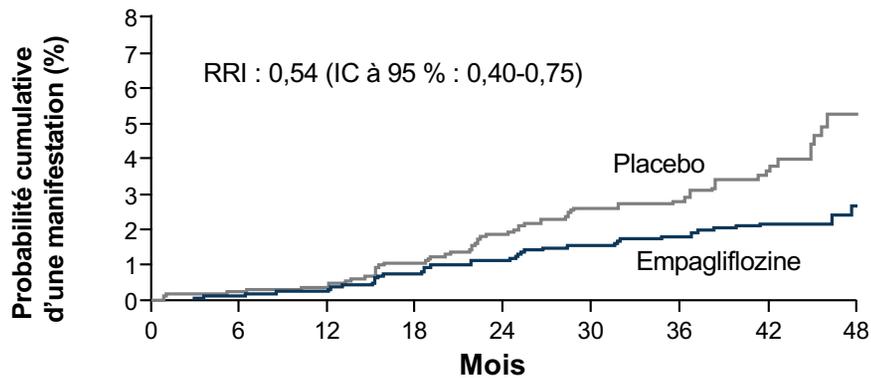
Témoin, traitement intensif : HbA1c cible  $\leq 6,5\%$

Témoin, traitement conventionnel : HbA1c cible définie en fonction des lignes directrices locales

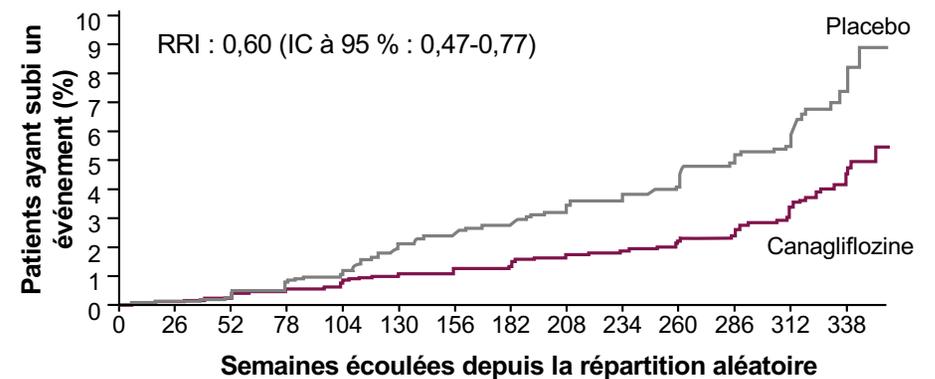
	Intensif	Conventionnel	RRI	p
Néphropathie et rétinopathie (%)	9,4	10,9	0,86	0,01
Néphropathie (%)	4,1	5,2	0,79	0,006
Rétinopathie (%)	6,0	6,3	0,95	NS

# Paramètres rénaux des études 'innocuité cardiovasculaires des iSGLT2: prévention de la NDB

Étude EMPA-REG OUTCOME<sup>1,a</sup>



Programme CANVAS<sup>2,b</sup>



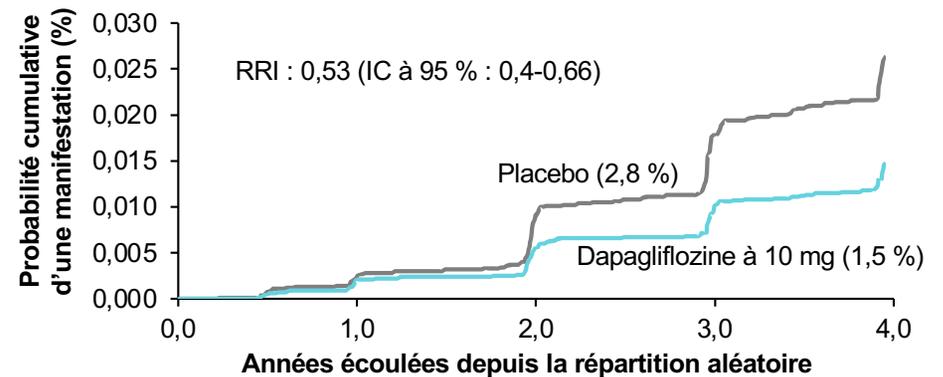
2/3 normoalbuminurie, 1/3 micro et un peu de macro

<sup>a</sup> Le critère d'évaluation rénal composé comprenait l'augmentation par un facteur de deux de la créatininémie accompagnée d'un TFGe  $\leq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la nécessité d'administrer un TSR ou le décès d'origine rénale; <sup>b</sup> Le critère d'évaluation rénal composé comprenait une diminution de 40 % du TFGe, la nécessité d'administrer un TSR ou le décès d'origine rénale; <sup>c</sup> Le critère d'évaluation rénal composé comprenait une diminution du de  $\geq 40$  % à  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> du TFGe, une néphropathie terminale ou le décès d'origine rénale.

IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés; SGLT2 : cotransporteur sodium-glucose de type 2; TFGe : taux de filtration glomérulaire estimé; TSR : traitement de suppléance rénale

1. Wanner C, et al. *N Engl J Med* 2016;375:323-334. 2. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017;377:644-657. 3. Mosenzon O, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:606-617.

Étude DECLARE-TIMI 58<sup>3,c</sup>



## Études positives en NDB (et non-DB) depuis l'an 2000

Études	N, durée	Produit	Réduction du risque rénal	Protection vasculaire	Risques	Mortalité totale	% Non-diabétique
Renaal <sup>1</sup>	1 513 3,4 ans	Irbesartan	-16%	non	1,5% IRA	non	0%
IDNT <sup>2</sup>	1 715 2,6 ans	Losartan	-20%	non	2% hyperK	non	0%
Credence <sup>3</sup>	4 401 2.6 ans	Canagliflozine	-34%	oui	Moins que placebo	-17% ns	0%
DAPA-CKD <sup>4</sup>	4 304 2,4 ans	Dapagliflozine	-44%	oui	Moins que placebo	-31%	32%
EMPA-Kidney <sup>7</sup>	6609 2 ans	Empagliflozine	-29%	non	Idem au placebo	-13% ns	54%
SONAR <sup>5</sup>	2 648 2.2 ans	Atrasentan	-35%	non	Surcharge et anémie	non	0%
FIDELITY <sup>6</sup>	13 171 3 ans	Finerenone	-23%	oui	HyperK 14%, vs 6,9%	-11% ns	0%

1. NEJM2001,345,861. 2. NEJM2001,345,851. 3. NEJM2019,380,2295. 4. NEJM2020,383,1436. 5. Lancet2019,11,393,1937. 6. Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474-484. 7. NEJM2022/11/04  
**aGLP1: Étude FLOW: Semaglutide: en 2024**

## Études positives en NDB (et non-DB) depuis l'an 2000

Études	N, durée	Produit	Réduction du risque rénal	Protection vasculaire	Risques	Mortalité totale	Non-diabétique
Renaal <sup>1</sup>	1 513 3,4 ans	Irbesartan	-16%	non	1,5% IRA	non	0%
IDNT <sup>2</sup>	1 715 2,6 ans	Losartan	-20%	non	2% hyperK	non	0%
Credence <sup>3</sup>	4 401 2.6 ans	Canagliflozine	-34%	oui	Moins que placebo	-17% ns	0%
DAPA-CKD <sup>4</sup>	4 304 2,4 ans	Dapagliflozine	-44%	oui	Moins que placebo	-31%	32%
EMPA-Kidney <sup>7</sup>	6609 2 ans	Empagliflozine	-29%	non	Idem au placebo	-13% ns	54%
SONAR <sup>5</sup>	2 648 2.2 ans	Atrasentan	-35%	non	Surcharge et anémie	non	0%
FIDELITY <sup>6</sup>	13 171 3 ans	Finerenone	-23%	oui	HyperK 14%, vs 6,9%	-11% ns	0%

1. NEJM2001,345,861. 2. NEJM2001,345,851. 3. NEJM2019,380,2295. 4. NEJM2020,383,1436. 5. Lancet2019,11,393,1937. 6. Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474-484. 7. NEJM2022/11/04  
**aGLP1: Étude FLOW: Semaglutide: en 2024**

## Études positives en NDB (et non-DB) depuis l'an 2000

Études	N, durée	Produit	Réduction du risque rénal	Protection vasculaire	Risques	Mortalité totale	Non-diabétique
Renaal <sup>1</sup>	1 513 3,4 ans	Irbesartan	-16%	non	1,5% IRA	non	0%
IDNT <sup>2</sup>	1 715 2,6 ans	Losartan	-20%	non	2% hyperK	non	0%
Credence <sup>3</sup>	4 401 2.6 ans	Canagliflozine	-34%	oui	Moins que placebo	-17% ns	0%
DAPA-CKD <sup>4</sup>	4 304 2,4 ans	Dapagliflozine	-44%	oui	Moins que placebo	-31%	32%
EMPA-Kidney <sup>7</sup>	6609 2 ans	Empagliflozine	-29%	non	Idem au placebo	-13% ns	54%
SONAR <sup>5</sup>	2 648 2.2 ans	Atrasentan	-35%	non	Surcharge et anémie	non	0%
FIDELITY <sup>6</sup>	13 171 3 ans	Finerenone	-23%	oui	HyperK 14%, vs 6,9%	-11% ns	0%

1. NEJM2001,345,861. 2. NEJM2001,345,851. 3. NEJM2019,380,2295. 4. NEJM2020,383,1436. 5. Lancet2019,11,393,1937. 6. Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474-484. 7. NEJM2022/11/04  
**aGLP1: Étude FLOW: Semaglutide: en 2024**

## Études positives en NDB (et non-DB) depuis l'an 2000

Études	N, durée	Produit	Réduction du risque rénal	Protection vasculaire	Risques	Mortalité totale	Non-diabétique
Renaal <sup>1</sup>	1 513 3,4 ans	Irbesartan	-16%	non	1,5% IRA	non	0%
IDNT <sup>2</sup>	1 715 2,6 ans	Losartan	-20%	non	2% hyperK	non	0%
Credence <sup>3</sup>	4 401 2.6 ans	Canagliflozine	-34%	oui	Moins que placebo	-17% ns	0%
DAPA-CKD <sup>4</sup>	4 304 2,4 ans	Dapagliflozine	-44%	oui	Moins que placebo	-31%	32%
EMPA-Kidney <sup>7</sup>	6609 2 ans	Empagliflozine	-29%	non	Idem au placebo	-13% ns	54%
SONAR <sup>5</sup>	2 648 2.2 ans	Atrasentan	-35%	non	Surcharge et anémie	non	0%
FIDELITY <sup>6</sup>	13 171 3 ans	Finerenone	-23%	oui	HyperK 14%, vs 6,9%	-11% ns	0%

1. NEJM2001,345,861. 2. NEJM2001,345,851. 3. NEJM2019,380,2295. 4. NEJM2020,383,1436. 5. Lancet2019,11,393,1937. 6. Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474-484. 7. NEJM2022/11/04  
**aGLP1: Étude FLOW: Semaglutide: en 2024**

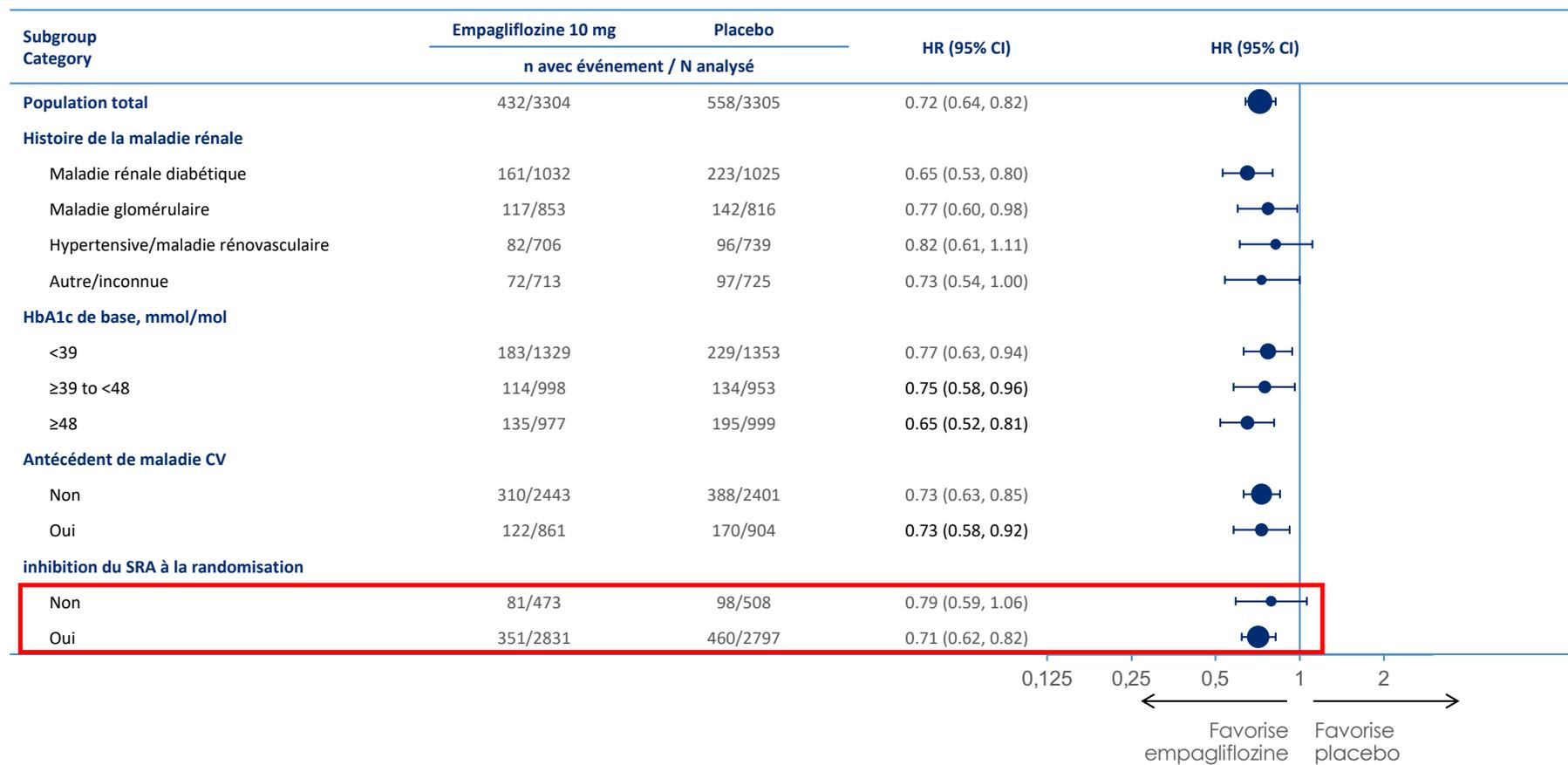
## Études positives en NDB (et non-DB) depuis l'an 2000

Études	N, durée	Produit	Réduction du risque rénal	Protection vasculaire	Risques	Mortalité totale	Non-diabétique
Renaal <sup>1</sup>	1 513 3,4 ans	Irbesartan	-16%	non	1,5% IRA	non	0%
IDNT <sup>2</sup>	1 715 2,6 ans	Losartan	-20%	non	2% hyperK	non	0%
Credence <sup>3</sup>	4 401 2.6 ans	Canagliflozine	-34%	oui	Moins que placebo	-17% ns	0%
DAPA-CKD <sup>4</sup>	4 304 2,4 ans	Dapagliflozine	-44%	oui	Moins que placebo	-31%	32%
EMPA-Kidney <sup>7</sup>	6609 2 ans	Empagliflozine	-29%	non	Idem au placebo	-13% ns	54%
SONAR <sup>5</sup>	2 648 2.2 ans	Atrasentan	-35%	non	Surcharge et anémie	non	0%
FIDELITY <sup>6</sup>	13 171 3 ans	Finerenone	-23%	oui	HyperK 14%, vs 6,9%	-11% ns	0%

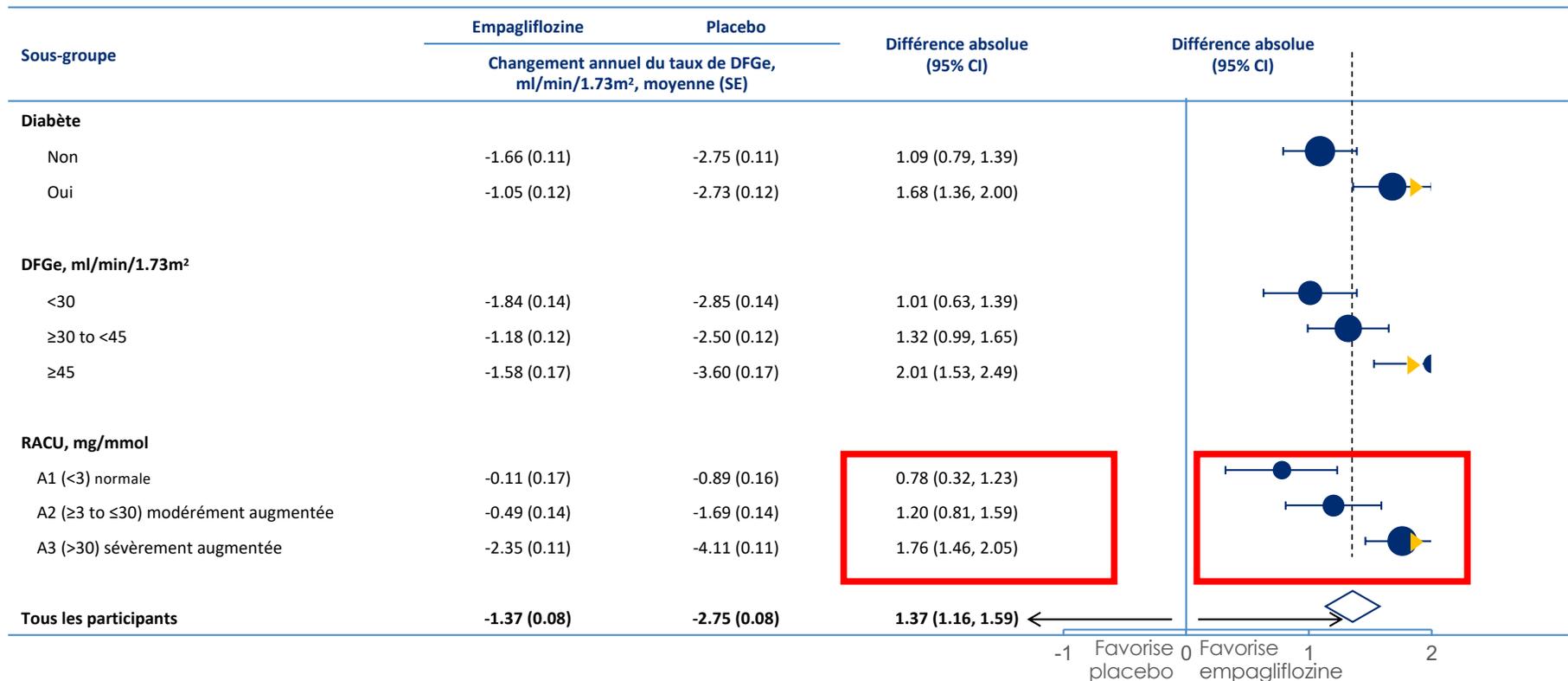
1. NEJM2001,345,861. 2. NEJM2001,345,851. 3. NEJM2019,380,2295. 4. NEJM2020,383,1436. 5. Lancet2019,11,393,1937. 6. Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474-484. 7. NEJM2022/11/04  
**aGLP1: Étude FLOW: Semaglutide: en 2024**

# EMPA-KIDNEY: analyse de sous-groupe de l'aboutissement primaire

## Sous-groupes d'intérêt particulier



# EMPA-KIDNEY: taux annuel du changement de DFGe (pente chronique) en fonction de sous-groupes clés



Mean annual rates of change in estimated GFR from 2 months to the final follow-up visit ('chronic slopes') by treatment allocation were estimated using shared parameter models. \*Trend test across all subgroups

CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio.

1. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med*. 2022 [published online ahead of print]; doi: 10.1056/NEJMoa2204233.; 2. Data on file.

- **L'étude EMPA-Kidney élargie les bénéfices des iSGLT2 a des patients jusqu'ici peu étudié, comme:**
  - **Patients IRC sans albuminurie**
  - **DFG jusqu'à 20cc/min**
  - **Patients sans iSRAA**
  - **Non-DB (comme dans DAPA-CKD)**

# L'innocuité des iSGLT-2 est bien établie : moins d'effets secondaires que le placebo dans toutes les études!

## Aucune augmentation systématique des risques :

- de lésions rénales aiguës
- d'infections urinaires
- d'hyperkaliémie
- de fractures

## Augmentation des risques :

- de mycoses génitales
- d'acidocétose diabétique (rare)

## Rare ou aucun risque :

- de gangrène de Fournier
- d'amputations (CANA – seulement dans les études sur les résultats CV, pas rénaux)

### Tous effets indésirables graves (%)

P

**DAPA CKD**

Dapagliflozine

Placebo

29,5%

33,9%

0,002

### Tous effets indésirables graves (événements/1000 patients-années)

RR

**CREDESCENCE**

Canagliflozine

Placebo

145,2

164,4

0,87 (0,79-0,97)

*Veillez consulter la monographie de produit pour connaître les mises en garde et les précautions spécifiques.*

CANA : canagliflozine; CV : cardiovasculaires; iSGLT-2 : inhibiteurs du cotransporteur du sodium-glucose de type 2; RR: rapport de risque

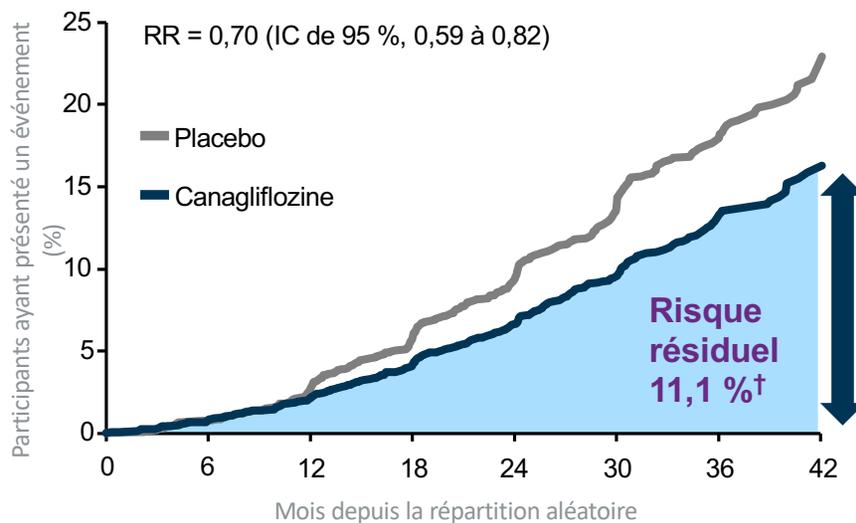
Wiviott SD, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57; Neal B, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:644-57; Zinman B, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-128. Perkovic V, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-306;

Perkovic V, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-306; Heerspink HJL, et al. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-46.

# Malgré l'inhibition du SRAA et iSGLT2, les patients continuent de présenter un risque résiduel de progression de la néphropathie chronique

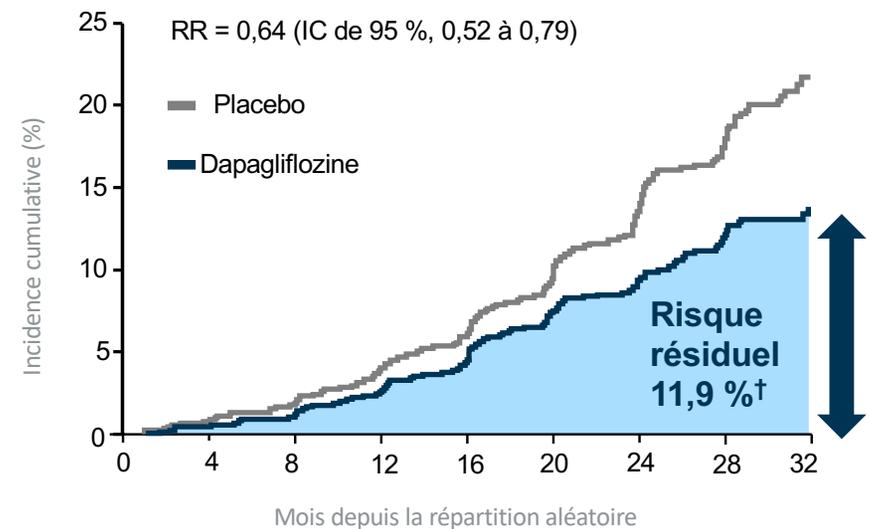
## CREDESCENCE : Canagliflozine (+ IECA/ARA)

Principal critère d'évaluation composite : NPST, doublement du taux de créatinine sérique, et décès d'origine rénale ou CV<sup>1</sup>



## DAPA-CKD : Dapagliflozine (+ IECA/ARA) – Sous-groupe atteint de diabète de type 2

Principal critère d'évaluation composite : Diminution soutenue de  $\geq 50\%$  du TFGe, néphropathie au stade terminal, décès d'origine rénale ou CV<sup>2</sup>



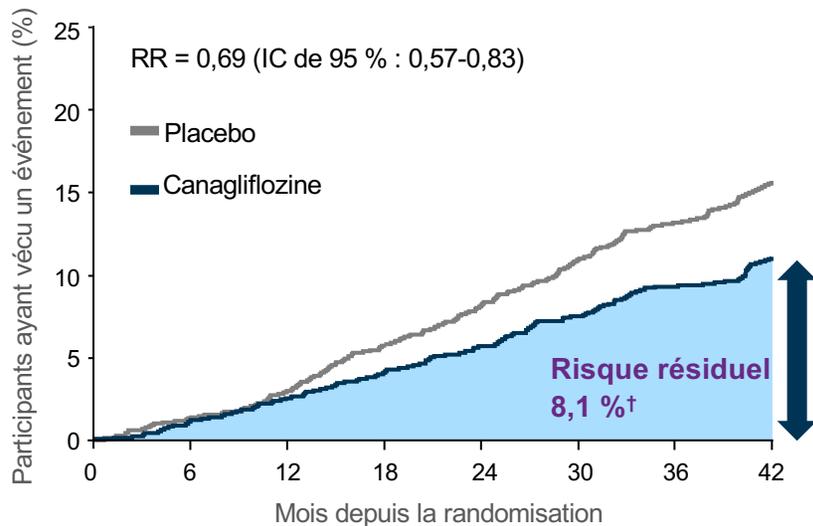
† Pourcentage présentant un événement ciblé par le critère d'évaluation principal malgré le traitement par inhibiteur du SGLT2.

NPST: néphropathie stade terminal; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; CV : cardiovasculaire; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; RR : rapport des risques; SGLT2 : cotransporteur sodium-glucose de type 2; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone;.

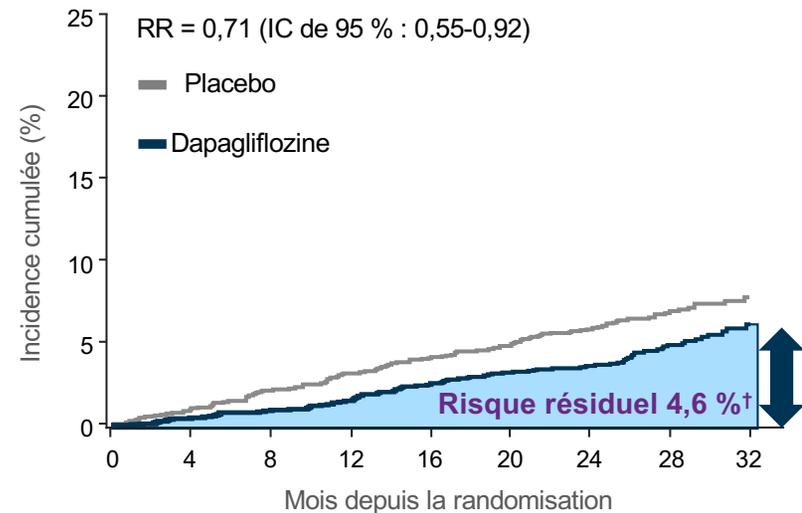
1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
2. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Jan;9(1):22-31.

# Malgré le blocage du SRAA et iSGLT2, les patients continuent de présenter un risque résiduel de **décès d'origine CV ou d'HIC**

**CREDESCENCE : Canagliflozine (+ IECA ou ARA)**  
 Décès d'origine CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque<sup>1</sup>



**DAPA-CKD : Dapagliflozine (+ IECA ou ARA) – cohorte entière**  
 Décès d'origine CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque<sup>2</sup>



† Pourcentage de cas présentant un événement du critère primaire en dépit du traitement par i-SGLT2.

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; IC : intervalle de confiance; CV : cardiovasculaire; HIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque; RR : ratio de risque; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone; i-SGLT2 : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2; DT2 : diabète de type 2

1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
2. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.



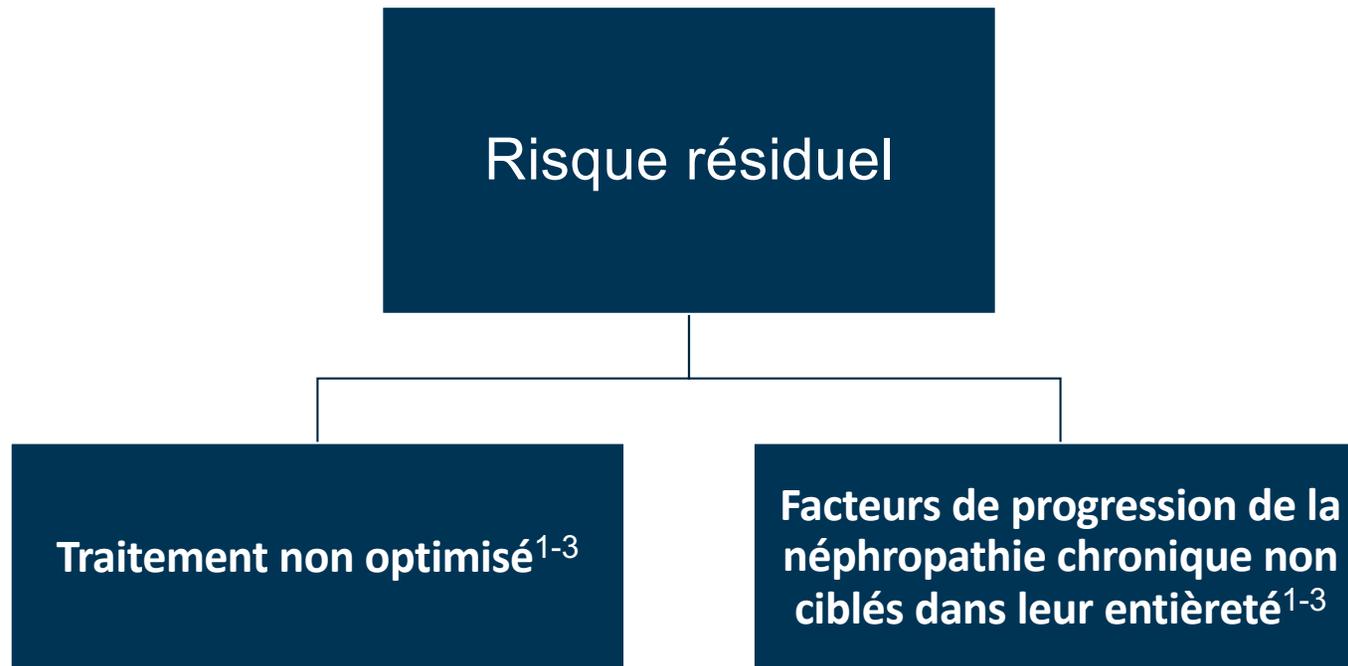
NDB: Devant les risques résiduels important: il y a un urgent besoin d'autres cibles thérapeutiques pour protéger le cœur et les reins de ces patients.

Faculté de médecine

Université   
de Montréal

 **Hôpital Maisonneuve-Rosemont**  
Centre affilié à l'Université de Montréal

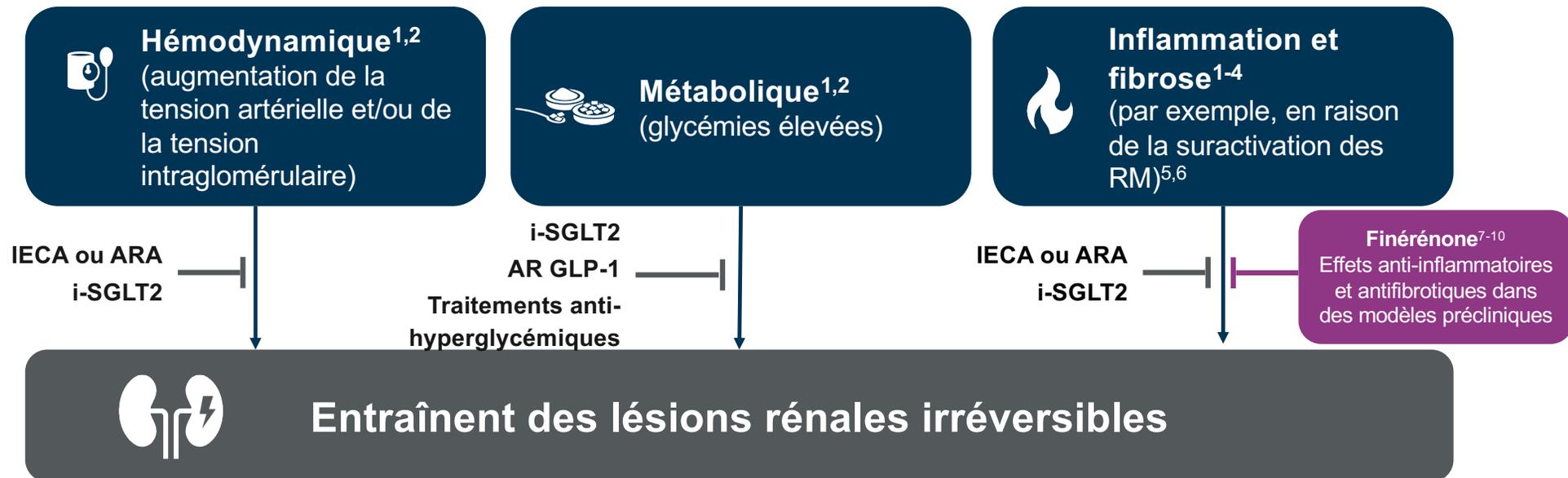
## **NDB: Les patients ont un risque accru de progression de la néphropathie chronique et de décès CV ou d'HIC en raison d'un **risque résiduel****



CV : cardiovasculaire; HIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque

1. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Dec 7;12(12):2032-2045.
2. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM, et al. J Physiol. 2014 Sep 15;592(18):3997-4012.
3. Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. Hypertension. 2015 Feb;65(2):257-63.

# On suppose que la finérénone, un nouvel ARM non stéroïdien, ralentit la progression de la néphropathie chronique en ciblant l'inflammation et la fibrose

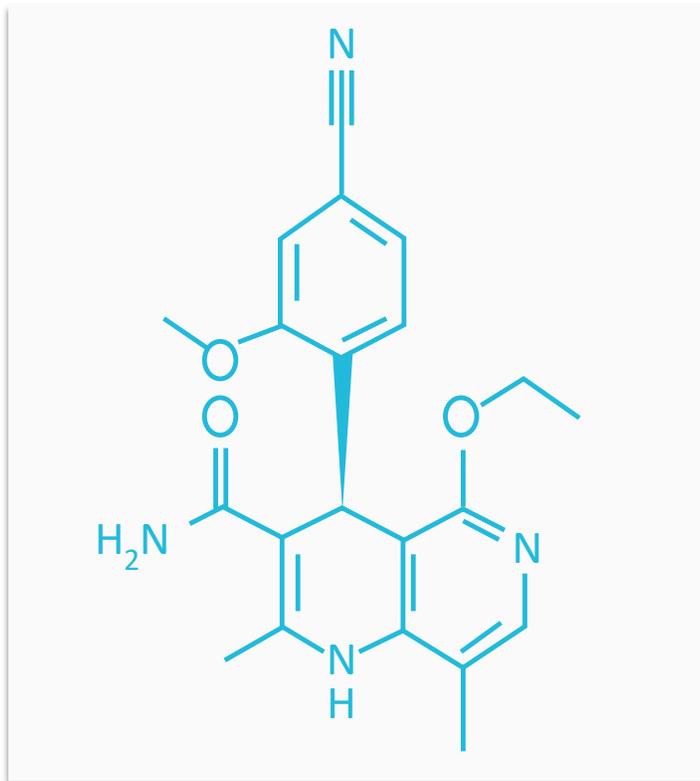


IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; TA : tension artérielle; AR GLP-1 : agonistes des récepteurs du GLP-1; ARM : antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes; i-SGLT2 : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2; DT2 : diabète de type 2.

1. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Dec 7;12(12):2032-2045.
2. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM, et al. J Physiol. 2014 Sep 15;592(18):3997-4012.
3. Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. Hypertension. 2015 Feb;65(2):257-63.

4. Zelniker TA, Braunwald E. J Am Coll Cardiol. 2020;75(4):422-34.
5. Buonafina M, Bonnard B, Jaisser F. Am J Hypertens. 2018 Oct 15;31(11):1165-1174.
6. Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY, et al. Handb Exp Pharmacol. 2017;243:271-305.
7. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2014 Jul;64(1):69-78.
8. Grune J, Beyhoff N, Smeir E, et al. Hypertension. 2018 Apr;71(4):599-608.
9. Lattenist L, Lechner SM, Messaoudi S, et al. Hypertension. 2017 May;69(5):870-878.
10. Barrera-Chimal J, Estrela GR, Lechner SM, et al. Kidney Int. 2018 Jun;93(6):1344-1355.

## La finérénone est un nouvel antagoniste non stéroïdien et sélectif des récepteurs des minéralocorticoïdes



**Molécule volumineuse et non stéroïdienne<sup>1</sup>**

**Sa structure unique permet une interaction sélective et puissante avec le RM et la régulation de l'expression des gènes<sup>1</sup>**

**Présente des effets anti-fibrotiques et anti-inflammatoires<sup>2,3</sup>**

RM : récepteur des minéralocorticoïdes

1. Kolkhof P, et al. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:271–305; 2. Kolkhof P, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64:69-78; 3. Grune J, et al. *Hypertension* 2018;71:599-608

La liaison différentielle au RM des ARM stéroïdiens comparativement à la finérénone se traduit par des effets distincts sur l'expression des gènes et des effets cliniques différents

	Antagonistes de l'aldostérone		Finérénone
	 <p>Spironolactone</p>	 <p>Éplérénone</p>	 <p>Finérénone</p>
<b>Propriétés structurales</b>	Plate (stéroïdien)	Plate (stéroïdien)	Volumineuse (non stéroïdien) <sup>1,5</sup>
<b>Sélectivité pour le RM</b>	Faible <sup>4,10</sup>	Modérée <sup>4,10</sup>	Élevée <sup>1,2,10</sup>
<b>Effets secondaires sexuels</b>	Oui (gynécomastie) <sup>4</sup>	Moins que la spironolactone <sup>4</sup>	Aucun signe dans le cadre des études de phase II <sup>7-9</sup>
<b>Hyperkaliémie</b>	Oui <sup>4</sup>	Oui <sup>4</sup>	Modérément accrue <sup>*,7-9</sup>
<b>Effet sur la tension artérielle</b>	+++	++	+

RM : récepteur des minéralocorticoïdes

1. Bärfacker L, et al. *ChemMedChem* 2012;7:1385–1403; 2. Pitt B, et al. *Eur J Heart Fail* 2012;14:668–675; 3. Kolkhof P, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64:69–78; 4. Sica DA. *Heart Fail Rev* 2005;10:23–29; 5. Amazit L, et al. *J Biol Chem* 2015;290:21876–21889; 6. Kolkhof P, et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:417–424; 7. Pitt B, et al. *Eur Heart J* 2013;34:2453–2463; 8. Bakris GL, et al. *JAMA* 2015;314:884–894; 9. Filippatos G, et al. *Eur Heart J* 2016;37:2105–2114; 10. kolkhof P, et al. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:271–305

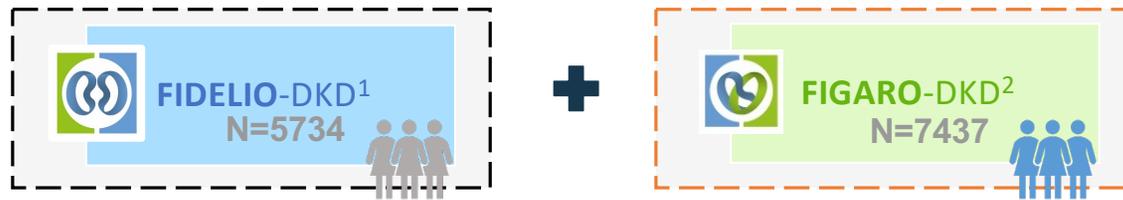
D'après les données précliniques recueillies dans le cadre du programme de phase II ARTS

Données cliniques avec finérénone en NDB

FIDELITY :  
Une méta-analyse prédéfinie  
des données FIDELIO-DKD et  
FIGARO-DKD

## FIDELITY<sup>1-3</sup>

Les patients éligibles dans la méta-analyse pré-spécifiée FIDELITY inclus ceux avec NDB2 (MAU ou protéinurie, DFG > 25), traités avec une dose optimisée d'iECA/ARA, suivi médian 3 ans<sup>1,2</sup>



## FIDELITY : principales caractéristiques de base et médicaments

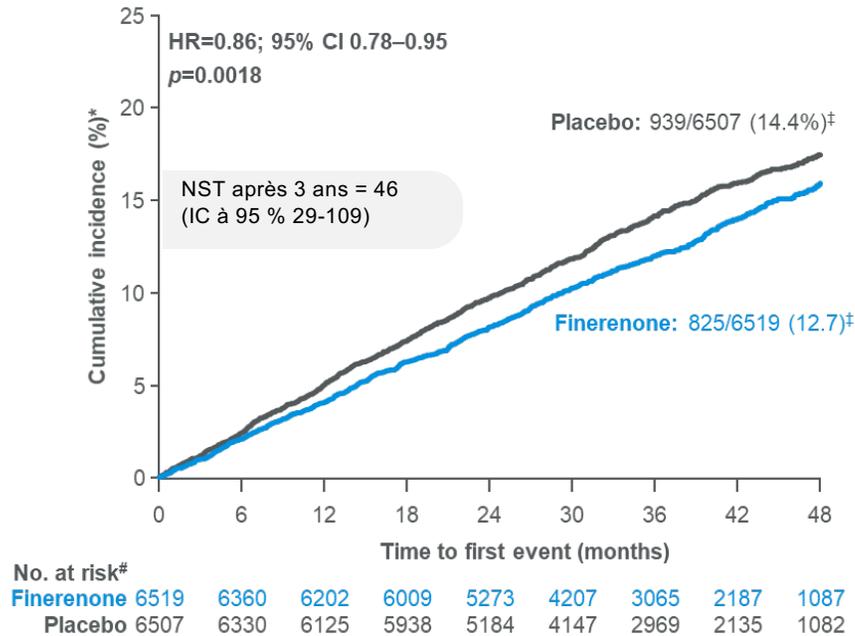
Caractéristiques de base sélectionnées	Total (n=13 026)
Âge	64,8 +/- 9,5
DFG moyen, (ml/min)	57,6
HbA1c, %, moyenne	7.7
TAS/TAD, mmHg	137/76
Durée du DT2, années, moyenne	15.4
Antécédents de maladie CV, n (%)	5935 (46)
Médicaments de base sélectionnés, n (%)	
RASi	13 003 (100)
Insuline	7630 (59)
SGLT-2i	877 (6,7)
GLP-1RA	944 (7.2)

Données cliniques avec finérénone en NDB

# FIDELITY: Résultats

## FIDELITY: résultats CV

### Délai avant décès CV, IM non mortel, AVC non mortel ou hospitalisation pour IC



Résultat	Finérénone (n = 6519)	Placebo (n=6507)	Risque relatif (IC à 95 %)	p
	n (%)	n (%)		
<b>Résultat du CV composite<sup>§</sup></b>	<b>825 (12.7)</b>	<b>939 (14.4)</b>	<b>0.86 (0,78–0,95)</b>	<b>0.0018</b>
Décès CV	322 (4.9)	364 (5.6)	0.88 (0,76–1,02)	0.0922
IM non mortel	173 (2.7)	189 (2.8)	0.91 (0,74–1,12)	0.3601
AVC non mortel	198 (3.0)	198 (3.0)	0.99 (0,82–1,21)	0.9460
Hospitalisation pour IC	256 (3.9)	325 (5.0)	0.78 (0,66–0,92)	0.0030

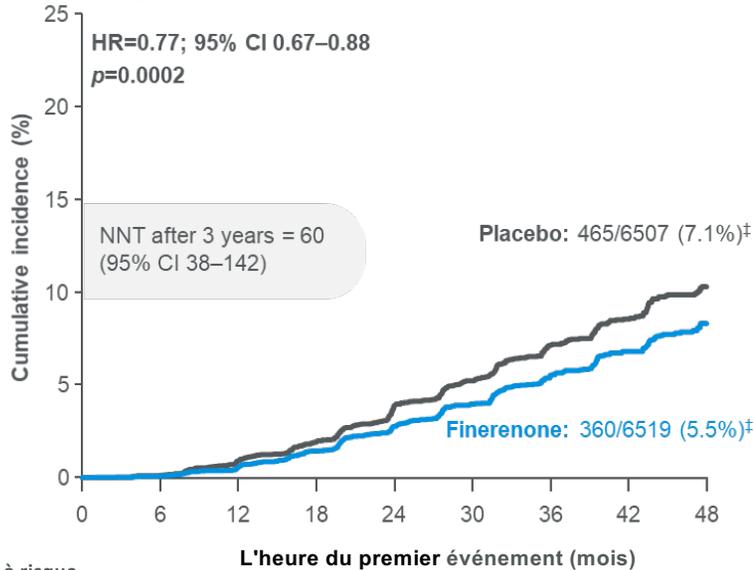
0.5 1 2

← Favorise la finerenone Favorise le placebo →

\*Incidence cumulée calculée par l'estimateur d'Aalen-Johansen en utilisant les décès dus à d'autres causes comme risque concurrent ; <sup>#</sup>les sujets à risque ont été calculés au début du point temporel ; <sup>‡</sup>nombre de patients avec un événement sur une médiane de 3,0 ans de suivi ; <sup>§</sup>composite du délai jusqu'au premier décès d'origine CV, IDM non mortel, AVC non mortel ou hospitalisation pour IC

Philippe G, et coll. ESC 2021 ; résumé 7161

## Délai jusqu'à l'insuffisance rénale,\* soutenue# Diminution ≥ 57 % du DFGe par rapport au départ, ou décès rénal‡



Non à risque	Finérénone	6519	6291	6107	5848	5027	3973	2815	2024	959
	Placebo	6507	6292	6071	5815	4949	3932	2798	1988	962

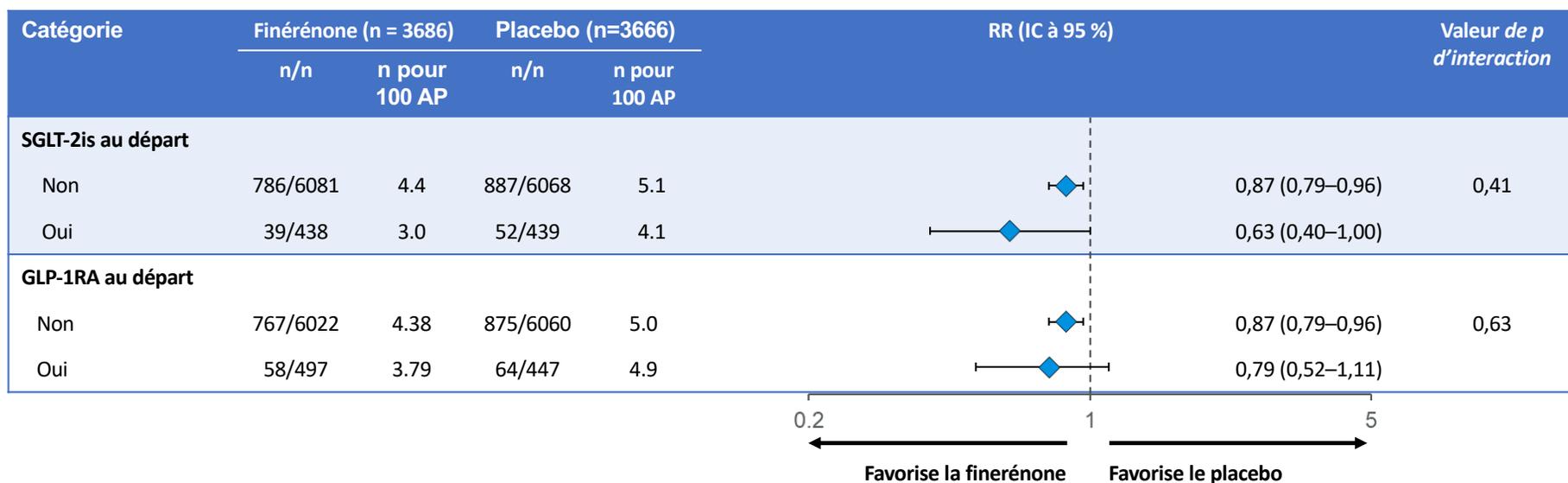
Résultat	Finérénone (n = 6519)	Placebo (n=6507)	RR (IC à 95 %)	p
	n (%)	n (%)		
<b>Résultat composé rénal</b>	<b>360 (5.5)</b>	<b>465 (7.1)</b>	<b>0.77 (0,67–0,88)</b>	<b>0.0002</b>
Insuffisance rénale*	254 (3.9)	297 (4.6)	0.84 (0,71–0,99)	0.039
ESKD	151 (2.3)	188 (2.9)	0.80 (0,64–0,99)	0.040 <sup>¶</sup>
Soutenu <sup>#</sup> diminution du DFGe à <15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	195 (3.0)	237 (3.6)	0.81 (0,67–0,98)	0.026 <sup>¶</sup>
Soutenu <sup>#</sup> Diminution de ≥ 57 % du DFGe par rapport au départ	257 (3.9)	361 (5.5)	0.70 (0,60–0,83)	<0,0001
Mort rénale <sup>‡</sup>	2 (<0,1)	4 (<0,1)	0.53 (0,10–2,91)	0.459



\*ESKD ou diminution soutenue du DFGe < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; <sup>#</sup>confirmé par deux mesures d'eGFR à ≥ 4 semaines d'intervalle ; <sup>‡</sup>les événements ont été classés comme mort rénale si : (1) le patient est décédé ; (2) la KRT n'avait pas été initiée alors qu'elle était cliniquement indiquée ; et (3) il n'y avait aucune autre cause probable de décès ;

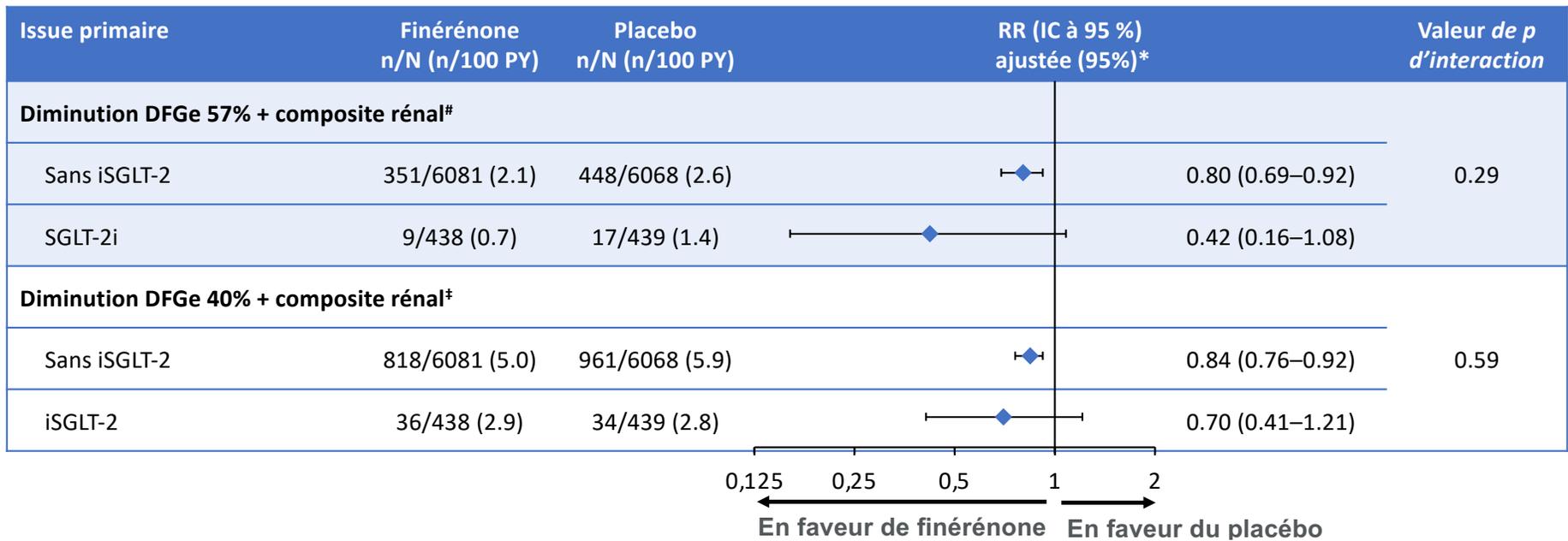
<sup>§</sup>numéro des patients avec un événement sur une médiane de 3,0 ans de suivi ; <sup>¶</sup>analyses pour p-v

Les effets de la finérénone sur le résultat composé CV étaient cohérents, quelle que soit l'utilisation initiale de iSGLT-2 ou de aGLP-1



- Les intervalles de confiance sont larges dans les sous-groupes de traitement combiné, en raison du petit nombre de patients et des faibles taux d'événements
- **Des conclusions définitives sur les thérapies combinées ne sont pas possibles**

# Le bénéfice au niveau rénal était constant quelle que soit l'utilisation d'un iSGLT-2 au départ



- Les intervalles de confiance sont larges dans les sous-groupes de traitement combiné, en raison du petit nombre de patients et des faibles taux d'événements
- **Des conclusions définitives sur les thérapies combinées ne sont pas possibles**

\*Adjusted HR for HbA1c, SBP, UACR at baseline (log-transformed), eGFR at baseline; <sup>#</sup>eGFR 57% kidney composite outcome defined as kidney failure (end-stage kidney disease or eGFR <15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), a sustained ≥57% decrease in eGFR from baseline (equivalent to a doubling of serum creatinine) for ≥4 weeks, or renal death; <sup>‡</sup>eGFR 40% kidney composite outcome defined as kidney failure (end-stage kidney disease or eGFR <15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), a sustained ≥40% decrease in eGFR from baseline maintained for ≥4 weeks, or renal death  
 Rossing P, et al. ASN 2021; Abstract SA-OR22

Données cliniques avec finérénone en NDB

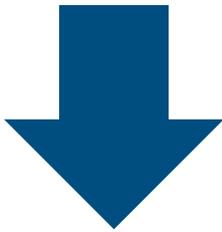
FIDELITY:  
Sécurité

**Treatment-emergent AEs<sup>a</sup>****Number of patients with event (%)**

	<b>Finerenone (n = 6510)</b>	<b>Placebo (n = 6489)</b>
Any AE	5602 (86.1)	5607 (86.4)
AE related to study drug	1206 (18.5)	862 (13.3)
AE leading to treatment discontinuation	414 (6.4)	351 (5.4)
Any serious AE <sup>b</sup>	2060 (31.6)	2186 (33.7)
Serious AE <sup>b</sup> related to study drug	83 (1.3)	61 (0.9)
Serious AE <sup>b</sup> leading to treatment discontinuation	145 (2.2)	154 (2.4)
Investigator-reported hyperkalaemia <sup>c</sup>	912 (14.0)	448 (6.9)
Hyperkalaemia related to study drug	573 (8.8)	249 (3.8)
Permanent discontinuation due to hyperkalaemia	110 (1.7)	38 (0.6)
Serious hyperkalaemia <sup>b</sup>	69 (1.1)	16 (0.2)
Hospitalization due to serious hyperkalaemia	61 (0.9)	10 (0.2)
Fatal hyperkalaemia	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigator-reported hypokalaemia	70 (1.1)	149 (2.3)
Investigator-reported renal-related AEs		
Acute kidney injury <sup>d</sup>	220 (3.4)	234 (3.6)
Hospitalization due to acute kidney injury <sup>d</sup>	85 (1.3)	86 (1.3)
Treatment discontinuation due to acute kidney injury <sup>d</sup>	14 (0.2)	10 (0.2)
Adverse events affecting $\geq 5\%$ of patients in either group <sup>d</sup>		
Hyperkalaemia	781 (12.0)	382 (5.9)

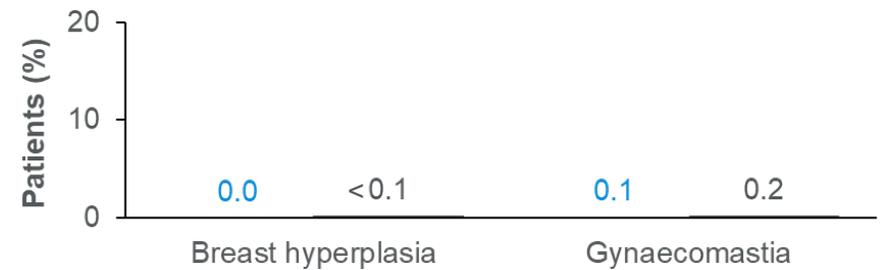
## FIDELITY: Sécurité

**Effet modeste sur la tension artérielle systolique**

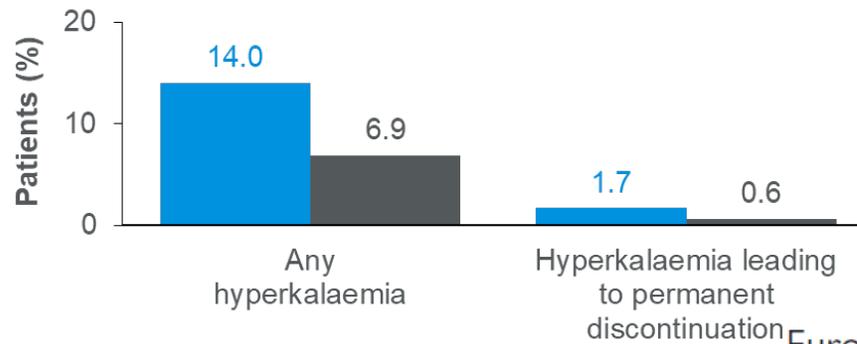


Changement corrigé par placebo de la TAS moyenne de **-3,7 mmHg** à 4 mois

**Pas d'effets secondaires sexuels**



**Augmentation de l'hyperkaliémie avec un impact clinique minimal dans l'étude**

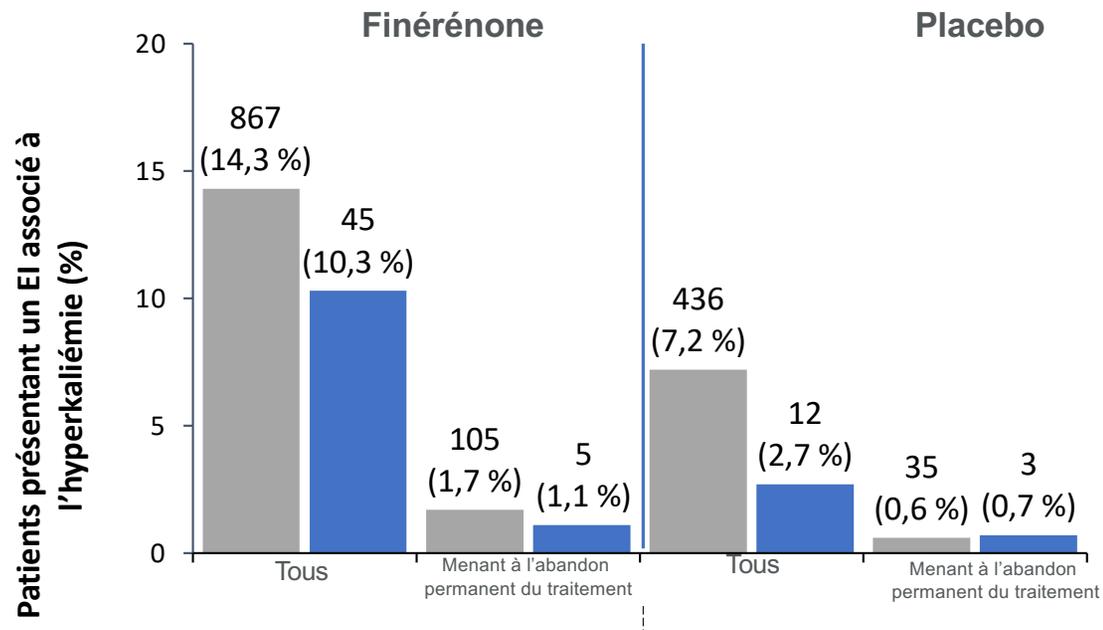


**Finérénone (n = 6510)**

**Placebo (n=6489)**

## FIDELITY: HK avec et sans iSGLT2

Aucun inhibiteur du SGLT-2 au début de l'étude (95 %) §  
 Inhibiteur du SGLT-2 au début de l'étude (5 %) §



EI : effet indésirable; § Utilisation d'un inhibiteur du SGLT-2 au début de l'étude : oui (259/5 658) p/r à non (5 399/5 658)  
 Rossing P, et al. ASN 2021; Abstract SA-OR22

# FDELITY: Résumé

## Results



Endpoint CV  
composite

HR (95% CI)    p-value    Risk ↓  
0.86 (0.78 – 0.95)    0.0018    14%



HHF

0.78 (0.66 – 0.92)    0.0030    22%



Kidney  
composite

HR (95% CI)    p-value    Risk ↓  
0.77 (0.67 – 0.88)    0.0002    23%



Dialysis

0.80 (0.64 – 0.99)    0.040    20%

Mais attention à l'hyperkaliémie

# Hyperkaliémie

# Hyperkaliémie – une définition

Compagnon en insuffisance cardiaque de la Société canadienne de cardiologie

Définition	Taux de potassium sérique	Quand faut-il surveiller le potassium sérique?
<b>Normokaliémie</b>	3,5 à 5,0 mEq/L	S.O.
<b>Hyperkaliémie légère</b>	5,1 à 5,6 mEq/L	Vérifier le taux régulièrement, ou dans les 72 heures si le traitement par un ISRAA a été arrêté
<b>Hyperkaliémie modérée</b>	5,6 à 5,9 mEq/L	Vérifier les taux dans les 72 heures suivant toute intervention
<b>Hyperkaliémie grave</b>	> 5,9 mEq/L	Vérifier les taux de 4 à 24 h après toute intervention, et de nouveau après 72 h

À noter que les définitions des taux de potassium sérique varient d'un organisme à l'autre

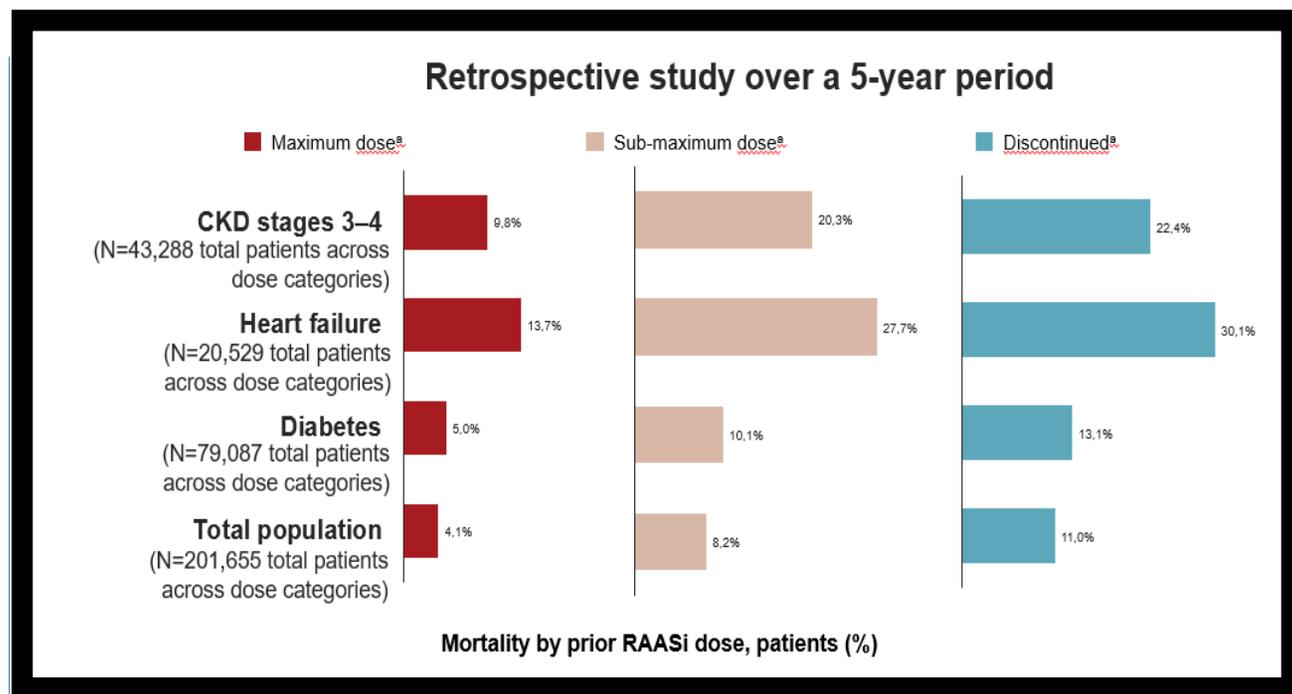
# Hyperkaliémie et mortalité en dialyse

Table 4. HK excursions over a 4-month period and HRs (95% CIs) of clinical outcomes over the subsequent 4 months

Characteristics	Percentage of 4-month periods	All-cause death	All-cause hospitalization	Composite: CV death or CV hospitalization
No. of patients		62 070	60 237	23 312
No. of events		9448	54 804	5570
Event rate (per patient-year)		0.123	0.854	0.186
Peak serum potassium (mEq/L)				
≤5.0	42	1 (Ref.)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
5.1–5.5	28	1.15 (1.09, 1.21)	1.13 (1.11, 1.16)	1.13 (1.05, 1.22)
5.6–6.0	19	1.19 (1.12, 1.26)	1.16 (1.13, 1.19)	1.20 (1.10, 1.30)
>6.0	12	1.33 (1.23, 1.43)	1.28 (1.24, 1.32)	1.33 (1.21, 1.45)

## Ce que nous savons:

- Diminuer ou cesser définitivement les iSRAA est malheureusement une stratégie fréquente du traitement de l'HK
- Par contre utiliser des doses sous-optimale d'iSRAA augmente la mortalité chez tout les types de patients.



<sup>a</sup>In those receiving maximum doses of RAASi therapy; inclusion criteria required 12 months of data prior to index date.

CKD: Chronic kidney disease; RAASi: Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitor

Adapted from Epstein M, et al. Am J Manag Care 2015;21(Suppl. 11):S212–S220

# Stratégies de prise en charge de l'hyperkaliémie

**1**

**PRESCRIRE** un régime pauvre en potassium

---

**2**

**PRENDRE EN CHARGE** l'acidose métabolique

---

**3**

**RECOURIR** aux diurétiques au besoin (et penser aux iSGLT2)

---

**4**

**INTERROMPRE** la prise **OU RÉDUIRE** la dose des médicaments non essentiels associés à l'hyperkaliémie (Potassium PO, AINS)

---

**5**

**UTILISER** des liants du potassium :

- Liants de première génération : sulfonate de polystyrène de sodium (SPS), sulfonate de polystyrène de calcium (SPC)
- Nouveaux liants : cyclosilicate de zirconium sodique (CZS), calcium de sorbitex de patiomer (PSC)

Utiliser l'arrêt des médicaments essentiels (IECA/ARA/ARM) en dernier recours et avoir un plan de reprise

# Conclusions

# Recommandation 2022 de traitement de l'ADA pour la réduction du risque CV et/ou rénal chez les patients atteints d'IRC/DKD en DT2

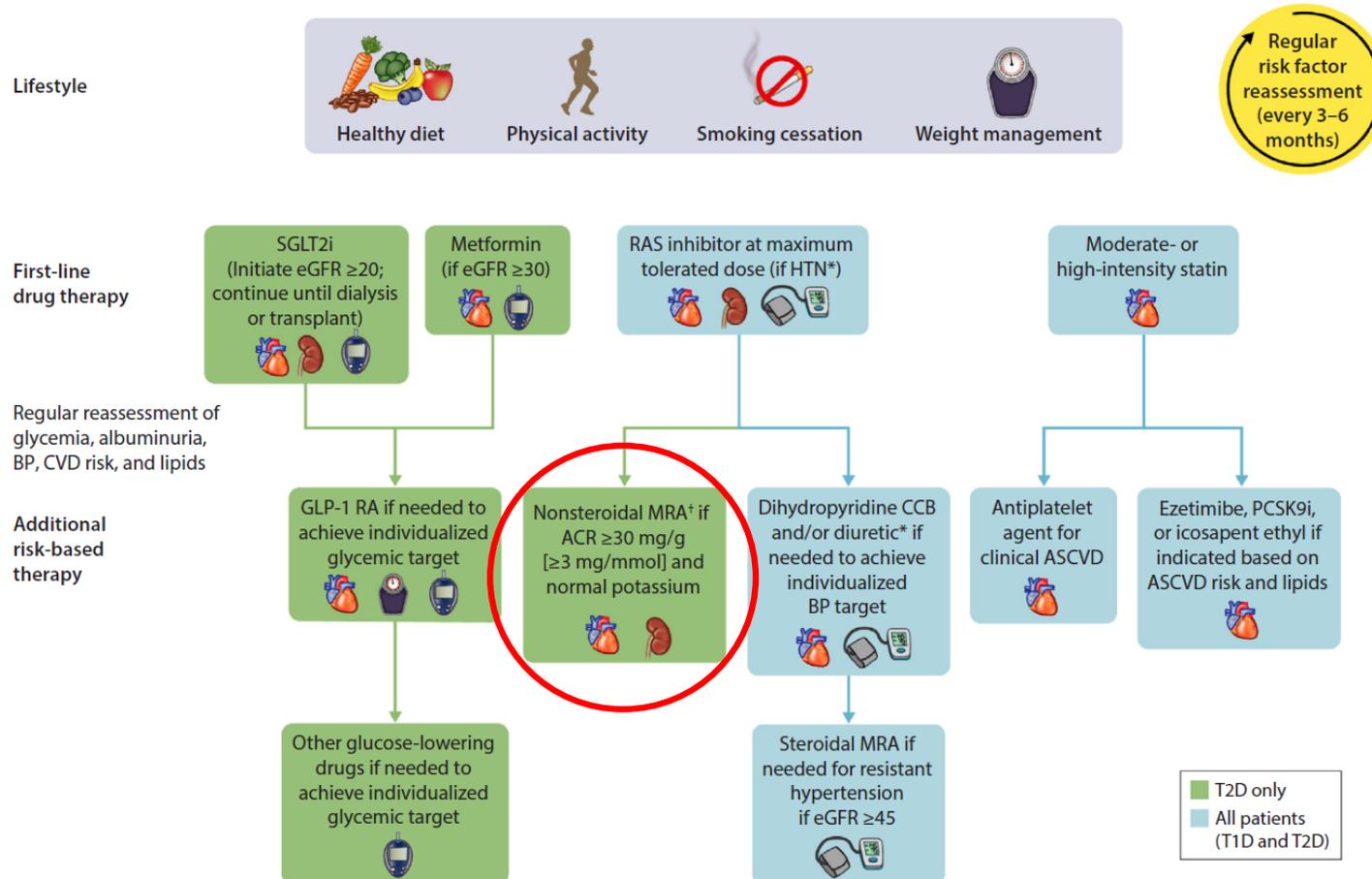
Recommandation <sup>1</sup>	Niveau de preuve
11.3c Chez les patients atteints d'IRC qui présentent un risque accru d'événements CV ou de progression de l'IRC ou qui sont incapables d'utiliser un iSGLT-2, un ARM non stéroïdien (finérénone) est recommandé pour réduire la progression de l'IRC et les événements CV	A

Les surlignages jaunes sont des mises à jour/nouveaux ajouts pour 2022. ADA, American Diabetes Association ; CKD, maladie rénale chronique ; CV, cardiovasculaire ; DKD, maladie rénale diabétique ; ARM, antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes ;

SGLT-2i, inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose 2 ; DT2, diabète de type 2 ; UACR, rapport albumine/créatinine urinaire.

1. Association américaine du diabète. *Traitements diabétiques* 2022 ;45(Suppl 1) :S175 ; 2. Association américaine du diabète. *Traitements diabétiques* 2022 ; 45 (Supplément 1) : S4

# Recommendation 2022 KDIGO en NDB2



## Profil d'un patient typique pouvant bénéficier de la finerenone

- DB2 avec microalbuminurie persistante malgré IECA/ARA dose max. et iSGLT2
  - Peut avoir aussi une protéinurie persistante
- Dans les cibles: de TA et de HBA1C
- IRC: stade 1 à 4 DFG  $> 25\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$
- $\text{K}^+ < 4,8$
  
- Autrefois c'étaient des patients chez qui on ne faisait rien de plus
  - On était satisfait des résultats et que tout soit optimisé mais insatisfait du risque résiduel chez ces patients
  - Sentiment d'impuissance et d'insatisfaction professionnel
  - Maintenant on peut agir avec finerenone



## PRODUCT MONOGRAPH

INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION

<sup>PR</sup>**KERENDIA**<sup>®</sup>

Finerenone tablets

Tablets, 10 mg and 20 mg finerenone, Oral

Aldosterone Antagonist

Bayer Inc.  
2920 Matheson Blvd East,  
Mississauga, Ontario  
L4W 5R6  
[www.bayer.ca](http://www.bayer.ca)

Date of Initial Approval:  
October 14, 2022

## 1 INDICATIONS

KERENDIA (finérénone) est indiqué comme traitement d'appoint au traitement standard chez les adultes atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2 pour réduire le risque :

- d'insuffisance rénale terminale et de réduction soutenue du taux de filtration glomérulaire estimé
- de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

## 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose cible recommandée de KERENDIA est de 20 mg une fois par jour.

### Instauration du traitement

➔ On recommande d'instaurer le traitement par KERENDIA quand la kaliémie est  $\leq 4,8$  mmol/L. Pour en savoir davantage sur la surveillance de la kaliémie, voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Poursuite du traitement](#).

Si la kaliémie est  $> 4,8$  à  $5,0$  mmol/L, on peut envisager l'instauration du traitement par KERENDIA et la mesurer de nouveau dans les 4 semaines suivantes, selon les caractéristiques et la kaliémie du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'instauration du traitement par KERENDIA n'est pas recommandée chez les patients dont la kaliémie est de plus de  $5,0$  mmol/L (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Il faut mesurer le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) pour déterminer la dose initiale. La dose initiale de KERENDIA est comme suit :

- ➔
- 10 mg une fois par jour si le TFGe est de 25 à moins de  $60$  mL/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>
  - 20 mg une fois par jour si le TFGe est de  $60$  mL/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> ou plus.

➔ Faut d'expérience clinique suffisante, le traitement par KERENDIA n'est pas recommandé quand le TFGe est de moins de  $25$  mL/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>.

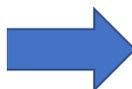
### Poursuite du traitement

➔ Quatre semaines après l'instauration ou la reprise du traitement par KERENDIA ou après l'augmentation de la dose de KERENDIA, il faut mesurer de nouveau la kaliémie et le TFGe. Le [Tableau 1](#) explique

**Tableau 1 – Poursuite du traitement par KERENDIA et ajustement de la dose**

Kaliémie (mmol/L)	Dose de KERENDIA (après 4 semaines et par la suite)
≤ 4,8	Maintenir la dose à 20 mg une fois par jour. Chez les patients recevant 10 mg une fois par jour, porter la dose à 20 mg une fois par jour si le TFGe n'a pas baissé de plus de 30 % par rapport à la mesure précédente.
> 4,8 à 5,5	Maintenir la dose.
> 5,5	Interrompre le traitement par KERENDIA. Reprendre le traitement à la dose de 10 mg une fois par jour si la kaliémie est ≤ 5,0 mmol/L.

Chez les patients dont le TFGe a baissé à moins de 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, il faut faire preuve de prudence pour la poursuite du traitement par KERENDIA en fonction de la kaliémie. Faute d'expérience clinique suffisante, il faut abandonner le traitement chez les patients qui ont atteint le stade de l'insuffisance rénale terminale (TFGe < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).



# Conclusions

- La ND est un problème de santé publique majeur associé à une grande mortalité et morbidité rénale et cardio-vasculaire.
- La finérénone est efficace pour diminuer cette morbidité.
  - Surtout étudié sans iSGLT2 mais semble tout aussi efficace (sinon plus?) avec un iSGLT2.
- On se dirige donc vers la trithérapie en protection rénal (et CV) chez les patient avec NDB:
  - IECA ou ARA
  - iSGLT2
  - ARM: finérénone
- Questions non résolus: effet de la finérénone chez les non-diabétique, avec RACU normal, etc.: études en cours.



Merci pour votre attention!

Questions?

Faculté de médecine

Université   
de Montréal

 **Hôpital Maisonneuve-Rosemont**  
Centre affilié à l'Université de Montréal