

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite: sacubitril-valsartan (Entresto^{md}) ou dapagliflozine (Forxiga^{md}) ?

VINCENT LECLERC

PHARMACIEN, IUCPQ-UL

CLINIQUE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET DE TRANSPLANTATION
CARDIAQUE

Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêt à déclarer

Objectifs de la présentation

Discuter des données soutenant l'utilisation du sacubitril-valsartan en IC avec FEVG réduite

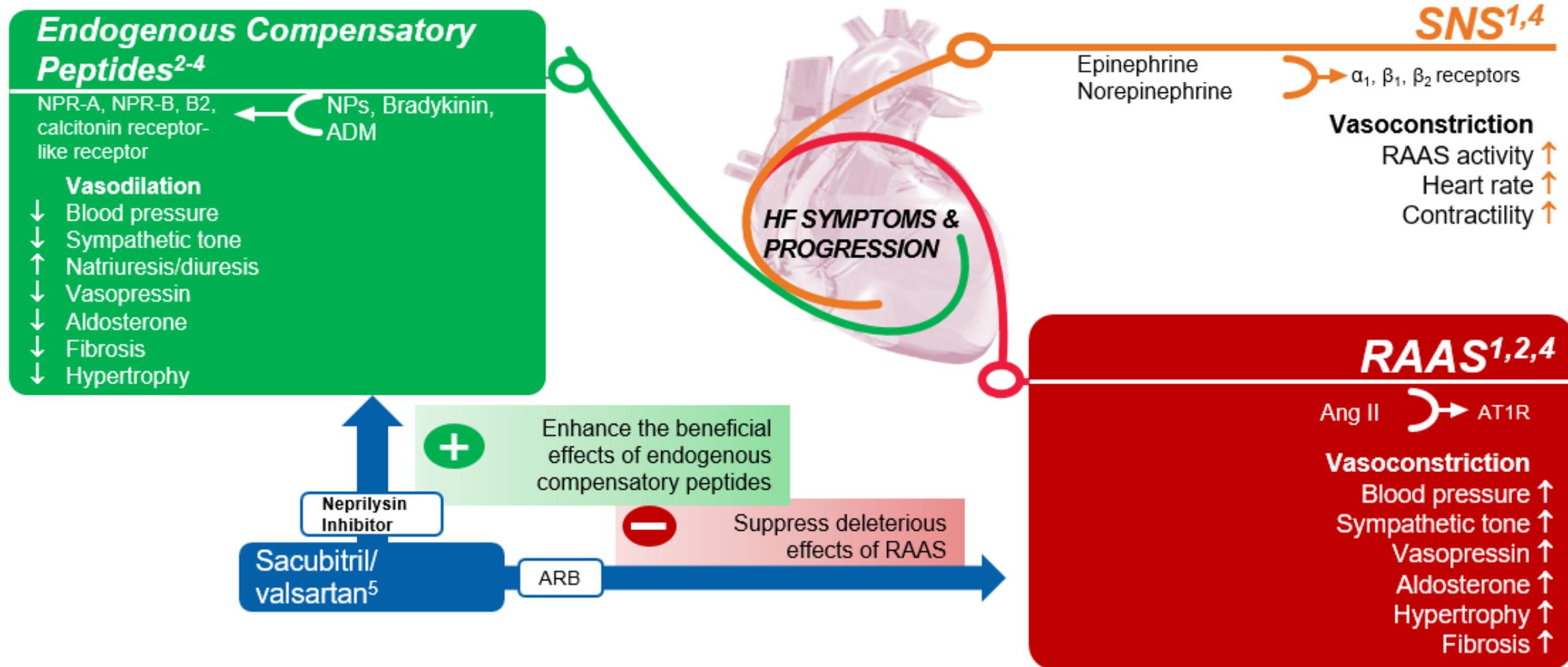
Discuter des données soutenant l'utilisation de la dapagliflozine en IC avec FEVG réduite

Comparer l'utilisation des deux traitements en IC avec FEVG réduite

Rappel sur le sacubitril- valsartan

Sacubitril/Valsartan

Effects of Sacubitril/valsartan in HFrEF



1. Kemp CD, Conte JV. Cardiovasc Pathol. 2012;21(5):365-371. 2. Mangiafico S et al. Eur Heart J. 2013;34:886-893.

3. Nathisuwan S, Talbert RL. Pharmacotherapy. 2002;22:27-42.

4. Hasenfuss G, Mann DL. Pathophysiology of heart failure. In: Mann DL et al, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015

Étude Paradigm-HF

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

30 août 2014

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H.,
Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D.,
Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D.,
Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,
for the PARADIGM-HF Investigators and Committees*

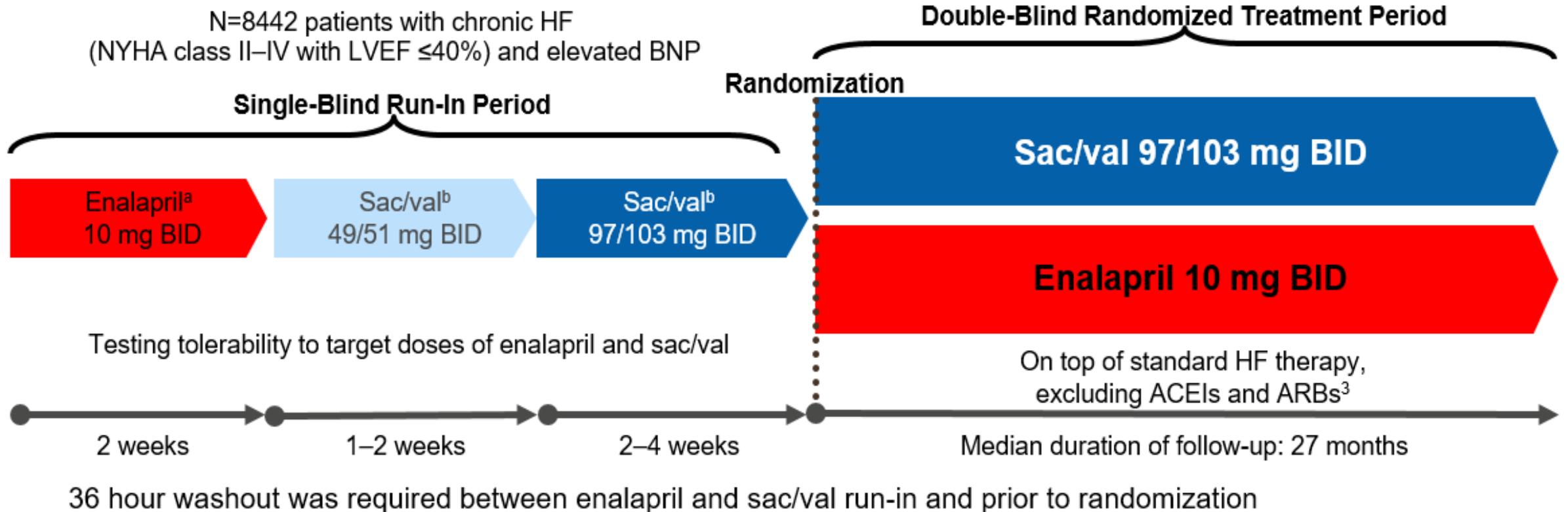
Étude Paradigm-HF- en bref

Critères Inclusion	Critères Exclusion
FEVG \leq 40 % (en cours d'étude : modifié pour \leq 35%)	Symptômes d'hypotension
NT proBNP \geq 600 (400 si hospitalisation dernière année)	Historique angioedème
Traitement médical optimal stable x 4 semaines (IECA/ARA + β -bloq) - Équivalent à Enalapril 10mg (50% dose cible)	K+ > 5,2 mmol/L
TA systolique \geq 100 mmHg	
DFGe \geq 30ml/min/1,73m ²	

- Objectif Primaire :
 - Composite mortalité CV ou de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque
- Objectifs Secondaires :
 - Mortalité toute cause
 - Qualité de vie (KCCQ)
 - Détérioration rénale

PARADIGM-HF

Study design



Primary outcome: To demonstrate superiority of sacubitril/valsartan over enalapril in reducing composite of death from CV causes or a first hospitalization for HF

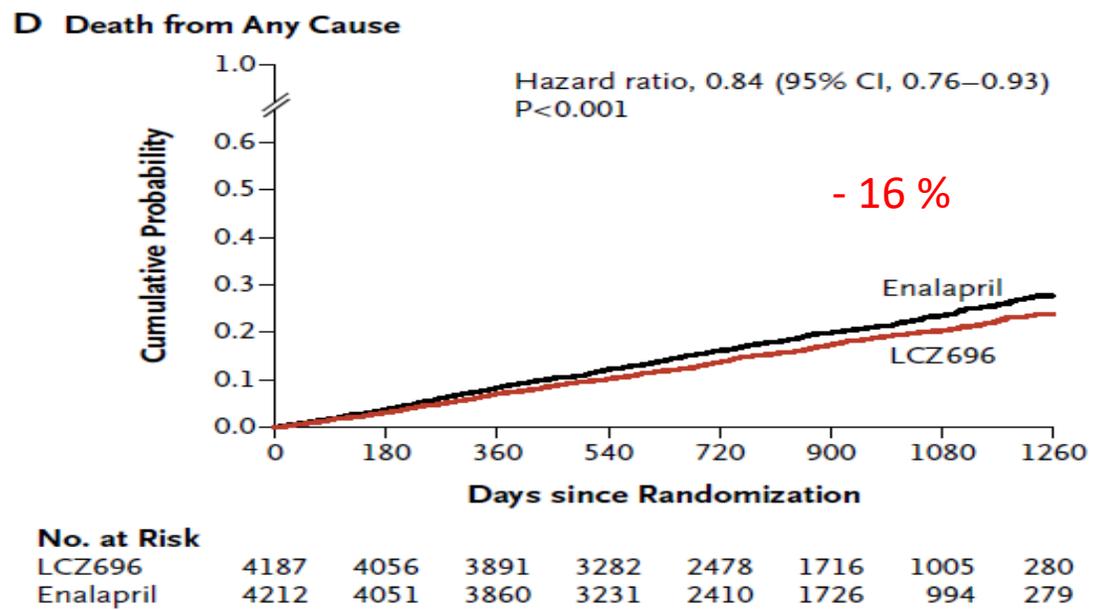
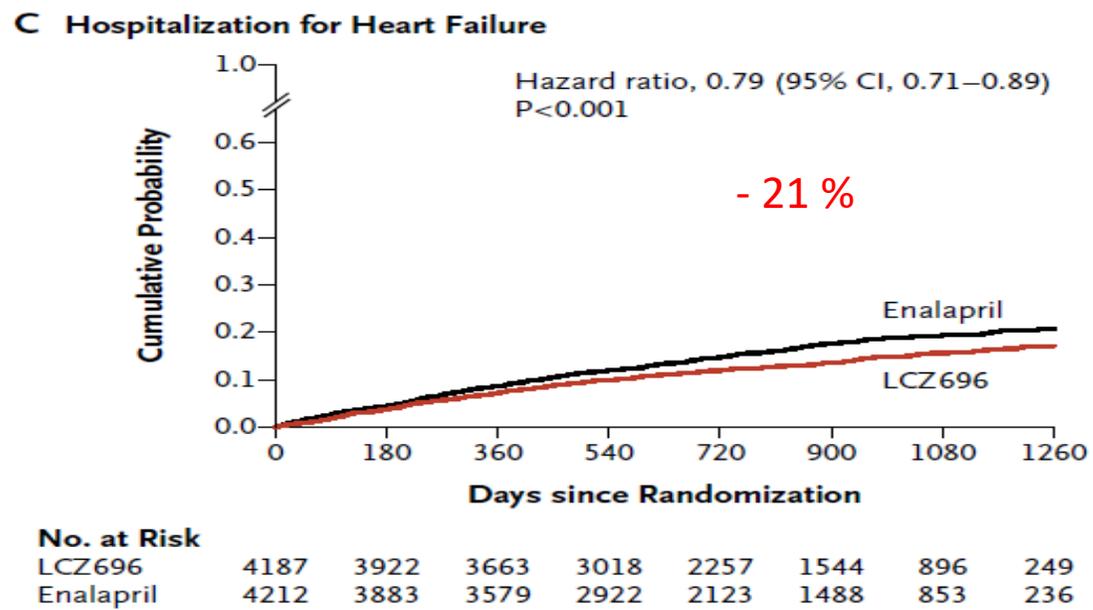
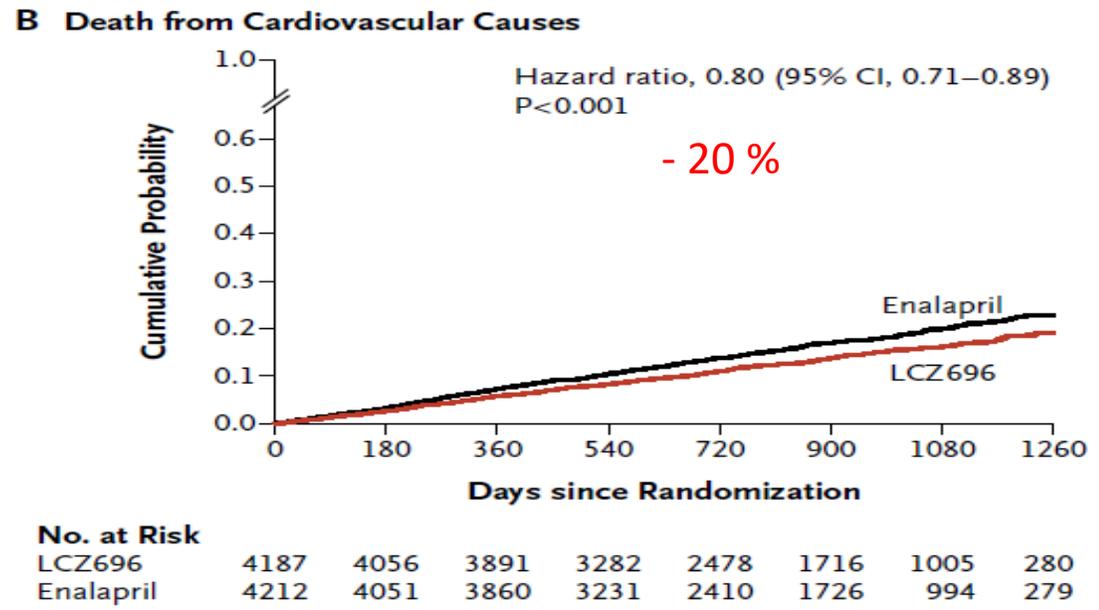
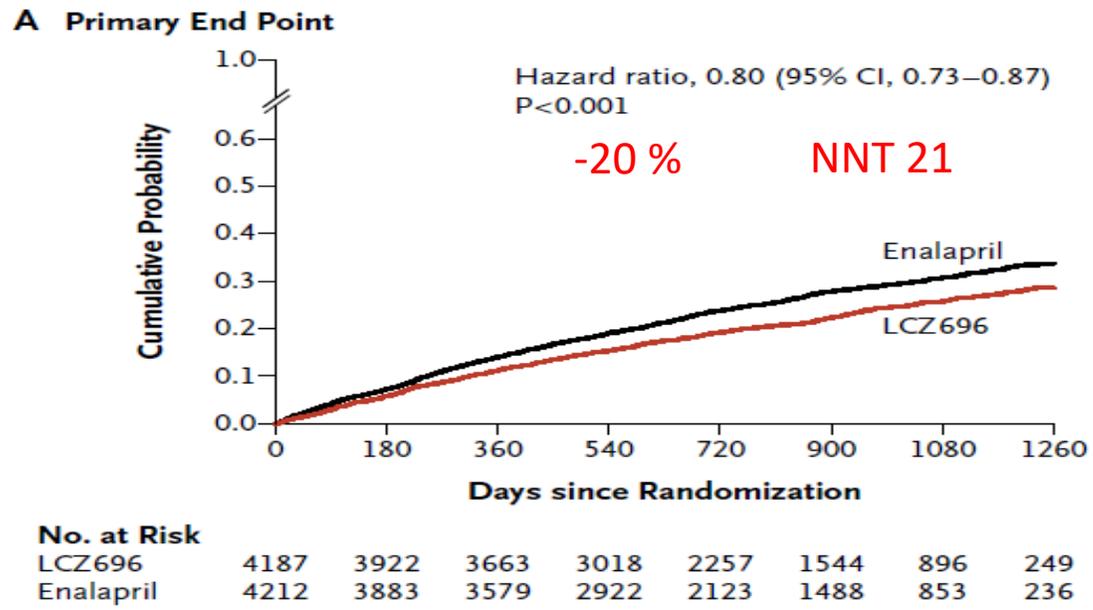
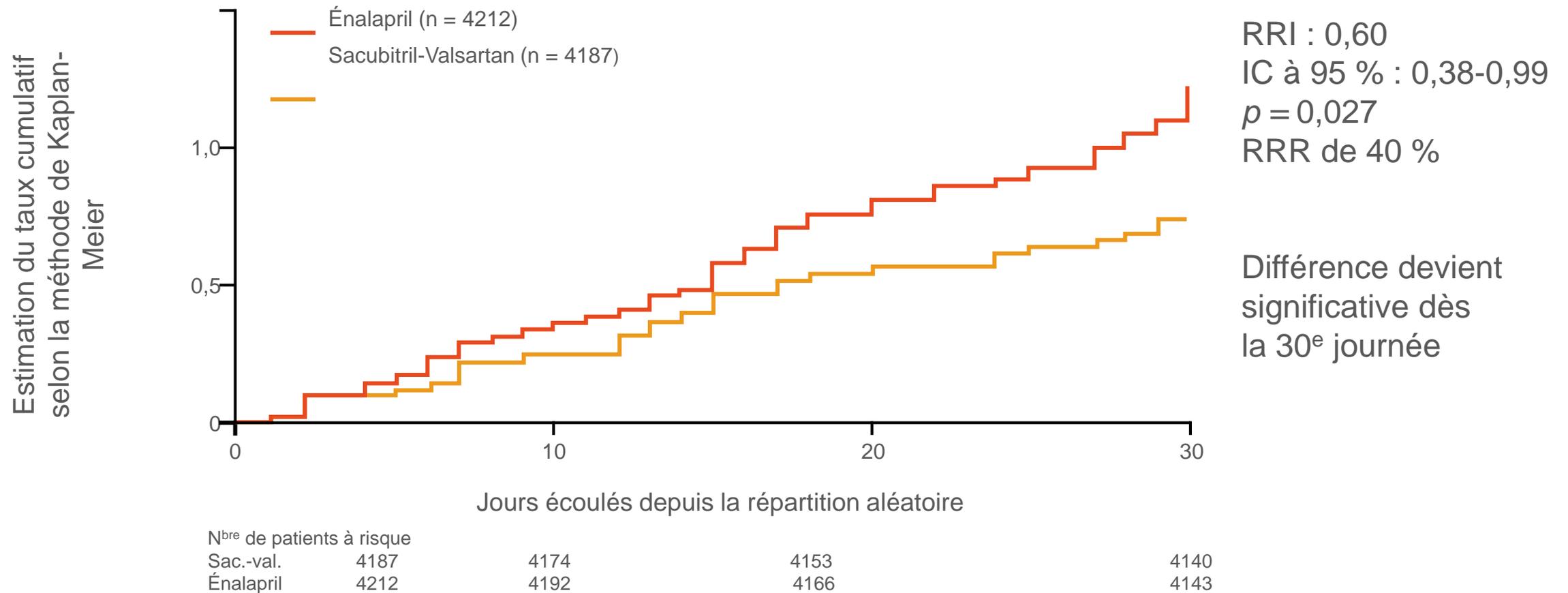


Figure 2. Kaplan–Meier Curves for Key Study Outcomes, According to Study Group.

Première hospitalisation pour IC dans les 30 premiers jours

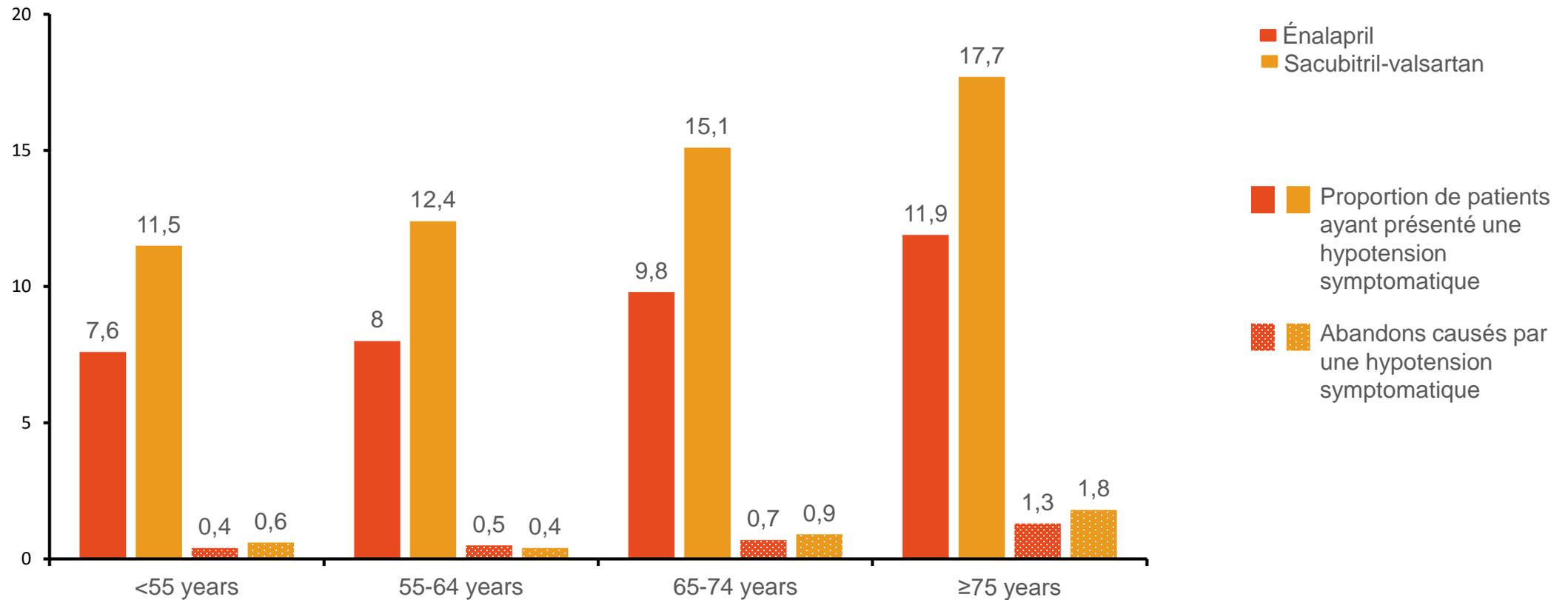


Étude Paradigm-HF – effets secondaires

Table 3. Adverse Events during Randomized Treatment.*

Event	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)	P Value
	no. (%)		
Hypotension			
Symptomatic	588 (14.0)	388 (9.2)	<0.001
Symptomatic with systolic blood pressure <90 mm Hg	112 (2.7)	59 (1.4)	<0.001
Elevated serum creatinine			
≥2.5 mg/dl 221 mmol/l	139 (3.3)	188 (4.5)	0.007
≥3.0 mg/dl 265 mmol/l	63 (1.5)	83 (2.0)	0.10
Elevated serum potassium			
>5.5 mmol/liter	674 (16.1)	727 (17.3)	0.15
>6.0 mmol/liter	181 (4.3)	236 (5.6)	0.007
Cough	474 (11.3)	601 (14.3)	<0.001

Étude Paradigm-HF – Hypotension selon les groupes d'âge



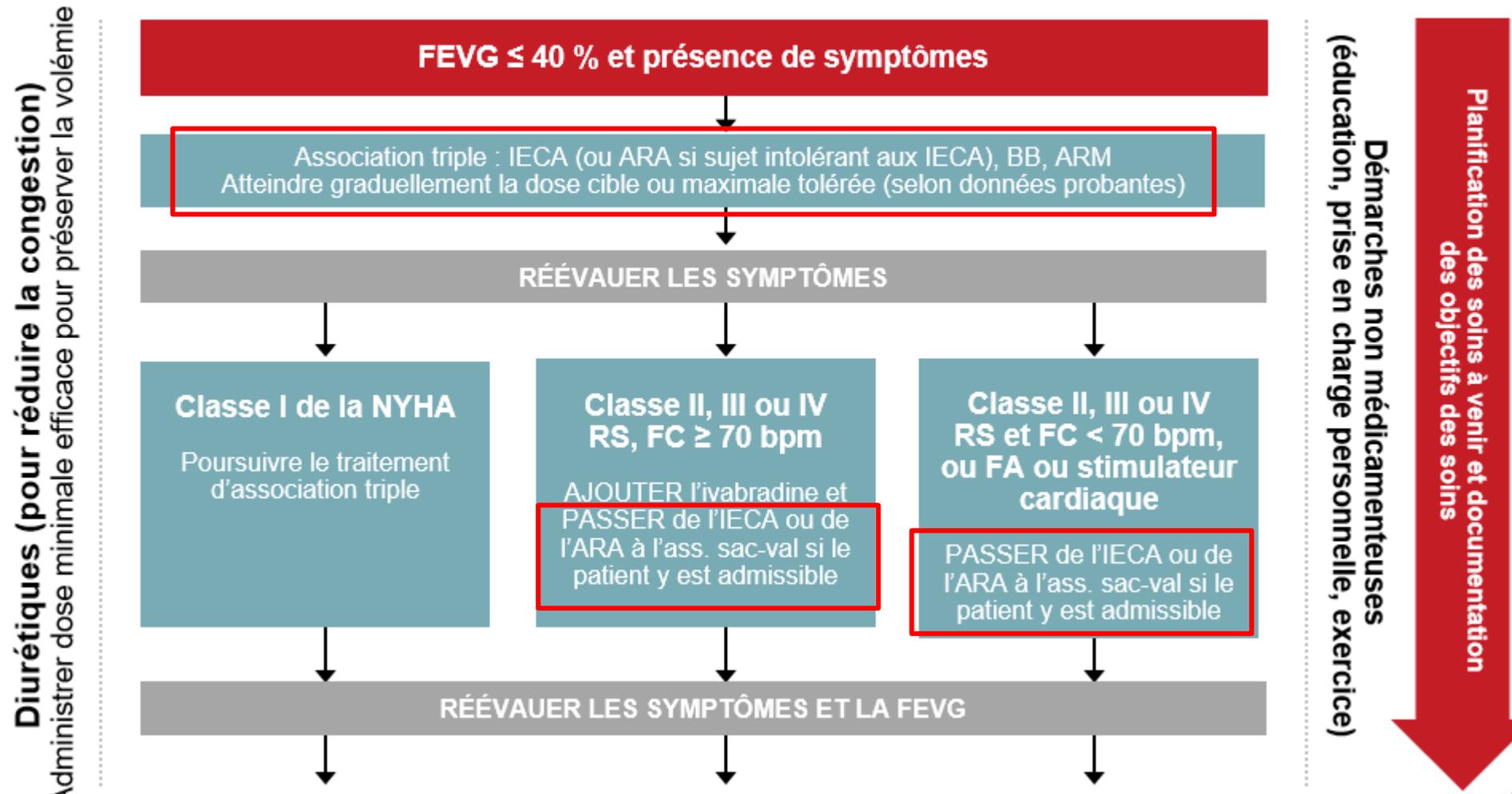
Étude Paradigm-HF – objectif primaire en fonction de la dose administrée

Palier de la dose	Sacubitril-Valsartan	Énalapril	RRI (IC à 95 %)	p
3	97/103 mg	10 mg	0,79 (0,71-0,88)	< 0,001
2	49/51 mg et 97/103 mg	5-10 mg	0,80 (0,67-0,94)	0,008
1	< 49/51 mg	< 5 mg	0,76 (0,58-0,99)	0,043

Bénéfice avec sacubitril-valsartan, même si la dose cible n'est pas atteinte

Après Paradigm-HF – Guideline CCS 2017

Démarche thérapeutique : IC à FE réduite



Depuis Paradigm-HF

PIONEER-HF

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Novembre 2018

ORIGINAL ARTICLE

Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure

Eric J. Velazquez, M.D., David A. Morrow, M.D., M.P.H.,
Adam D. DeVore, M.D., M.H.S., Carol I. Duffy, D.O., Andrew P. Ambrosy, M.D.,
Kevin McCague, M.A., Ricardo Rocha, M.D., and Eugene Braunwald, M.D.,
for the PIONEER-HF Investigators*

Pioneer-HF en bref

Critères d'inclusion

Hospitalisé pour décompensation aiguë d'IC

FEVG \leq 40 %

NT-proBNP \geq 1600

Stable hémodynamiquement et sans vasodilatateurs x 6 heures

Doses stables diurétiques intraveineux x 6 heures

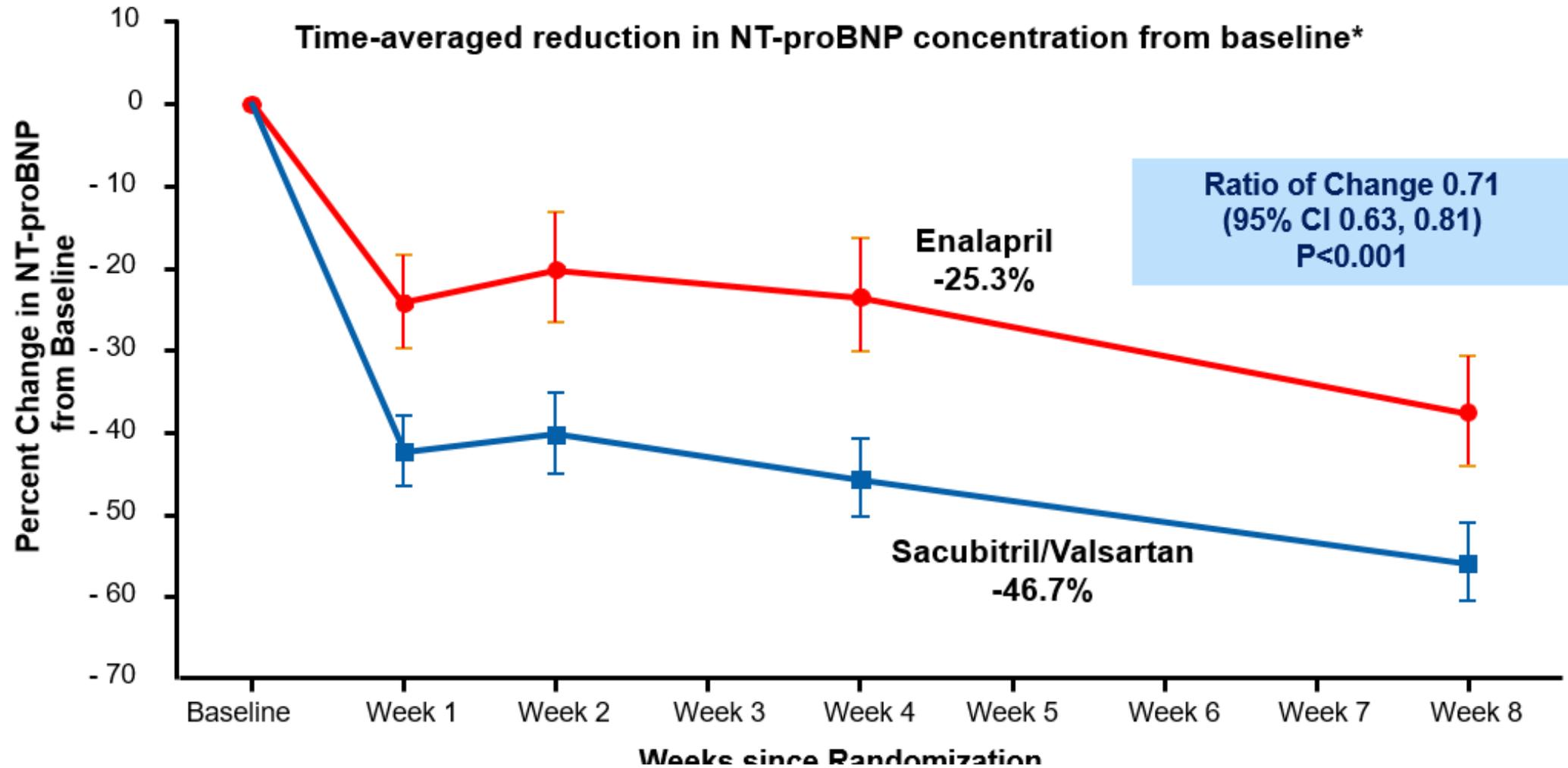
Absence d'utilisation d'inotropes cardiaques x 24 heures

- Sacubitril-valsartan ad 97/103mg bid vs Enalapril ad 10mg bid selon la TA
- Pas d'obligation de recevoir IECA ou ARA avant l'étude (~50 % de patients « naïfs »)
- Objectifs primaires à 8 semaines:
 - Réduction NT-proBNP
 - Détérioration rénale
 - Hypotension symptomatique
 - Angioedème
- Objectifs exploratoires:
 - Mortalité CV
 - Hospitalisations pour IC

PIONEER-HF

Primary Endpoint: 8-Week Double-Blind Period

881 patients



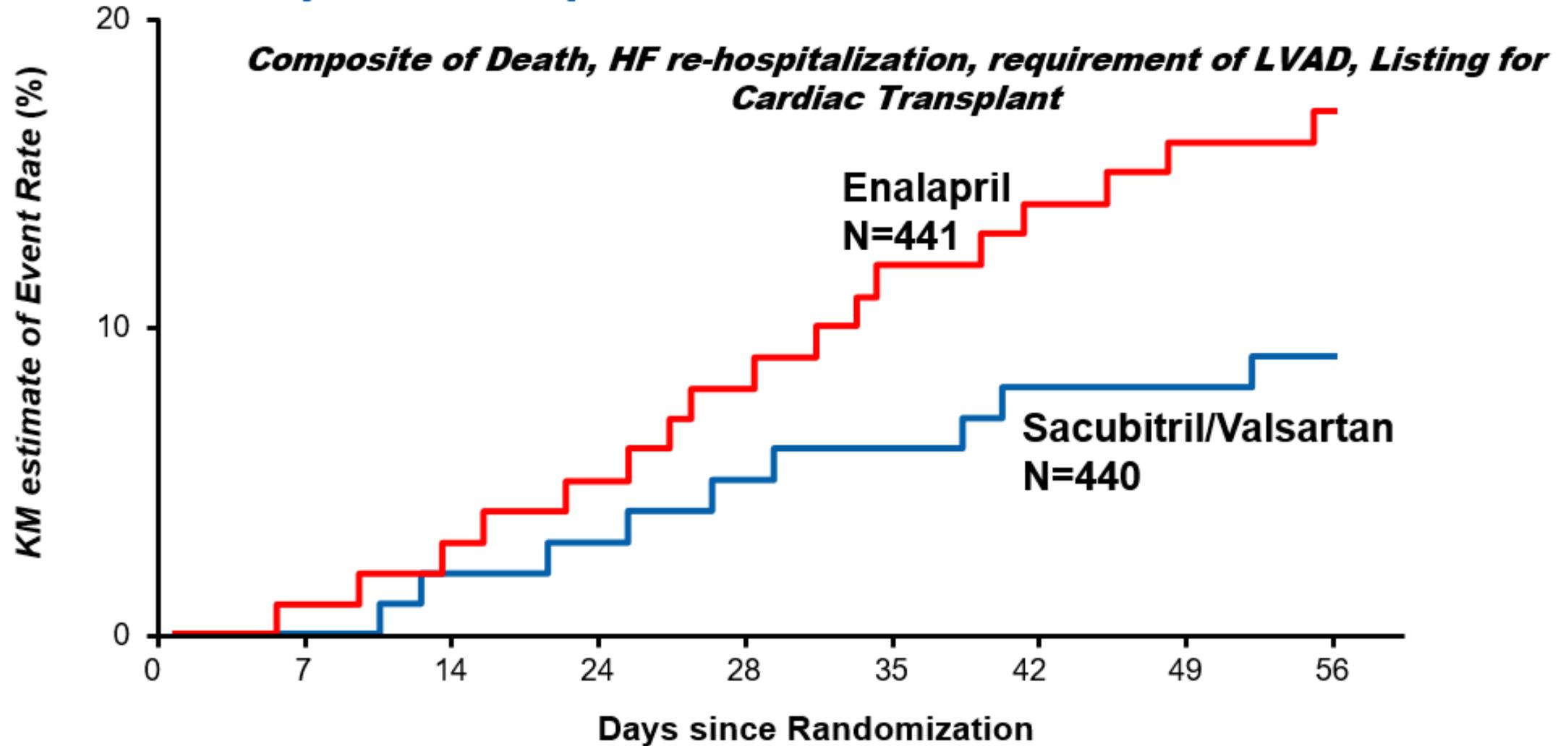
Pioneer-HF - Sécurité

Effet indésirable(%)	Sacubitril/ Valsartan (n=440) (%)	Enalapril (n=441) (%)	RR (95% CI)
Détérioration fonction rénale	13.6	14.7	0.93 (0.67-1.28)
Hyperkaliémie	11.6	9.3	1.25 (0.84-1.84)
Hypotension symptomatique	15.0	12.7	1.18 (0.85-1.64)
Angioedème	0.2	1.4	0.17 (0.02-1.38)

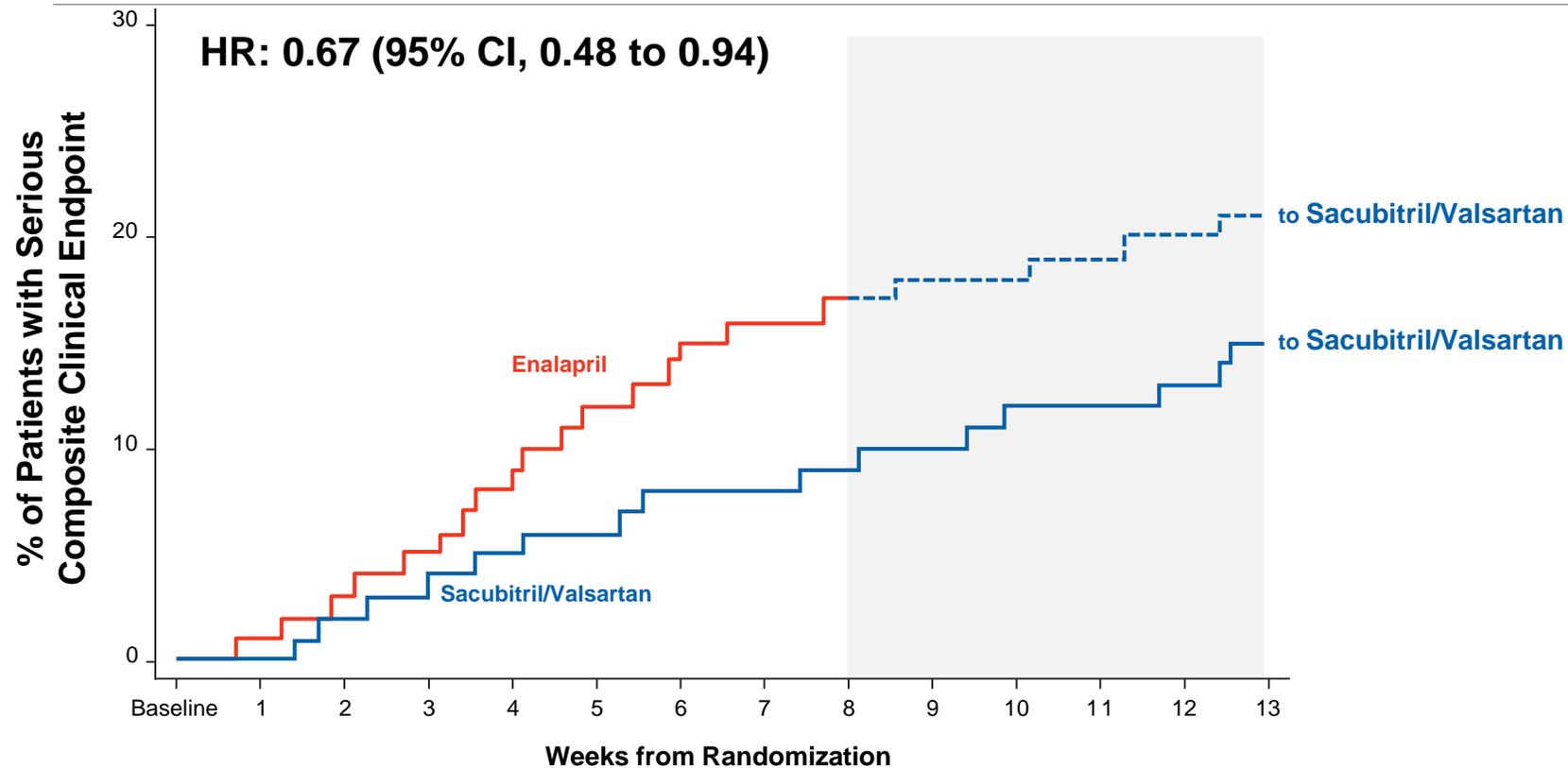
PIONEER-HF

Objectifs exploratoires

Serious Clinical Composite Endpoint: 8-Week Double-Blind Period



Pioneer-HF extension open label – objectifs exploratoires



Après les 8 semaines, passage pour tous au Sacubitril-valsartan

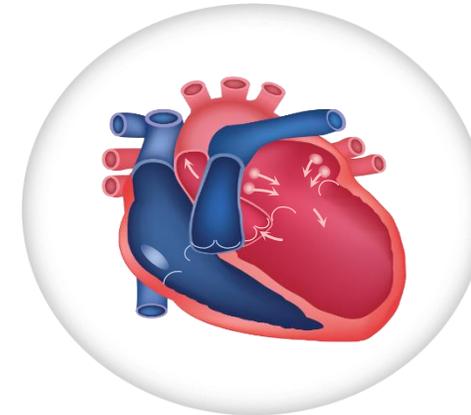
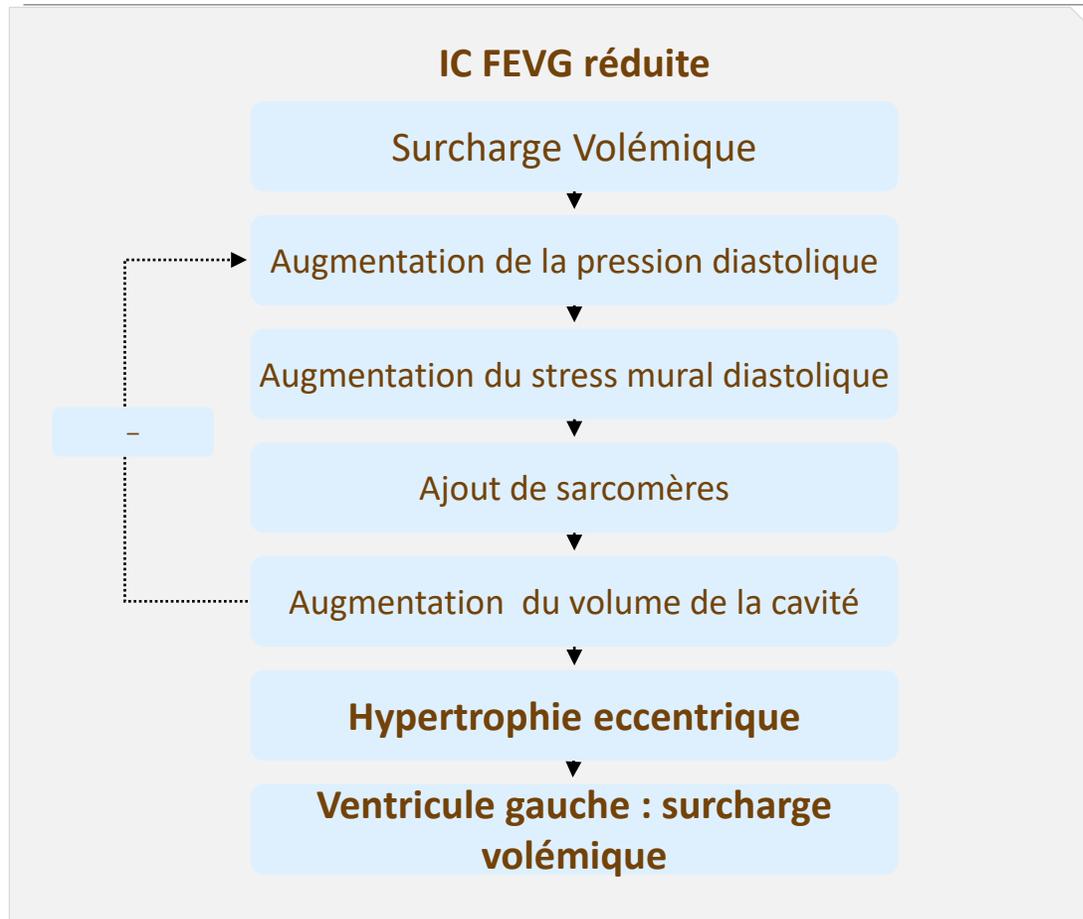
Diminution du taux d'événements, mais la différence initiale entre les groupes persiste

N at Risk		Baseline	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Enalapril (n)		441	429	418	408	394	378	366	357	353	348	347	340	293	62
Sacubitril/Valsartan (n)		440	434	419	414	404	398	388	385	381	375	366	362	299	74

Autres analyses/données avec sacubitril-valsartan

Publications	Conclusions sacubitril-valsartan vs enalapril
<p>Jhund et al Eur J Heart 2015 Simpson et al J Am Coll Cardiol 2015 Solomon et al Circ Heart Fail 2016 Solomon et al J Am Coll Cardiol HF 2016 Kristensen et al Circ Heart Fail 2016 Kristensen et al Eur Heart J 2016 Okumara et al Circ Heart Fail 2016 Bohm et al Eur Heart J 2017 Blamforth et al JACC Heart Fail 2019</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité préservée peut importe l'âge, les facteurs de risque, la FEVG, stabilité clinique, l'HbA1c, la région géographique, la thérapie de base du patient ou l'étiologie de l'IC - Efficacité supérieure même si dose cible non-atteinte
<p>Desai et al Eur Heart J 2015 Packer et al Circulation 2015 Desai et al J Am Coll Cardiol 2016 Okumara et al Circulation 2016 Morgensen et al Am Heart J 2017 Lewis et al Circ Heart Fail 2017 Chandra et al JAMA Cardiol 2018 Morgensen et al Eur J Heart Fail 2018 Selvaraj et al Circulation 2019 Vardeny et al Eur J Heart Fail 2019</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction supérieure des morts subites et de la mortalité 2nd à IC terminale - Plus grande réduction des doses de diurétiques et moins d'augmentation de doses nécessaires
<p>Desai et al JAMA Cardiol 2016 Seferovic et al Lancet Diabetes Endocrinol 2017 Damman et al JACC Heart Fail 2018 Packer et al Lancet Diabetes Endocrinol 2018 Zile et al JACC 2019</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Meilleur contrôle glycémique - Plus lente détérioration de la fonction rénale - Diminution hyperkaliémie 2nd utilisation ARM
<p>Almufleh et al Am J Cardiovasc Dis 2017 Moliner-Abos et al Cardiovasc Drugs Ther 2019 Chang et al J Cardiol 2020 Kang et al Circulation 2019 Januzzi et al. JAMA 2019 (Prove-HF)</p>	<p>Remodelage inverse, amélioration de la FEVG, récupération totale de la FEVG, diminution de la régurgitation mitrale fonctionnelle</p>

Remodelage cardiaque en IC à FEVG réduite



IC FEVG réduite :

Est une condition de surcharge volémique caractérisée par une hypertrophie eccentricque qui conduit à :

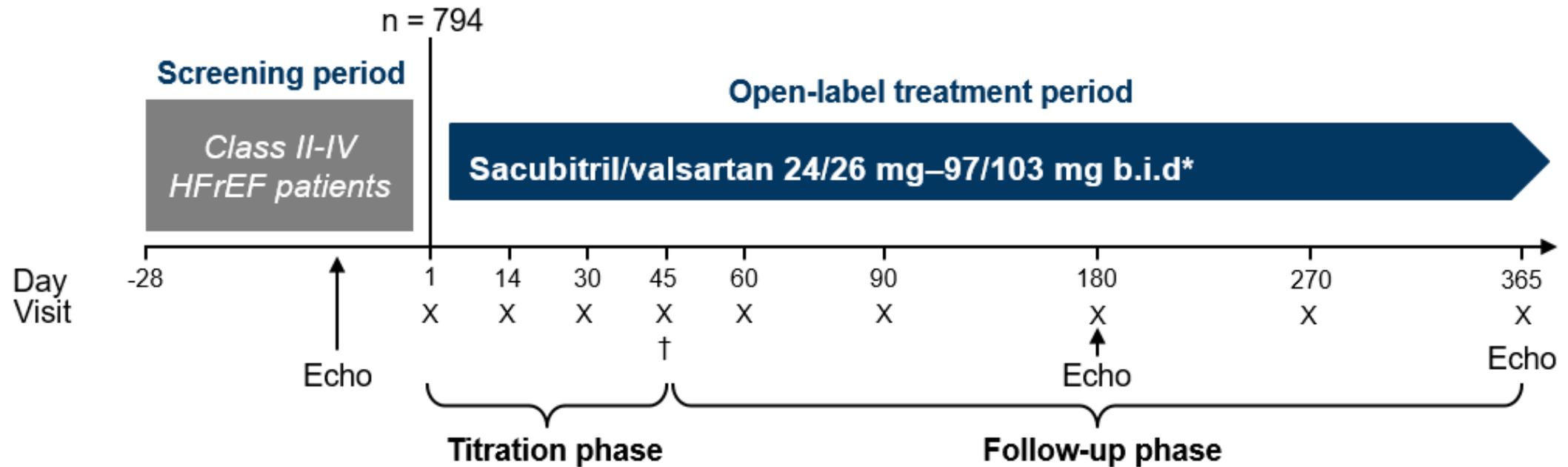
- Amincissement de la paroi du VG
- Augmentation du volume du VG
- Diminution de la fonction systolique

PROVE-HF

Overview and Study Design^{1,2}

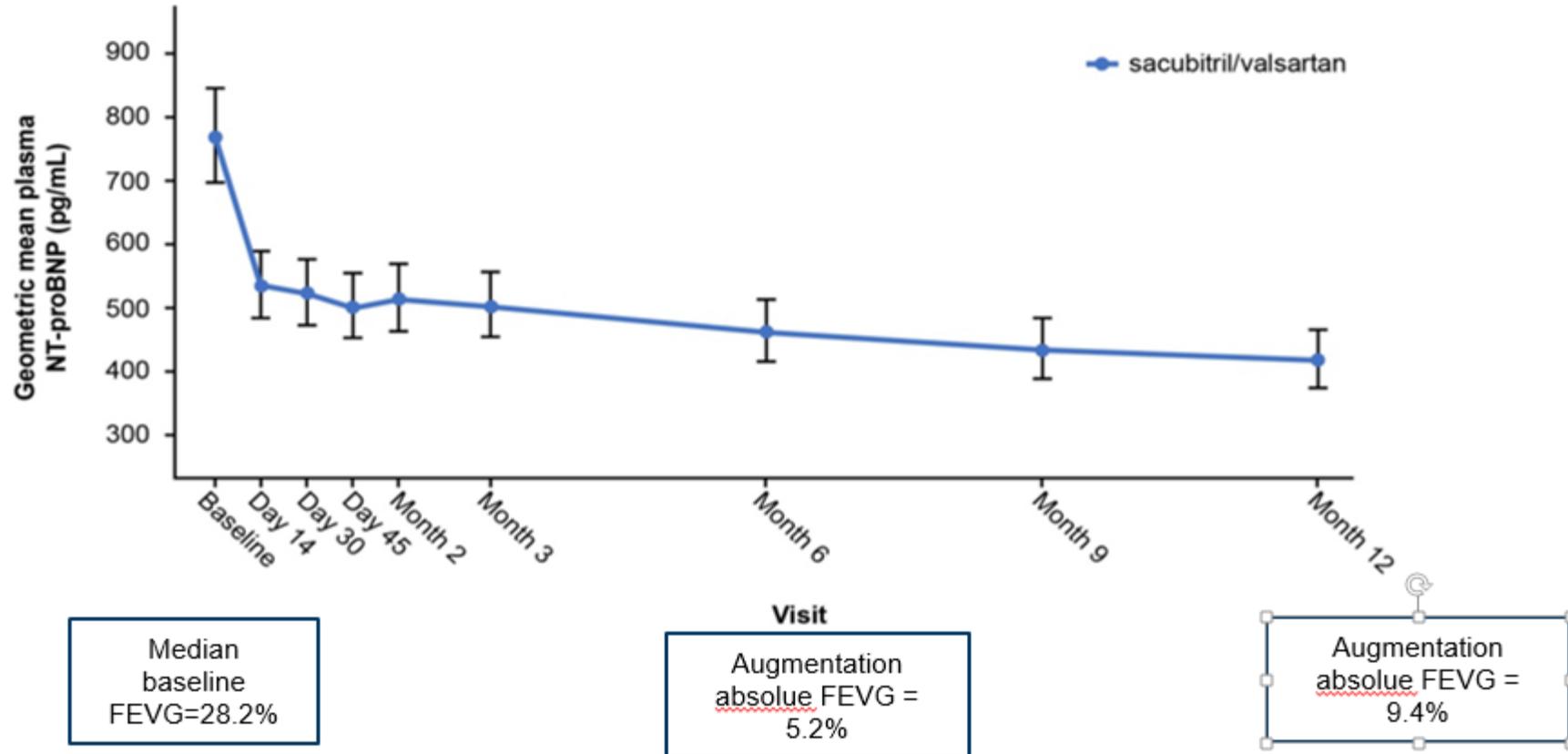
Purpose: To examine the association of the change in NT-proBNP after initiation of sacubitril-valsartan with long-term changes in measures of cardiac remodeling

Design: Phase IV, prospective, 52-week, open-label, single-group mechanistic study conducted in the United States



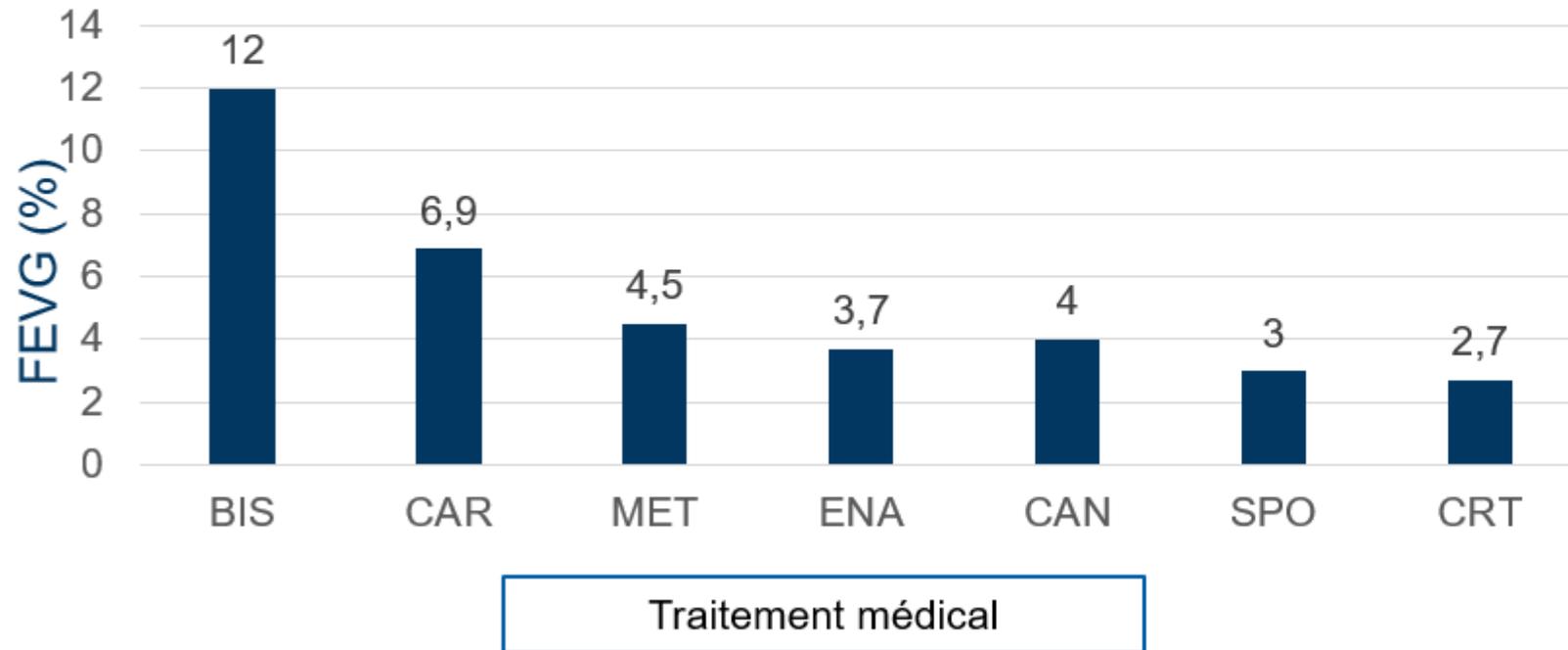
PROVE-HF

NT-proBNP concentrations



**Pour 25 % des patients :
augmentation de ≥ 13 % de la FEVG**

Impact des traitements médicaux sur la FEVG



Une augmentation de la FE de 5% correspond à une réduction de 14% de la mortalité

**Sacubitril-Valsartan : 5,2 %
à 6 mois et 9,4 % à 1 an**

Sacubitril-Valsartan

Paradigm-HF :

- Réduction de la mortalité CV et des hospitalisation pour IC comparativement à un IECA chez des patients stables
- Réduction des événements dès le 1^{er} mois de traitement
- Mieux toléré biochimiquement (rein et K+) – un peu moins cliniquement (TA)

Pioneer-HF:

- Réduction supérieure du NT-proBNP comparativement à un IECA suite à une décompensation aiguë de l'IC lorsque débuté per-hospitalisation – possible bénéfique sur mortalité CV et hospitalisations pour IC
- Sécurité de l'initiation suite à décompensation aiguë
- Tolérance similaire à l'IECA à 8 semaines

Prove-HF

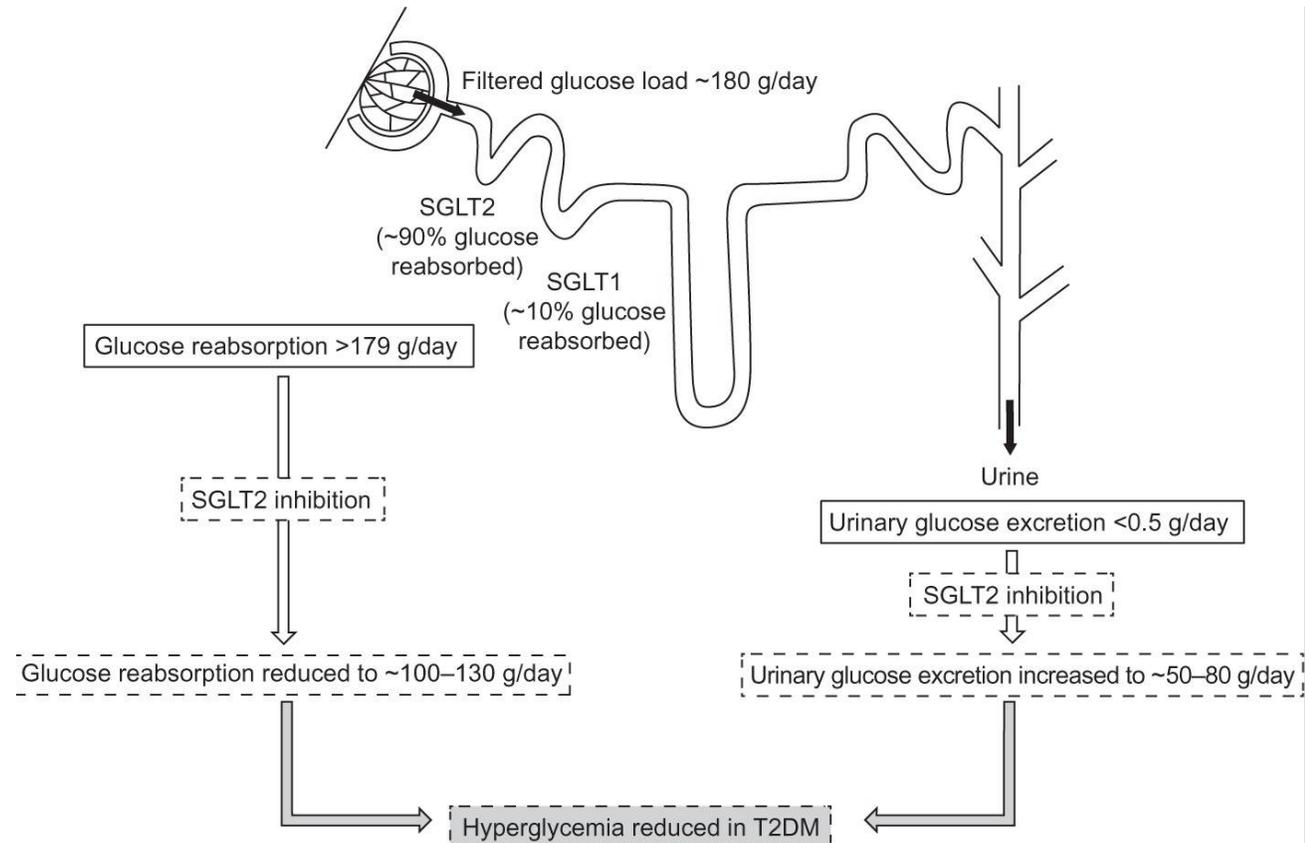
- Inversion du remodelage cardiaque de l'IC FEVG réduite et amélioration de la FEVG à 1 an de 9,4 %

Et la dapagliflozine dans tout ça ?

POURQUOI UN HYPOGLYCÉMIANT ORAL EN IC ?

Mécanisme d'action – comme HGO

- Abaissement du seuil où la réabsorption du glucose est stoppée
- Abaisse le seuil de début de sécrétion du glucose
- Baisse HbA1c 0,3-0,7 % selon A1c de base
- Perte calorique 250-300 kcal/j
 - ~2-3kg/6mois puis plateau
- Effet diurétique et anti-HTA



Pourquoi un hypoglycémiant oral en IC ?

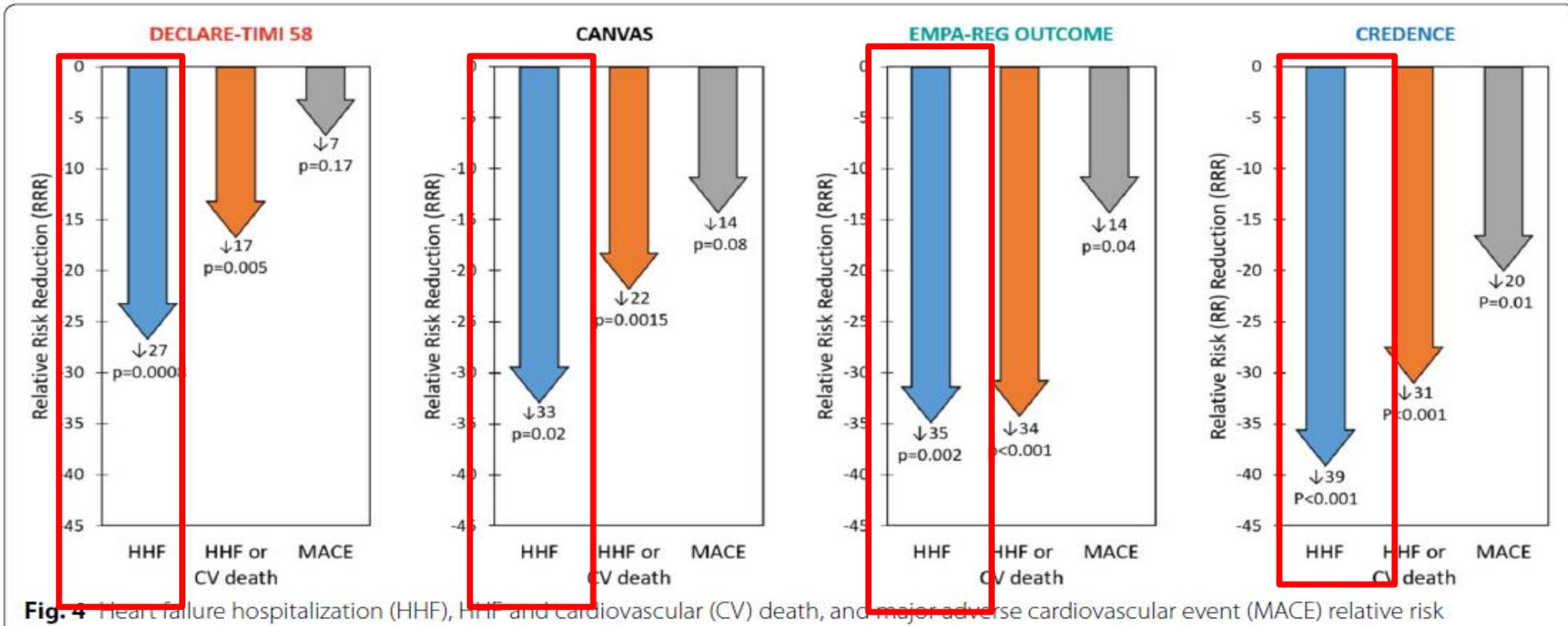


Fig. 4 Heart failure hospitalization (HHF), HHF and cardiovascular (CV) death, and major adverse cardiovascular event (MACE) relative risk

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

J.J.V. McMurray, S.D. Solomon, S.E. Inzucchi, L. Køber, M.N. Kosiborod, F.A. Martinez, P. Ponikowski, M.S. Sabatine, I.S. Anand, J. Böhlhávek, M. Böhm, C.-E. Chiang, V.K. Chopra, R.A. de Boer, A.S. Desai, M. Diez, J. Drozd, A. Dukát, J. Ge, J.G. Howlett, T. Katova, M. Kitakaze, C.E.A. Ljungman, B. Merkely, J.C. Nicolau, E. O'Meara, M.C. Petrie, P.N. Vinh, M. Schou, S. Tereshchenko, S. Verma, C. Held, D.L. DeMets, K.F. Docherty, P.S. Jhund, O. Bengtsson, M. Sjöstrand, and A.-M. Langkilde, for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators*

DAPA-HF

Critères Inclusion principaux	Critères Exclusion principaux
FEVG \leq 40 %	DB type 1
NT proBNP \geq 600 (\geq 400 si hospitalisation dernière année, \geq 900 si FA)	DFGe $<$ 30ml/min
Traitement optimal de l'IC (Rx et devices) stable depuis 4 semaines - IECA/ARA/Sac-Val + B-bloq \pm ARM	TA $<$ 95 mmHg
<u>Avec ou Sans Diabète de type 2</u>	

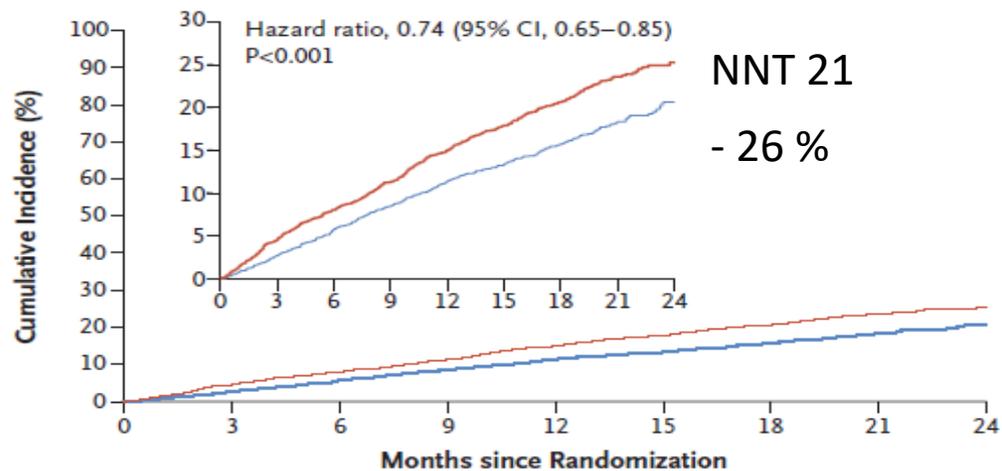
- Dapagliflozine 10mg po id ou placebo (~18 mois)
- Objectif primaire
 - composite mortalité CV, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou d'une visite urgente en clinique pour décompensation cardiaque (thérapie i.v)
- Objectifs secondaires
 - Items du composite primaire
 - Qualité de vie (score KCCQ)
 - Détérioration rénale
 - Mortalité toute cause

Résultats DAPA-HF

— Placebo — Dapagliflozin

McMurray JJ. NEJM 2019.

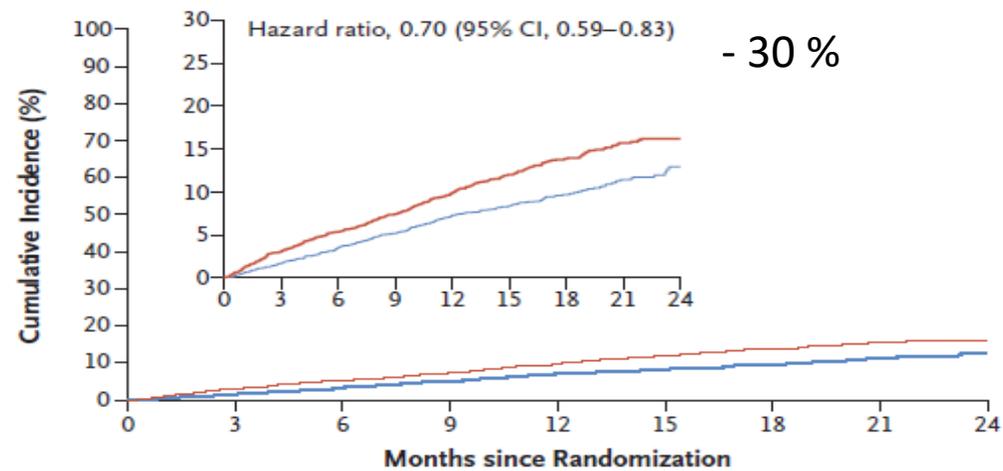
A Primary Outcome



No. at Risk

Placebo	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210
Dapagliflozin	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210

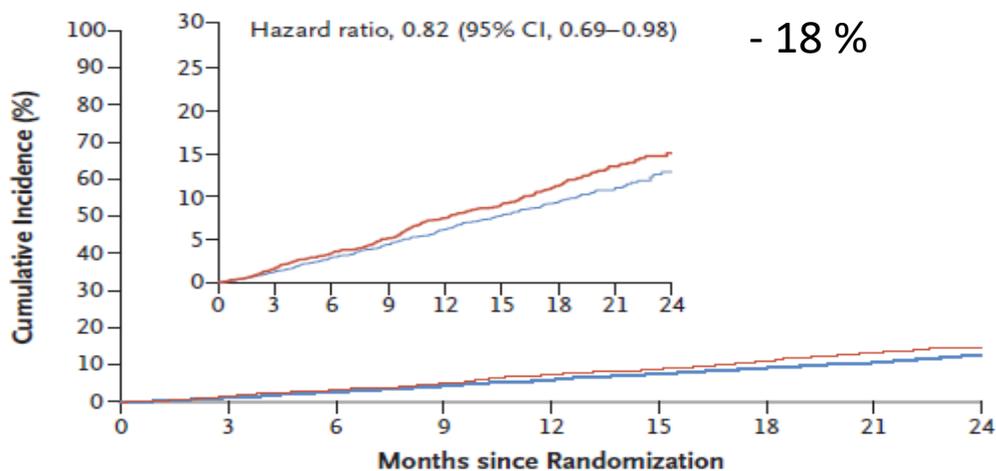
B Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

Placebo	2371	2264	2168	2082	1924	1483	1101	596	212
Dapagliflozin	2373	2306	2223	2153	2007	1563	1147	613	210

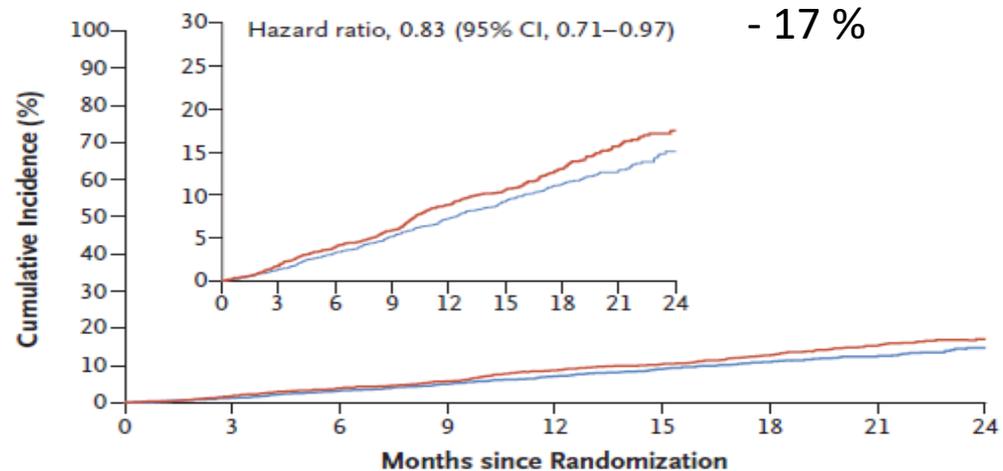
C Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Placebo	2371	2330	2279	2230	2091	1636	1219	664	234
Dapagliflozin	2373	2339	2293	2248	2127	1664	1242	671	232

D Death from Any Cause

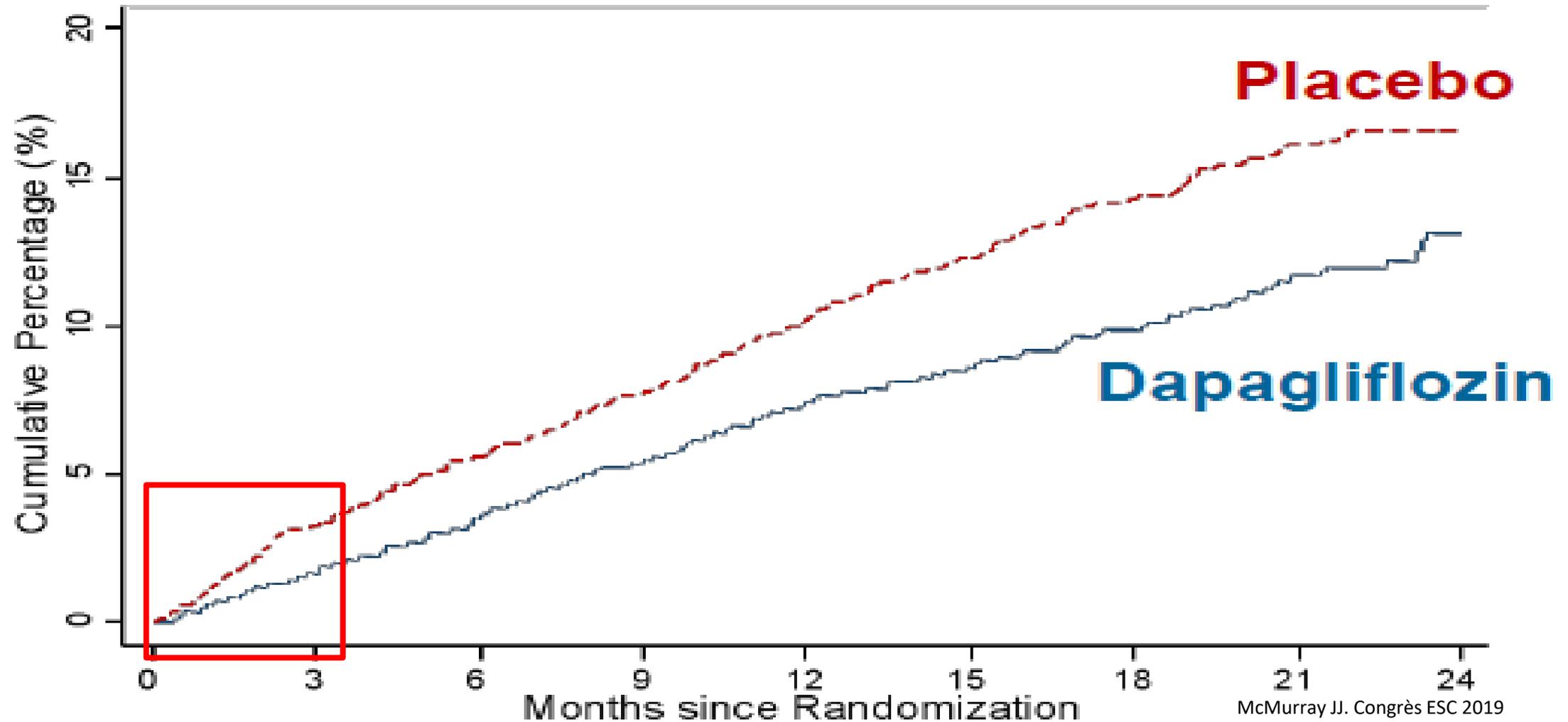


No. at Risk

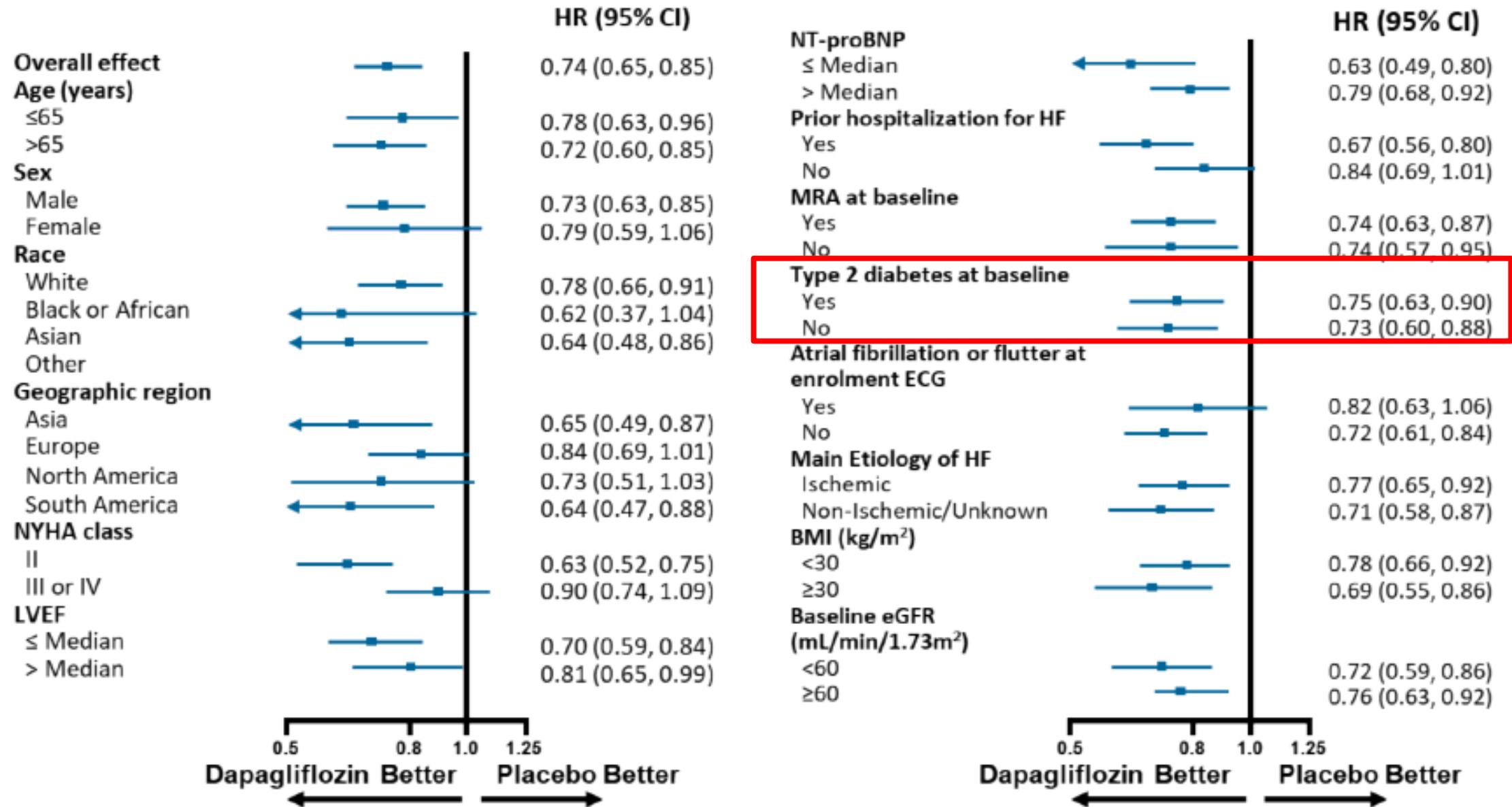
Placebo	2371	2330	2279	2231	2092	1638	1221	665	235
Dapagliflozin	2373	2342	2296	2251	2130	1666	1243	672	233

Worsening HF event

HR 0.70 (0.59, 0.83); p=0.00003

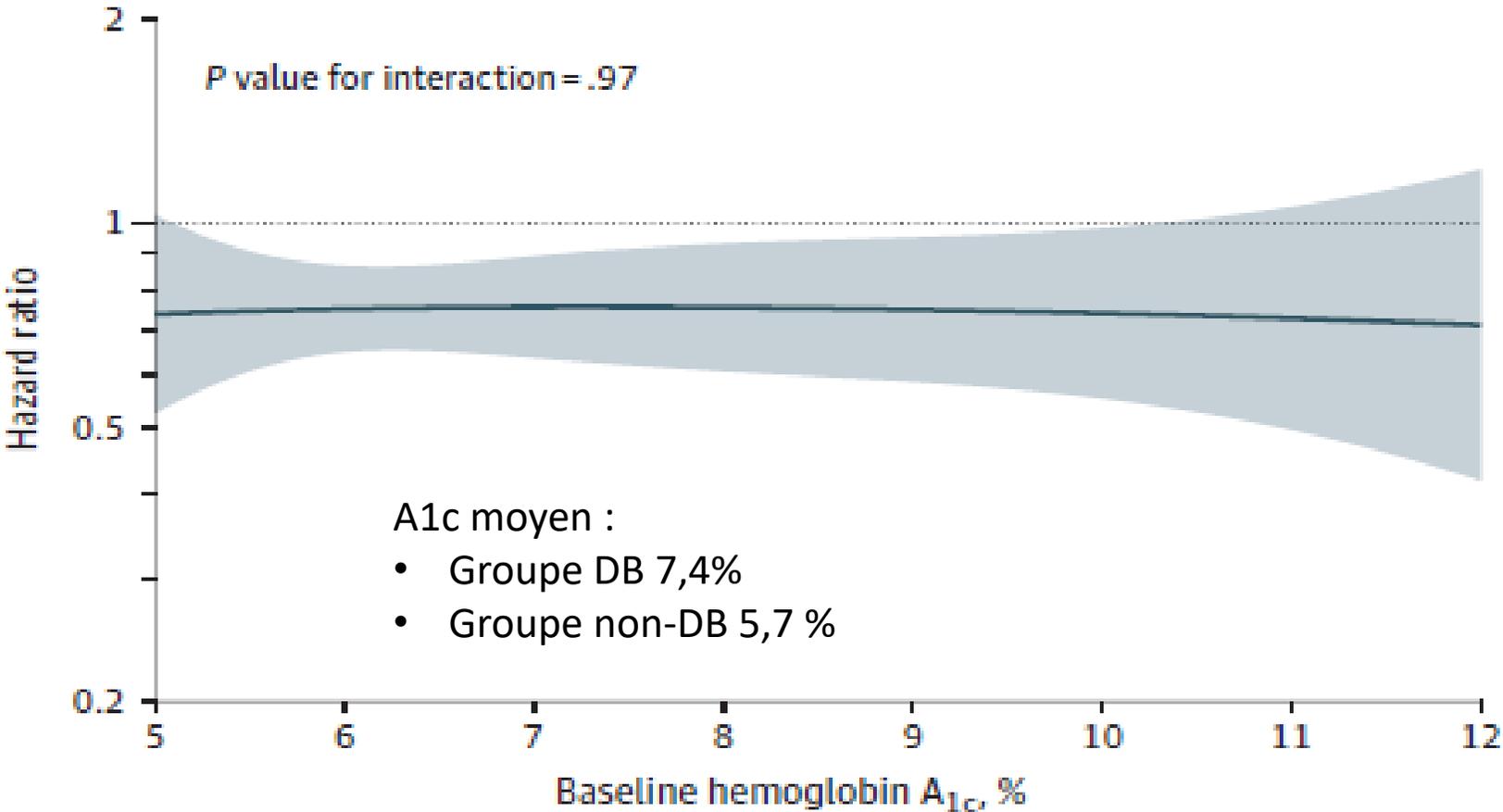


Primary Endpoint: Prespecified subgroups



DAPA-HF – Sous-analyse selon statut DB

B All patients



DAPA-HF - effets secondaires

	Dapagliflozin (N = 2373)		Placebo (N = 2371)		Hazard or Rate Ratio or Difference (95% CI)	P Value
		<i>events/100 patient-yr</i>		<i>events/100 patient-yr</i>		
Safety outcomes						
Discontinuation due to adverse event — no./total no. (%)	111/2368 (4.7)	—	116/2368 (4.9)	—	—	0.79
Adverse events of interest — no./total no. (%)						
Volume depletion	178/2368 (7.5)	—	162/2368 (6.8)	—	—	0.40
Renal adverse event	153/2368 (6.5)	—	170/2368 (7.2)	—	—	0.36
Fracture	49/2368 (2.1)	—	50/2368 (2.1)	—	—	1.00
Amputation	13/2368 (0.5)	—	12/2368 (0.5)	—	—	1.00
Major hypoglycemia**	4/2368 (0.2)	—	4/2368 (0.2)	—	—	NA
Diabetic ketoacidosis††	3/2368 (0.1)	—	0	—	—	NA
Fournier's gangrene	0	—	1/2368 (<0.1)	—	—	NA

Autres sous-analyses de DAPA-HF publiées ou présentées

Effet du traitement est constant selon

- L'âge des patients
- Les symptômes de base
- L'intensité du traitement de base
- Utilisateur ou non de sacubitril-valsartan
- La TA de base

Majorité des patients n'ont pas requis un changement de dose de diurétiques

Moins d'intensification de traitement pour l'IC

Réduction de l'incidence de diabète de novo

Réduction de la fréquence d'hyperkaliémie modérée-sévère (>6,0mmol/L)

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure

29 aout 2020
Congrès ESC

M. Packer, S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, S.J. Pocock, P. Carson, J. Januzzi, S. Verma, H. Tsutsui, M. Brueckmann, W. Jamal, K. Kimura, J. Schnee, C. Zeller, D. Cotton, E. Bocchi, M. Böhm, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure, N. Giannetti, S. Janssens, J. Zhang, J.R. Gonzalez Juanatey, S. Kaul, H.-P. Brunner-La Rocca, B. Merkely, S.J. Nicholls, S. Perrone, I. Pina, P. Ponikowski, N. Sattar, M. Senni, M.-F. Seronde, J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, C. Wanner, and F. Zannad, for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators*

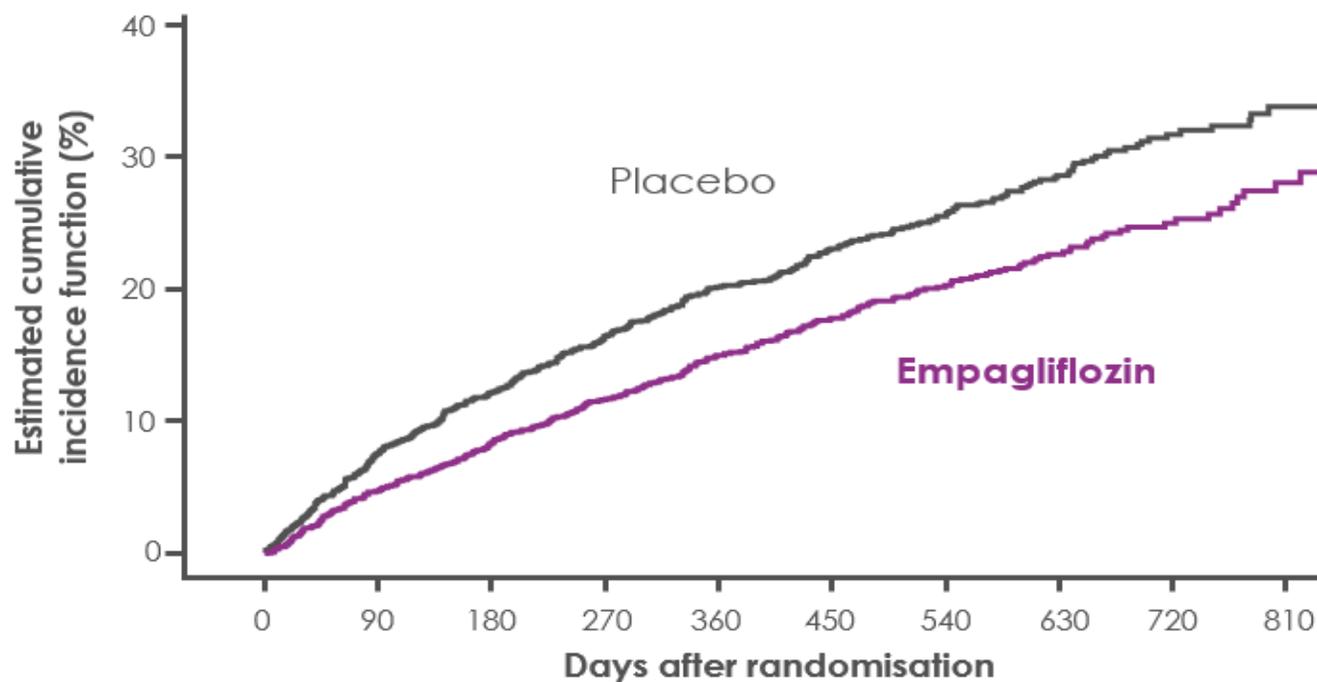
EMPEROR-Reduced

Critères Inclusion principaux	Critères Exclusion principaux
FEVG \leq 40 %	DB type 1
NT proBNP \geq 600 ou \geq 1200 si FA chez FEVG < 30% \geq 1000 si FEVG 31-35% ou \geq 2500 si FEVG 36-40 %	DFGe < 20ml/min
Traitement optimal de l'IC (Rx et devices) stable depuis 4 semaines - IECA/ARA/ Sac-Val + B-bloq \pm ARM	TA < 100 mmHg
<u>Avec ou Sans Diabète de type 2</u>	

- Empagliflozine 10mg po id ou placebo (~16 mois)
- Objectif primaire
 - composite mortalité CV et de 1ere hospitalisation pour insuffisance cardiaque
- Objectifs secondaires
 - Toute hospitalisation pour IC
 - Taux de détérioration du DFGe

EMPEROR-Reduced

Primary endpoint: First adjudicated CV death or hospitalisation for heart failure



Patients at risk

Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozin	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

RRR
25%

ARR
5.2%

NNT = 19

HR 0.75

(95% CI 0.65, 0.86)

p<0.001

Empagliflozin:

361 patients with event

Rate: 15.8/100 patient-years

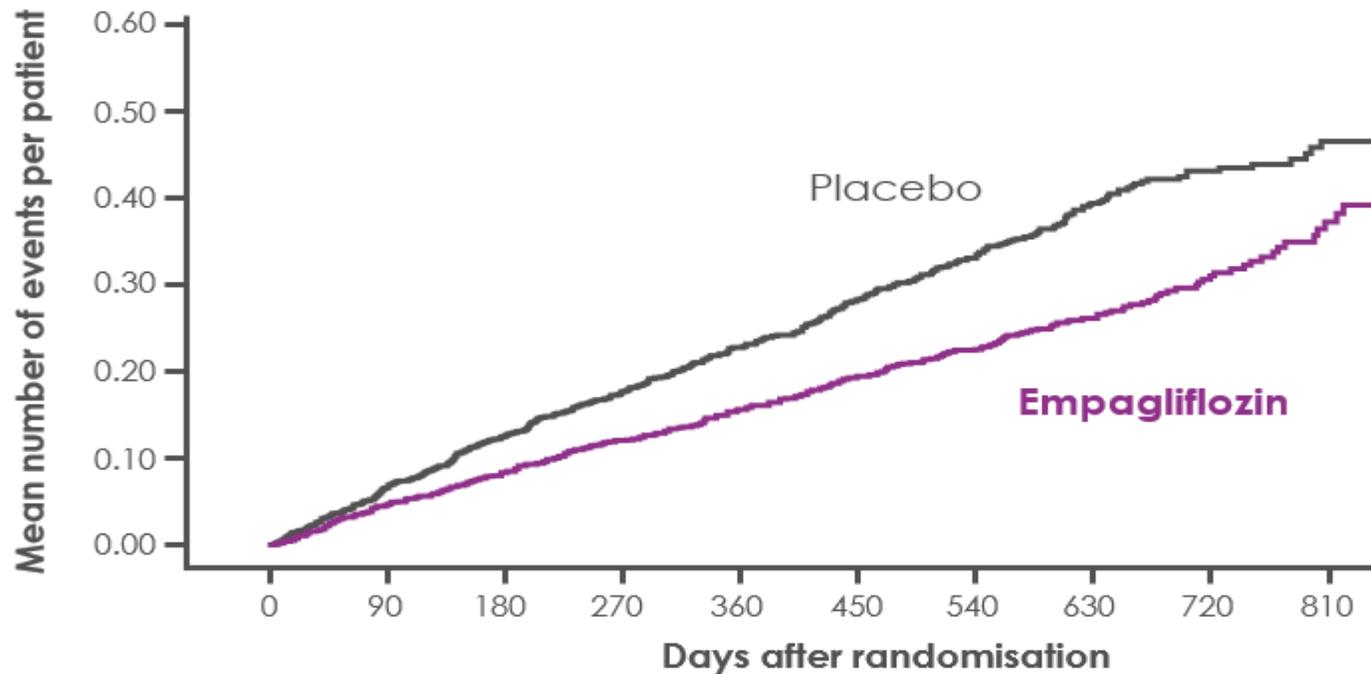
Placebo:

462 patients with event

Rate: 21.0/100 patient-years

EMPEROR-Reduced

Key secondary: Adjudicated total hospitalisations for heart failure (first and recurrent)



**RRR
30%**

HR 0.70

(95% CI 0.58, 0.85)

p<0.001

Empagliflozin: 388 events

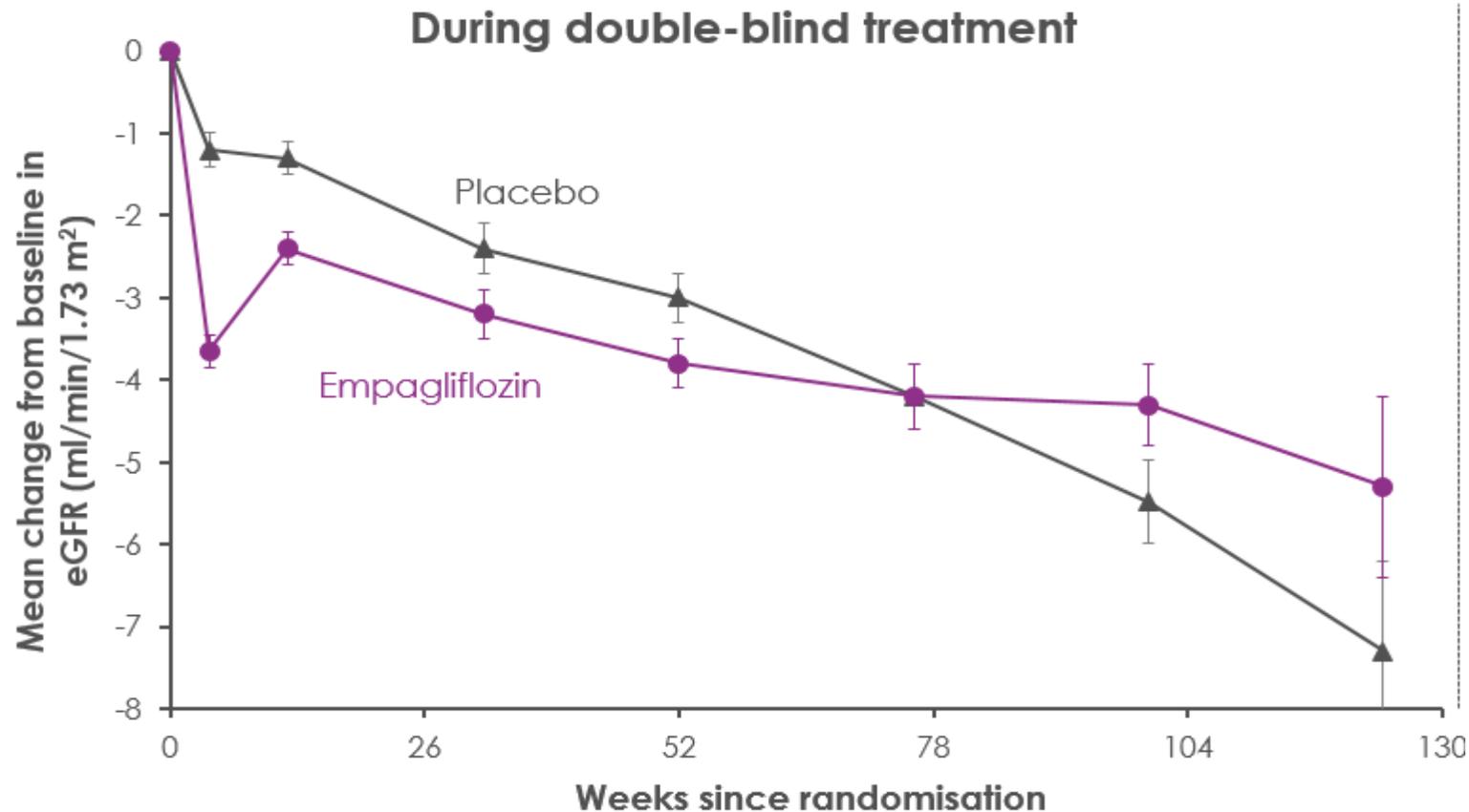
Placebo: 553 events

Patients at risk

Placebo	1867	1820	1762	1526	1285	1017	732	497	275	135
Empagliflozin	1863	1826	1768	1532	1283	1008	732	495	272	118

EMPEROR-Reduced

Change in eGFR* from baseline



- Baisse initiale, puis ralentissement de la dégradation rénale
- Perte annuelle du DFGe :
 - 0,55ml/min/1,73m²
 - vs -2,28ml/min/1,73m²
 - Différence de 1,73ml/min/1,73m² (-1,10 à -2,37 p<0,001)

EMPEROR-Reduced - Autres résultats en vrac

Mortalité CV ainsi que mortalité toute cause

- **Absence** de différence statistiquement significative

Effet préservé du traitement selon les différents sous-groupes analysés

- Entre autres : DB2 ou non, DFGe < ou > 60ml/min, **utilisation ou non Sac-Val**

Amélioration de la qualité de vie au score KCCQ

EMPEROR-Reduced - Autres résultats en vrac

	Empagliflozin (n=1863) – N (%)	Placebo (n=1863) – N (%)
Patients avec un effet indésirable	1420 (76.2)	1463 (78.5)
Effet indésirable Sérieux	772 (41.4)	896 (48.1)
Effet indésirable sérieux d'intérêt		
Volume depletion	197 (10.6)	184 (9.9)
Hypotension	176 (9.4)	163 (8.7)
Symptomatic hypotension	106 (5.7)	103 (5.5)
Ketoacidosis	0 (0.0)	0 (0.0)
Confirmed severe hypoglycaemic events [‡]	27 (1.4)	28 (1.5)
In patients with type 2 diabetes	20 (2.2)	22 (2.4)
In patients without type 2 diabetes	7 (0.7)	6 (0.6)
Urinary tract infections	91 (4.9)	83 (4.5)
Complicated urinary tract infections	19 (1.0)	15 (0.8)
Genital tract infections	31 (1.7)	12 (0.6)
Complicated genital tract infections	6 (0.3)	5 (0.3)
Bone fractures	45 (2.4)	42 (2.3)
Events leading to lower limb amputation	13 (0.7)	10 (0.5)

Dapagliflozine et empagliflozine

Lorsqu'ajouté au traitement optimal

- Diminution du composite de la mortalité CV et des hospitalisations pour IC
- Amélioration de la qualité de vie
- Diminution de la mortalité CV avec Dapa mais pas Empa
 - L'inverse a été observé dans les études en diabète... (Declare et Empa-reg)
 - Problème de puissance de EMPEROR-Reduced ? (moins de patient et suivi plus court)
- Protection rénale avec Empa
 - Et Dapa ?

Protection rénale - DAPA-CKD(non publiée)

Dapagliflozine 10mg id vs placebo

~4300 patients sur 2,4 ans

- Albuminurie (Ratio A/C entre 23 et 565 mg/mmol)
- DFGe entre 25 et 75 ml/min/1,73m² (90% avec < 60 ml/min/1,73m²)
- Sous IECA ou ARA depuis 4 semaines
- Avec ou sans diabète

Objectif primaire :

- Composite de réduction de 50 % du DFGe, progression vers IRC terminale, mortalité CV ou rénale

Protection rénale - DAPA-CKD – en rafale

Arrêt précoce de l'étude en mars 2020 (efficacité)

Réduction de 39 % de l'objectif primaire composite (0,51-0,92 $p < 0,001$)

Réduction de 44 % de l'objectif de détérioration de la fonction rénale (0,45-0,68 $p < 0,0001$)

Réduction des hospitalisation pour IC ou de mort CV de 29 % (0,55-0,92 $p = 0,0089$)

Réduction de la mortalité toute cause de 31 % (0,53-0,88 $p = 0,0035$)

Effet similaire avec ou sans diabète

Tolérance similaire au placebo

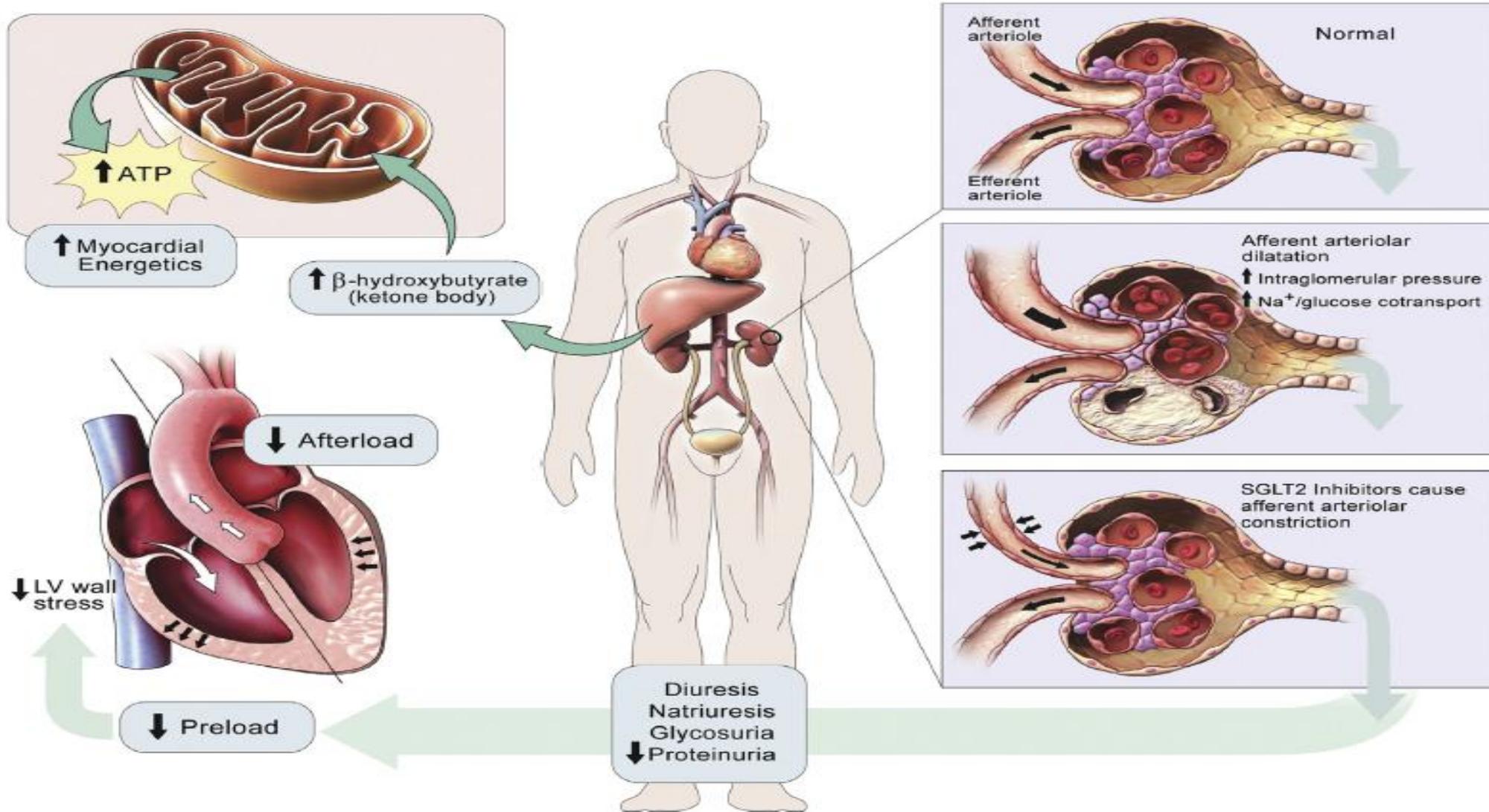
Dapagliflozin et empagliflozin

Lorsqu'ajouté au traitement optimal

- Diminution du composite de la mortalité CV et des hospitalisations pour IC
- Amélioration de la qualité de vie
- Diminution de la mortalité CV avec Dapa mais pas Empa
 - L'inverse a été observé dans les études en diabète... (Declare et Empa-reg)
 - Problème de puissance de EMPEROR-Reduced ? (moins de patient et suivi plus court)
- Protection rénale avec Empa **et Dapa**

Mécanisme d'action – protection cardiorenale

SGLT2 Inhibition and Cardiorenal Protection



Quand on se compare...

SACUBITRIL-VALSARTAN ET DAPAGLIFLOZINE/EMPAGLIFLOZINE



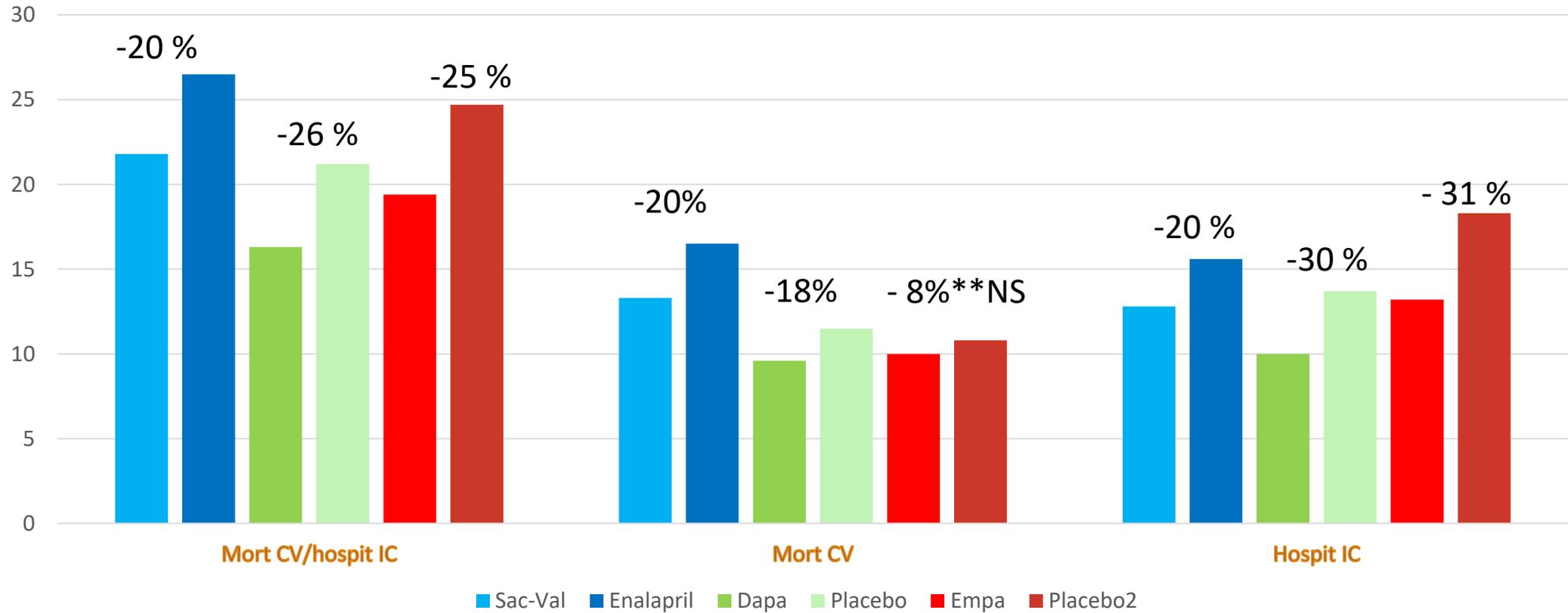
Comparaison iSGLT2/Sac-Val - Populations

Caractéristique	DAPA-HF	EMPEROR-R	PARADIGM-HF
Âge	66	67	64
TA systolique	122	122	122
Pouls	72	71	72
NT-proBNP	1400	1900	1600
FEVG	31 %	27 %	29 %
Classe NYHA			
- II	- 67 %	- 75 %	- 70 %
- III	- 32 %	- 24 %	- 24 %
CMP ischémique	56 %	51 %	60 %
FA	38 %	37 %	37 %
DB	42 %	50 %	35 %
Hospitalisation antérieure pour IC	47 %	31 %	62 %
DFGe (ml/min/1,73m ²)	66	62	Creat 100 → ~68
% de patients < 60 ml/min/1,73m ²	40 %	48 %	Non rapporté

Comparaison iSGLT2/Sac-Val – Traitements base

Traitement	DAPA-HF	Emperor-R	PARADIGM
Diurétique	93 %	--	80 %
IECA/ARA	84 %	70 %	100 %
Sac-Val	11 %	19 %	--
Beta-bloq	96 %	95 %	93 %
ARM	71 %	71 %	55 %
Digoxine	19 %	--	30 %
Défib	26 %	31 %	15 %
Bi-V	7 %	12 %	15 %

Comparaison – Objectifs primaires



Comparaison – Suivi nécessaire

Suivi	Sacubitril-Valsartan	Dapagliflozine/Empagliflozine
Créatinine	Augmentation initiale puis protection rénale	Augmentation initiale puis protection rénale
Kaliémie	Augmentation (mais moindre qu'IECA)	Effet neutre
Volémie	Effet diurétique	Effet diurétique si hyperglycémie
Diurétiques	Diminution dose à envisager	Diminution de dose à envisager
Glycémie	Aucun ajustement hypoglycémiant	Envisager diminution sulfonurées/insulines
Tension artérielle	Ad -10 à -20 mmHg	- 2-4 mmHg (plus grande réduction si TA de base est plus élevée)
Poids	Neutre	~ -2 kg
Titration	Nécessaire et graduelle	Aucune (dose unique)

Comparaison – Prix coutant (RAMQ)

Sacubitril-valsartan

- ~220 \$/mois (peu importe le dosage)

Dapagliflozine et Empagliflozine

- ~75\$/mois (peu importe le dosage)

Ramipril, bisoprolol, spironolactone

- ~2 \$ chaque

Comparaison – statut *Liste des médicaments*

Sacubitril-Valsartan

- Médicament d'exception – Formulaire
 - FEVG \leq 40%; Classe fonctionnelle NYHA 2 ou 3
 - En combinaison avec beta-bloquant
 - Inefficacité à au moins 4 semaines d'un IECA/ARA

Dapagliflozine

- Indication officielle en insuffisance cardiaque au Canada
 - Pas encore remboursé au Québec pour cette indication
- Médicament d'exception en diabète

Empagliflozine

- N'a pas encore l'indication officielle en insuffisance cardiaque
- Médicament d'exception en diabète

Si on répond à la question
de base :
sacubitril-valsartan ou
dapagliflozine ??

Pourquoi choisir ?

Ultimement, un patient présentant IC avec FEVG réduite devrait recevoir : Bêtabloquant, ARM, **sacubitril-valsartan ET iSGLT2**

- Mécanismes d'action différents et complémentaires

Données sur l'amélioration de la FEVG et sur le remodelage inverse du VG

- Petit avantage pour le sacubitril-valsartan
- L'effet sur le remodelage peut permettre d'éviter thérapies avancées (pacemaker Bi-V, défibrillateur, cœur mécanique ? Greffe ?)

Bénéfices répétés avec les iSGLT2 dans plusieurs études pour la diminution des hospitalisations et de la mortalité CV ainsi que la protection rénale

- L'ajout d'un iSGLT2 tôt dans la prise en charge doit aussi être envisagé

Merci de votre écoute

PLACE AUX QUESTIONS