EXERCICE N° 16 : **Secouez, secouez, il finira bien par en sortir quelque chose !**

La *ranolazine* (Ranexa°) est autorisée dans l'Union européenne, comme traitement adjuvant de l'angor stable, malgré une efficacité clinique modeste, et de nombreux effets indésirables et risques d'interactions (lire dans ce numéro page 168). Par ailleurs, un essai a évalué la *ranolazine* chez des patients atteints de certains syndromes coronariens aigus. Pour vous exercer à la lecture critique, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits de la publication rapportant le protocole de cet essai, et de les confronter à des extraits de la publication rapportant ses résultats, avant de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION DU PROTOCOLE (1)

Evaluation of a novel anti-ischemic agent in acute coronary syndromes: design and rationale for the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes (MERLIN)-TIMI 36 trial

[Extrait du résumé]
Background
Despite advances in antithrombotic therapies and invasive technology, the risk of recurrent ischemic complications in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (NSTE-ACSs) remains substantial. Ranolazine is a novel agent that inhibits the late sodium current thereby reducing cellular sodium and calcium overload and has been shown to reduce ischemia in patients with chronic stable angina. (…)

[Extraits du texte principal]
Study design and population
MERLIN-TIMI 36 is a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multinational clinical trial designed to evaluate the efficacy and safety of ranolazine during the long-term treatment of patients with NSTE-ACS receiving standard therapy. The primary and secondary efficacy objectives of the study are listed in Table I. Study patients must have symptoms consistent with myocardial ischemia at rest, lasting at least 10 minutes and present within the previous 48 hours, have at least one indicator of moderate to high risk (elevated biomarker of necrosis, ST depression ≥0.1 mV, diabetes mellitus, or TIMI Risk Score ≥3), and provide written informed consent for participation. (…)

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE DE LA PUBLICATION DU PROTOCOLE

Évaluation d'un nouvel agent anti-ischémique dans les syndromes coronariens aigus : méthodologie et organisation de l'essai MERLIN-TIMI 36 (efficacité métabolique de la ranolazine pour diminuer l'ischémie dans les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage de ST)

[Extrait du résumé]
Contexte
En dépit des progrès des traitements antithrombotiques et des techniques invasives, le risque de complications ischémiques récidivantes chez les patients ayant un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST demeure important. La ranolazine est un nouveau médicament qui inhibe le courant sodique tardif réduisant ainsi la surcharge sodique et calcique intracellulaire. Il a été montré qu'elle réduit l'ischémie chez les patients ayant un angor stable. (…)

[Extraits du texte principal]
Protocole de l'essai et patients
L'essai MERLIN-TIMI 36 est un essai clinique multinational randomisé, en groupes parallèles et en double aveugle versus placebo, conçu pour évaluer l'efficacité et les effets indésirables de la ranolazine durant le traitement au long cours de patients ayant un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST et recevant un traitement standard. Les objectifs principaux et secondaires quant à l'efficacité sont listés dans le tableau I. Les patients de l'essai devaient avoir des symptômes compatibles avec une ischémie myocardique au repos, pendant au moins 10 minutes au cours des 48 dernières heures, avoir au moins un indicateur d'un risque modéré ou élevé (marqueurs biologiques de nécrose augmentés, dépression de ST ≥ 0,1 mV, diabète, ou score TIMI ≥ 3), et avoir donné un accord écrit de participation. (…)

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 16 : **Secouez, secouez, il finira bien par en sortir quelque chose !**

Table I. Primary and secondary efficacy objectives

Primary objective
To determine whether ranolazine is superior to placebo for reducing the rate of cardiovascular death, MI, or recurrent ischemia during long-term treatment of patients with NSTE-ACS receiving standard therapy.

Secondary efficacy objectives
To determine whether ranolazine is superior to placebo with respect to the following:

1. Rate of major cardiovascular events (CV death, MI, or severe recurrent ischemia) (major secondary)

2. Rate of failure of therapy (CV death, MI, recurrent ischemia, positive Holter for ischemia, hospitalization for new / worsening heart failure, or early positive ETT)

3. Rate of CV death, MI, severe recurrent ischemia, or positive Holter for ischemia through 30 d

4. Quality of life as assessed using the anginal frequency and physical limitations scales of the Seattle Angina Questionnaire at 4 mo
5. Duration of exercise on ET at 8 mo
6. Total duration of ischemia on Holter monitoring between randomization and 72 h

Treatment protocol and follow-up procedures
To rapidly reach and maintain the target plasma concentration of ranolazine with the least possible variability in the achieved level and to permit a rapid adjustment of dose if needed, ranolazine (or matched placebo) is initialized as an intravenous infusion (…). This infusion is continued for up to 96 hours (minimum 12 hours) and followed by oral ranolazine ER or matched placebo at a dose of 1000 mg BID. (…)

Study end points
The primary end point of the trial is the time to first occurrence of any element of the composite of cardiovascular death, MI, or recurrent ischemia. (…)
The major secondary end point of the trial is the time to first occurrence of a major cardiovascular event defined by the composite of cardiovascular death, MI, or severe recurrent ischemia. Recurrent ischemia is considered to be severe if it is associated with ECG changes, or leads to rehospitalization or prompts revascularisation. Other secondary end points are commensurate with the objectives listed in Table I. (…)

Tableau I. Objectifs principaux et secondaires d'efficacité
Objectif principal
Déterminer si la ranolazine est plus efficace que le placebo pour diminuer le taux de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, ou d'ischémie récidivante durant le traitement au long cours de patients ayant un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage de ST et recevant un traitement standard.

Objectifs secondaires
Déterminer si la ranolazine est plus efficace que le placebo sur les critères suivants :

1- Taux d'évènements cardiovasculaires majeurs (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, ou ischémie récidivante sévère) (critère secondaire majeur)
2- Taux d'échec du traitement (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, ischémie récidivante, enregistrement Holter positif pour ischémie, hospitalisation pour une insuffisance cardiaque de novo ou s'aggravant, ou test d'effort rapidement positif)
3- Taux de décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, ischémie sévère récidivante, ou enregistrement Holter positif pour ischémie jusqu'au trentième jour
4- Qualité de vie telle qu'évaluée à 4 mois en utilisant la fréquence des crises d'angor et les échelles de limitation physique du Questionnaire d'angor de Seattle
5- Durée de l'exercice au test d'effort à 8 mois
6- Durée totale de l'ischémie au monitoring Holter dans les 72 h suivant le tirage au sort

Protocole de traitement et procédures de suivi
Pour atteindre rapidement la concentration plasmatique souhaitée de ranolazine et la maintenir avec le moins possible de variation du niveau obtenu et pour permettre un ajustement rapide de la dose si nécessaire, la ranolazine ou le placebo sont débutés par perfusion intraveineuse (…). Cette perfusion est continuée jusqu'à 96 heures au maximum (minimum 12 heures) et suivie par la prise de ranolazine à libération prolongée par voie orale ou de placebo à la dose de 1 000 mg deux fois par jour. (…)

Critères de jugement de l'essai
Le critère principal de jugement de l'essai est le délai avant la première survenue d'un des éléments du critère combinant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou ischémie récidivante. (…)
Le critère secondaire majeur de l'essai est le délai avant la première survenue d'un évènement cardiovasculaire majeur : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou ischémie récidivante sévère. L'ischémie récidivante est considérée comme sévère si elle est associée avec des modifications de l'ECG, ou si elle conduit à une nouvelle hospitalisation ou à une revascularisa-

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 16 : **Secouez, secouez, il finira bien par en sortir quelque chose !**

The safety of ranolazine compared with placebo will be assessed with respect to the following end points: (1) death from any cause, (2) the composite of death from any cause or any cardiovascular hospitalization, (3) frequency of symptomatic documented arrhythmia, (4) frequency of clinically significant arrhythmias detected during protocol-related Holter monitoring, (5) serious adverse events related to the study drugs and clinically significant laboratory abnormalities. (…)

Statistical considerations

The primary analysis of MERLIN-TIMI 36 is a hierarchical testing of the primary and secondary hypotheses using a closed testing procedure in a predefined order. If the first (primary end point) null hypothesis is rejected, the second and subsequent hypotheses will each be tested in a confirmatory sense until a null hypothesis is not rejected. Thereafter, all subsequent hypotheses will be tested as part of the exploratory analysis of efficacy. (…)

In addition, there is one planned interim analysis of efficacy based upon the end point of cardiovascular death, when approximately half of the anticipated major cardiovascular events have been accrued. (…) The final analysis will be referred to a nominal significance level of .0497.

(…) »

tion. Les autres critères secondaires de jugement sont en rapport avec les objectifs listés dans le Tableau I. (…) Le profil d'effets indésirables de la ranolazine par rapport au placebo sera évalué sur les critères suivants : 1°) décès de toute cause, 2°) le critère combiné décès de toute cause ou hospitalisation pour cause cardiovasculaire, 3°) la fréquence des arythmies symptomatiques documentées, 4°) la fréquence des arythmies cliniquement significatives détectées par le monitoring Holter prévu au protocole, 5°) les effets indésirables graves liés aux médicaments étudiés et les anomalies de laboratoire cliniquement significatives. (…)

Considérations statistiques

L'analyse principale de MERLIN-TIMI 36 est une analyse hiérarchique des hypothèses principales et secondaires, utilisant une procédure verrouillée d'analyse dans un ordre prédéfini. Si la première (critère principal de jugement) hypothèse nulle est rejetée, la seconde hypothèse et les suivantes seront chacune vérifiées dans un but de confirmation, jusqu'à ce qu'une hypothèse nulle ne soit pas rejetée. Après cela, toutes les hypothèses suivantes seront testées en tant qu'analyse exploratoire de l'efficacité. (…)

De plus, une analyse intermédiaire de l'efficacité basée sur le critère décès cardiovasculaire est programmée quand environ la moitié des accidents cardiovasculaires majeurs prévus seront survenus. (…) L'analyse finale se référera à un seuil de significativité statistique de 0,0497.

(…) »

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 16 : **Secouez, secouez, il finira bien par en sortir quelque chose !**

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION DES RÉSULTATS (2)

Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. The MERLIN-TIMI 36 randomized trial

(…)
METHODS
(…)
Statistical analyses
The efficacy analysis was a hierarchical testing of the primary followed by the secondary hypotheses in a prespecified order using a closed testing procedure. Once a test result was non significant, analyses of the remaining secondary end points were considered exploratory. (…)
The critical 2-sided P value for the primary efficacy analysis, after correction for interim analysis, was .0497.
(…)

RESULTS
(…)
Patients were followed for up to 24 months, with a median follow-up of 348 days (…).

Efficacy end points
The primary end points (cardiovascular death, MI, or recurrent ischemia) occurred in 696 patients (21.8%) in the ranolazine group compared with 753 patients (23,5%) in the placebo group (HR, 0.92; 95% CI, 0.83-1.02; P = .11). The major secondary end point (cardiovascular death, MI, or severe recurrent ischemia) occurred in 602 patients (18.7%) in the ranolazine group compared with 625 patients (19.2%) in the placebo group (HR, 0.96; 95% CI, 0.86-1.08; P = .50). Failure of therapy (cardiovascular death, MI, recurrent ischemia, positive Holter for ischemia, hospitalization for new or worsening heart failure, or an early positive exercise tolerance test) occurred in 1173 patients (36.8%) in the ranolazine group compared with 1233 patients (38.3%) in the placebo group (HR, 0.94; 95% CI, 0.87-1.02; P = .16).
Individual elements of the primary end point and failure of therapy end point at 30 days and end of study are shown in Table 2. Ranolazine had no effect on the rate of cardiovascular death or MI, individually or as a composite. However, the cumulative incidence of recurrent ischemia was significantly lower in patients allocate to ranolazine compared with those allocated to placebo. A trend toward an early reduction in recurrent ischemic complications with ranolazine was evident with

TRADUCTION
DES EXTRAITS CI-CONTRE DE LA PUBLICATION DES RÉSULTATS

Effets de la ranolazine sur les évènements cardiovasculaires récidivants chez les patients ayant un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage de ST. L'essai randomisé MERLIN-TIMI 36

(…)
MÉTHODES
(…)
Analyses statistiques
L'analyse de l'efficacité était une analyse hiérarchique de l'hypothèse principale, suivie des hypothèses secondaires, dans un ordre prédéfini utilisant une procédure verrouillée d'analyse. Une fois que le résultat d'un test était non significatif, les analyses des critères secondaires restants étaient considérées comme exploratoires. (…)
Après correction prenant en compte l'analyse intermédiaire, le seuil de significativité était 0,0497 pour l'analyse finale avec un test bilatéral.
(…)

RÉSULTATS
(…)
Les patients ont été suivis jusqu'à 24 mois, avec une durée médiane de suivi de 348 jours (…).

Critères d'efficacité
Le critère d'évaluation principal (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou ischémie récidivante) est survenu chez 696 patients (21,8 %) dans le groupe ranolazine versus 753 patients (23,5 %) dans le groupe placebo (HR : 0,92 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,83-1,02 ; p = 0,11). Le critère d'évaluation secondaire majeur (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, ou ischémie sévère récidivante) est survenu chez 602 patients (18,7 %) dans le groupe ranolazine versus 625 patients (19,2 %) dans le groupe placebo (HR : 0,96 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,86-1,08 ; p = 0,50). L'échec du traitement (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, enregistrement Holter positif pour l'ischémie, hospitalisation pour insuffisance cardiaque de novo ou s'aggravant, ou test d'effort rapidement positif) est survenu chez 1 173 patients (36,8 %) dans le groupe ranolazine versus 1 233 patients (38,3 %) dans le groupe placebo (HR : 0,94 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,87-1,02 ; p = 0,16).
Les éléments individuels du critère principal et l'échec du traitement à 30 jours et à la fin de l'essai sont indiqués dans le Tableau 2. La ranolazine n'a pas eu d'effet sur le taux de décès cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde, de manière isolée ou combinée. Cependant l'incidence combinée des récidives d'ischémie a

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 16 : **Secouez, secouez, il finira bien par en sortir quelque chose !**

respect to the 30-day end point of cardiovascular death, MI, severe recurrent ischemia, or positive Holter for ischemia (P = .055) (Table 2).
An effect of long-term treatment with ranolazine on angina was evident with respect to several prespecified exploratory end points. Worsening angina by at least 1 Canadian Cardiovascular Society Class requiring intensification of medical therapy was reduced by ranolazine compared with placebo (135 [4.2%] vs 175 [5.9%]; HR, 0.77; 95% CI, 0.62-0.97; P = .02). In addition, an increase in or addition of antianginal therapy was less frequent in the ranolazine group (316 [10.6%]) compared with the placebo group (391 [13.0%]; HR, 0.80; 95% CI 0.69-0.93; P = .003). A small improvement in anginal frequency with ranolazine was recorded using the Seattle Angina Questionnaire (mean [SD], 84.3 [22.2] in the ranolazine group vs 82.2 [23.2] in the placebo group; P<.001). This difference was greater among those patients who entered the trial with a history of angina (n = 2898 with Seattle Angina Questionnaire data; mean [SD], 79.5 [24.1] in the ranolazine group vs 75.5 [25.3] in the placebo group; P<.001). There was no difference in the physical limitation scale between treatment groups in the overall population (P = .91) or for those patients with priori angina (P = 0.30).
(…)

été significativement inférieure chez les patients traités par ranolazine versus ceux traités par placebo. Une tendance à une réduction précoce des complications récidivantes d'ischémie avec la ranolazine a été évidente pour le critère décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, ischémie récidivante sévère, ou enregistrement Holter positif pour l'ischémie à 30 jours (p = 0,055) (Tableau 2).
Un effet du traitement à long terme avec la ranolazine pour l'angor a été évident en ce qui concerne plusieurs critères d'évaluation prédéfinis. L'aggravation de l'angor d'au moins 1 classe sur l'échelle de la Société cardiovasculaire canadienne, requérant une intensification du traitement médical a été moins fréquente avec la ranolazine qu'avec le placebo (135 [4,2 %] versus 175 [5,9 %] ; HR : 0,77 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,62-0,97 ; p = 0,02). De plus une augmentation du traitement antiangoreux ou un ajout à ce traitement ont été moins fréquents dans le groupe ranolazine (316 [10,6 %]) versus placebo (391 [13 %] ; HR : 0,80 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,69-0,93 ; p = 0,003). Une petite amélioration de la fréquence des crises d'angor avec la ranolazine a été enregistrée en utilisant le Questionnaire d'angor de Seattle (moyenne ± ET : 84,3 ± 22,2 dans le groupe ranolazine versus 82,2 ± 23,2 dans le groupe placebo ; p < 0,001). Cette différence a été plus marquée pour les patients inclus avec des antécédents d'angor (n = 2 898 avec une moyenne ± ET selon le questionnaire d'angor de Seattle de 79,5 ± 24,1 dans le groupe ranolazine versus 75,5 ± 25,3 dans le groupe placebo ; p < 0,001). Il n'y a pas eu de différence sur l'échelle de limitation physique entre les groupes traités pour la population globale (p = 0,91) ou pour les patients avec des antécédents d'angor (p = 0,30).
(…)

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 16 : **Secouez, secouez, il finira bien par en sortir quelque chose !**

Table 2. Efficacy outcomes
[Tableau 2. Critères d'efficacité]

	No. (%) of Patients [Nombre (%) de patients] Ranolazine (n=3279)	Placebo (n=3281)	Risk (95% CI) [Risque (IC95 %)]	*P* value [valeur p]
Randomization to end of study [De la randomisation à la fin de l'essai]			Hazard ratio [Hazard ratio]	
Primary end point [Critère principal]	696 (21.8)	753 (23,5)	0.92 (0.83-1.02)	.11
Major secondary end point [Critère secondaire majeur]	602 (18.7)	625 (19.2)	0.96 (0.86-1.08)	.50
Cardiovascular death [Décès cardiovasculaire]	147 (4.4)	148 (4.5)	1.00 (0.79-1.25)	.98
MI [Infarctus du myocarde]	235 (7.4)	242 (7.6)	0.97 (0.81-1.16)	.76
Recurrent ischemia [Ischémie récidivante]	430 (13.9)	494 (16.1)	0.87 (0.76-0.99)	.03
With electrocardiographic changes [Avec modifications électrocardiographiques]	126 (4.1)	143 (4.7)	0.88 (0.69-1.12)	.31
Leading to hospitalization [Conduisant à l'hospitalisation]	247 (8.0)	279 (8.8)	0.88 (0.75-1.05)	.16
Leading to revascularization [Conduisant à une revascularisation]	142 (4.6)	168 (5.3)	0.84 (0.67-1.05)	.13
Worsening angina [Aggravation d'angor]	135 (4.2)	175 (5.9)	0.77 (0.62-0.97)	.02
Failure of therapy [Échec du traitement]	1173 (36.8)	1233 (38.3)	0.94 (0.87-1.02)	.16
Hospitalization for heart failure [Hospitalisation pour insuffisance cardiaque]	141 (4.5)	135 (4.2)	1.05 (0.83-1.33)	.68
Randomization to 30 d [De la randomisation à 30 jours]			Relative risk [Risque relatif]	
Cardiovascular death, MI, severe recurrent ischemia, positive Holter for ischemia [Décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde, ischémie récidivante sévère, enregistrement Holter positif pour l'ischémie]	757 (23.1)	824 (25.1)	0.92 (0.84-1.00)	.055
Cardiovascular death [Décès cardiovasculaire]	57 (1.7)	50 (1.5)	1.14 (0.78-1.66)	.49
MI [Infarctus du myocarde]	90 (2.7)	114 (3.5)	0.79 (0.60-1.04)	.09
Severe recurrent ischemia [Ischémie sévère récidivante]	121 (3.7)	131 (4.0)	0.92 (0.73-1.18)	.52
Positive Holter for ischemia [Enregistrement Holter positif pour l'ischémie]	613 (19.9)	658 (21.0)	0.93 (0.84-1.04)	.21

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 16 : **Secouez, secouez, il finira bien par en sortir quelque chose !**

Safety and tolerability

Death from any cause in the safety analysis population did not differ among patients treated with ranolazine compared with patients treated with placebo (HR, 0.99; 95% CI, 0.80-1.22; P = .91). Sudden cardiac death and the composite of death due to any cause or any cardiovascular hospitalization also did not differ in patients treated with ranolazine (56 [1.7%] and 1046 [33.2%], respectively) compared with those patients treated with placebo (65 [1.8%] and 1082 [33.4%], respectively). The incidence of symptomatic documented arrhythmias throughout the duration of the study was similar in patients treated with ranolazine compared with placebo (P = .84). Furthermore, the frequency of clinically significant arrhythmias observed during Holter monitoring (n = 6351) during the first 7 days was lower in the ranolazine group (2330 patients [73.7%] vs in the placebo group (2650 patients [83.1%]. P<.001). This reduction included a lower incidence of ventricular tachycardia (948 [30%] of 3158 patients vs 1211 [38%] of 3184 patients, respectively; P<.001).

(…)

CONCLUSIONS

The addition of ranolazine to current standard of care for non-ST-elevation ACS was not effective in reducing the rate of the composite of cardiovascular death, MI, or recurrent ischemia, and is not indicated for the treatment of ACS. The observed reduction in recurrent ischemia in a broad population of patients with established coronary artery disease is consistent with previous evidence in selected patients with chronic angina. These findings, together with the observed favorable overall profile of safety, provide additional evidence to guide the use of ranolazine as antianginal therapy in patients with chronic angina. »

1- Morrow DA et coll. "Evaluation of a novel anti-ischemic agent in acute coronary syndromes : design and rationale for the metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndromes (MERLIN)-TIMI 36 trial" *Am Heart J* 2006 ; **152** : 400-406.

2- Morrow DA et coll. "Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. The MERLIN-TIMI 36 randomized trial" *JAMA* 2007 ; **297** : 1775-1783.

Effets indésirables

Dans la population analysée pour les effets indésirables, la mortalité de toute cause n'a pas été différente parmi les patients traités par ranolazine par rapport à ceux traités par placebo (HR : 0,99 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,80-1,22 ; p = 0,91). Les morts subites d'origine cardiaque et le critère combiné des décès de toute cause ou de toutes les hospitalisations cardiovasculaires n'ont pas non plus été différents chez les patients traités par ranolazine (respectivement 56 [1,7 %] et 1 046 [33,2 %]) par rapport à ceux traités par placebo (respectivement 65 [1,8 %] et 1 082 [33,4 %]). L'incidence des arythmies symptomatiques documentées durant toute la période de l'essai a été similaire sous ranolazine et placebo (p = 0,84). En outre, la fréquence des arythmies cliniquement significatives observées durant le monitoring Holter (n = 6 351) au cours de la première semaine a été plus basse dans le groupe ranolazine (2 330 patients [73,7 %] versus le groupe placebo 2 650 patients [83,1 %], p < 0,001). Cette réduction incluait une moindre incidence de tachycardie ventriculaire (respectivement 948 [30 %] parmi 3 158 patients versus 1 211 [38 %] parmi 3 184 patients ; p < 0,001).

(…)

CONCLUSIONS

L'ajout de ranolazine au traitement standard pour les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST n'a pas été efficace pour réduire l'incidence d'un facteur combinant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou récidive d'ischémie, et n'est pas indiqué pour le traitement des syndromes coronariens aigus. La diminution des récidives d'ischémie dans une large population de patients ayant une affection coronaire préexistante est en accord avec les preuves antérieures chez des patients sélectionnés avec un angor chronique. Ces résultats, joints à l'observation d'un profil d'effets indésirables globalement favorable, apportent de nouveaux éléments probants pour guider l'utilisation de la ranolazine comme traitement antiangoreux chez les patients ayant un angor chronique. »

Traduction ©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 16 : **Secouez, secouez, il finira bien par en sortir quelque chose !**

Questions

Question n° 1

À quelle question cet essai tente-t-il de répondre ?

Question n° 2

En tant que soignant, qu'attendez vous en priorité d'un traitement des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST ?

Question n° 3

Quelles sont les différences entre les critères d'évaluation prévus par le protocole et les critères qui figurent dans la publication des résultats ?

Question n° 4

Quelles conclusions tirez-vous pour votre pratique des différences observées sur certains critères d'évaluation secondaires ?

Question n° 5

Quels sont les seuils de significativité statistique utilisés pour le critère principal d'évaluation et les critères secondaires ? Ces seuils sont-ils satisfaisants ?

Question n° 6

La conclusion de la publication rapportant les résultats de cet essai est-elle en adéquation avec l'objectif de l'essai ? Êtes-vous en accord avec cette conclusion ?

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 16 : **Secouez, secouez, il finira bien par en sortir quelque chose !**

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Cet essai tente de répondre à la question suivante : Chez des patients ayant un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST, l'ajout de *ranolazine* au traitement habituel réduit-il l'incidence d'un critère combinant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et récidive de l'ischémie myocardique ?

Question n° 2

Dans cette situation clinique, l'attente principale des soignants est que le traitement diminue la mortalité, quelle qu'en soit la cause.

Question n° 3

Les critères d'évaluation figurant dans la publication des résultats sont plus nombreux que ceux initialement prévus par le protocole. Pour l'efficacité, les auteurs ont ajouté un critère concernant l'augmentation ou la modification du traitement antiangoreux (texte) et une analyse individuelle de chaque critère constituant les critères combinés (tableau 2). Par contre, dans la publication des résultats, ne figurent pas les résultats des critères "durée de l'exercice au test d'effort à 8 mois" et "durée totale de l'ischémie mesurée au monitoring Holter dans les 72 heures suivant le tirage au sort" (n° 5 et n° 6 dans le tableau I). Pour les effets indésirables, les critères figurant dans la publication des résultats sont les mêmes que ceux prévus dans le protocole.

Question n° 4

L'essai ne montrant pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour le critère d'évaluation principal, les différences observées sur les critères d'évaluation secondaires sont des hypothèses à évaluer ultérieurement par des essais spécifiques. Les différences observées concernant des critères peu pertinents, il n'est pas justifié de modifier sa pratique pour de simples hypothèses.

Question n° 5

Le seuil de significativité statistique utilisé pour le critère principal d'évaluation est p = 0,0497 lors de l'analyse finale. Ce seuil tient compte d'une analyse intermédiaire prévue au protocole ; cette démarche est satisfaisante. En revanche, il n'est pas correct que le même seuil soit utilisé pour les multiples critères secondaires. Car multiplier les comparaisons augmente la probabilité qu'une des différences observées soit par hasard "statistiquement significative". Autrement dit, la probabilité de conclure à tort à l'existence d'une différence, alors que celle-ci n'est pas réelle.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 16 : **Secouez, secouez, il finira bien par en sortir quelque chose !**

Question n° 6

La conclusion de la publication des résultats de l'essai Merlin-Timi 36 est présentée en deux parties. La première est que "*la ranolazine n'est pas indiquée pour le traitement des syndromes coronariens aigus"* faute d'efficacité, ce qui répond à la question posée et est en accord avec les résultats. La seconde est que "*ces résultats (…) apportent de nouveaux éléments probants pour guider l'utilisation de la ranolazine comme traitement antiangoreux chez les patients ayant un angor chronique*". Cela ne correspond pas à la question posée. De plus, les résultats utilisés ne peuvent, au mieux, que servir à générer des hypothèses et ne constituent en aucun cas des "*éléments probants*".

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 16 : **Secouez, secouez, il finira bien par en sortir quelque chose !**

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question 1. Mieux vaut qu'un essai clinique réponde à une seule question clairement posée. Il importe que cette question soit posée de manière précise et appelle une réponse concrète et extrapolable à la pratique quotidienne. Ici la question est floue car elle s'appuie sur un critère combinant des évènements de gravité clinique trop éloignée les uns des autres : décès cardiovasculaire, ou infarctus du myocarde ou récidive du syndrome ischémique. Même si l'essai avait été en faveur de la *ranolazine*, il aurait été impossible de dire à un patient ce qu'il pouvait attendre concrètement du traitement. Éviter le décès ou une récidive d'épisode ischémique n'a pas la même importance.
Nous avons aussi abordé la question des critères combinés dans l'exercice N° 6 des *Lectures critiques Prescrire*, en accès libre sur le site www.prescrire.org, en rubrique "Formations - APP" (lire dans le numéro 294, page 317-9).

Commentaires de la Rédaction sur la question 2. Avant de lire le compte rendu d'un essai, il importe toujours de se demander ce qu'on attend pour les patients de la population concernée. Cela permet de rechercher si l'essai répond à des questions pertinentes pour les patients et d'éviter de se laisser mener passivement vers des conclusions qui n'ont pas d'intérêt pour mieux soigner. De plus, dans un tel contexte, il est important d'exiger des preuves d'une réduction de la mortalité globale et pas seulement de la mortalité cardiovasculaire. Un médicament pourrait diminuer la mortalité cardiovasculaire mais augmenter la mortalité globale du fait d'effets indésirables.

Commentaires de la Rédaction sur la question 3. Quand on lit le compte rendu des résultats d'un essai, il est parfois utile de rechercher si le protocole a été publié avant le début de l'essai, soit dans une revue, soit dans un registre d'essai (ce qui est désormais exigé par les revues de publications primaires les plus réputées). Cela permet de vérifier qu'il n'y a pas eu une modification a posteriori des critères d'évaluation, qui pourrait donner aux résultats rapportés une apparence plus favorable qu'en réalité.

Commentaires de la Rédaction sur les questions 4 et 5. Les résultats positifs des analyses statistiques portant sur des critères secondaires sont parfois mis en avant quand l'analyse sur le critère principal est négative. Il ne faut pas se laisser abuser par cette présentation.
Ici, les paragraphes consacrés à l'analyse statistique expliquent clairement qu'à partir du moment où il n'y a pas de différence statistiquement significative pour le critère principal de jugement, les autres résultats statistiquement significatifs n'ont d'intérêt qu'à but "exploratoire", c'est-à-dire pour générer des hypothèses, sans avoir aucun caractère probant. Cependant, la rédaction du paragraphe "résultats" met en valeur, sans nuance, chaque résultat passant le seuil de significativité statistique. Les auteurs mentionnent une "*incidence combinée des récidives d'ischémie (…) significativement inférieure chez les patients traités par ranolazine*". Ils qualifient même d'"*évidente*" "*une tendance à une réduction précoce des complications récidivantes d'ischémie",* s'appuyant pour cela sur une valeur de p = 0,055 ! Ce qui n'est que des hypothèses est présenté comme des faits avérés.
Pour sa pratique de soignant, mieux vaut ne tenir compte d'hypothèses que lorsqu'elles incitent à la prudence, par exemple, lorsqu'un nouveau médicament semble augmenter la mortalité.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 16 : **Secouez, secouez, il finira bien par en sortir quelque chose !**

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. Comme indiqué plus haut, le fait d'être exigeant sur ce qu'on attend d'un essai évite de se faire berner par des promoteurs d'essai qui cherchent à rendre positif un essai non probant.

Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction "La "valeur p" résume-t-elle la pertinence d'une comparaison ?" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 621-622.
- Prescrire Rédaction "Registres d'essais cliniques : vers un meilleur accès aux données sur les traitements" *Rev Prescrire* 2008 ; **27** (297) : 536-541.
- Prescrire Rédaction "Combinaisons" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (206) : 321.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 2, 8, 9, 13, 16, 18, 19.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement