

VALIDATION

PIÈCE N° 10

DOSSIER N° NL [REDACTED]

JUIN 1986

3/3

**VADILEX** COMPRIMÉS DRAGÉIFIÉS

(IFENPRODIL TARTRATE)

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES CLINIQUES

- ANNEXE 1 - PROTOCOLE MULTICENTRIQUE CLAUDICATION INTERMITTENTE
- ANNEXE 2 - PROTOCOLE ET RÉSULTATS NON PUBLIÉS DE  
L'ÉTUDE MULTICENTRIQUE A.O.M.I. STADE III
- ANNEXE 3 - CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE DU PROFESSEUR [REDACTED]  
VADILEX VERSUS SALBUTAMOL

LABORATOIRES SYNTHELABO FRANCE  
DÉPARTEMENT ROBERT & CARRIERE

ANNEXE 1 - PROTOCOLE MULTICENTRIQUE CLAUDICATION INTERMITTENTE

---

REUNION POUR LE CHRONIQUE ORL DEPARTE AU

STAGE DE CLAUDICATION INTERMITTENTE

JULIET 1983

PROJET DE PROTOCOLE D'ESSAI VADILEX 20 DANS  
L'ARTÉRIOPATHIE CHRONIQUE OBLITÉRANTE AU  
STADE DE CLAUDICATION INTERMITTENTE.

(II)

JUILLET 1983

BUT DE L'ÉTUDE :

Démontrer l'efficacité du VADILEX 20 dans les artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs au stade II sur l'amélioration du périmètre de marche.

TYPE DE L'ÉTUDE :

Il s'agit d'une étude polycentrique en double-aveugle VADILEX 20 contre Placebo d'une durée de quatre mois.

Cette phase d'essai proprement dite est précédée :

- d'une période de pré-inclusion de 6 mois (traitement libre),
- puis d'une période de wash-out d'un mois en simple-insu (Placebo).

pré-inclusion	wash-out	essai proprement dit
6 mois	1 mois	4 mois

CRITÈRES D'INCLUSION :

Les malades sont d'âge et de sexe indifférents, porteurs d'une artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs au stade de claudication intermittente (stade II), diagnostiquée et prise en charge médicalement depuis au moins six mois (cf phase de pré-inclusion), dont, si possible, les lésions sont localisées à la fémorale superficielle (avec des axes de jambes considérés comme "corrects") et dont le périmètre de marche, compris inclusivement entre 50 et 200 mètres, n'a pas varié de plus de 20 % en un mois (cf phase de wash-out).

CRITÈRES D'EXCLUSION : (communs aux phases de wash-out et d'essai) :

- malades porteurs d'une insuffisance cardiaque décompensée ou d'une hypertension artérielle non équilibrée,
- malades porteurs d'une affection invalidante de l'appareil locomoteur pouvant modifier pour des causes extra-vasculaires le périmètre de marche,
- malades utilisant un traitement médical dont les effets attendus directs ou indirects peuvent modifier soit le contenant (vaso-actifs, B-bloquants, inhibiteurs calciques), soit le contenu artériel (anti-agrégants, fluidifiants, anti-coagulants).

LE DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE :

pré-inclusion	wash-out	essai proprement dit
6 mois	1 mois	4 mois

1) LA PHASE DE PRE-INCLUSION.

Cette phase est rétrospective : il s'agit en fait de malades artéritiques suivis dans le service depuis au mois 6 mois ; l'intérêt de cette phase est d'échapper à l'effet "prise en charge médicale" qui pourrait influencer sur l'évolution de la maladie.

Les malades retenus (pré-inclus) auront donc été :

- explorés : bilans clinique, biologique (recherche de facteurs de risque) et para-clinique (E.C.G., Doppler, artériographie, voire tapis roulant),
- éduqués : conseils hygiéno-diététiques (régimes hypo-calorique, hypo-glucidique, hypo-lipidique ou mixte), dont arrêt du tabac et pratique de la marche,
- traités : traitements des facteurs de risque (hypoglycémiant, hypolipidémiant, hypouricémiant, hypotenseurs, etc...) ou traitements visant à modifier le contenu ou le contenant artériel.

Les malades pré-inclus sont donc des artériopathes chroniques connus dont les facteurs de risque, s'ils ne sont pas totalement contrôlés, sont stables.

2) LA PHASE DE WASH-OUT.

Cette phase de wash-out dure 1 mois ; elle a pour but de s'assurer de la stabilité clinique de la maladie sous Placebo.

Les malades considérés comme pré-inclus sont soumis :

- au jour J-30 à une mesure du périmètre de marche sur tapis roulant avec épreuve de Strandness.

Ne sont alors retenus que les malades dont le périmètre de marche est inférieur ou égal à 200 mètres et supérieur ou égal à 50 mètres.

Les malades retenus sont alors traités par Placebo (1 comprimé matin, midi et soir) pendant une période d'un mois.

- au jour J 0 le malade est soumis à une autre mesure du périmètre de marche sur tapis roulant associée toujours à une épreuve de Strandness.

Sont déclarés comme définitivement inclus les malades dont le périmètre de marche n'a pas varié de plus de 20 % au cours de ce mois (de J-30 à J 0) et dont les valeurs sont comprises inclusivement entre 50 et 200 mètres ( $50 \text{ m} \leq \text{PM} \leq 200 \text{ m}$ ). Les deux mesures de l'index systolique (IS) à J-30 et J 0 serviront de référence à l'ensemble de l'étude.

3) PHASE DE L'ESSAI PROPROMENT DIT.

Cette phase dure 4 mois ; il s'agit d'un double-aveugle Vadilex 20 contre Placebo.

Les malades ayant satisfait aux phases de pré-inclusion et de wash-out sont affectés d'un numéro d'ordre qu'ils

garderont jusqu'à la fin de l'étude. Le tirage au sort a lieu à ce moment selon une liste de randomisation équilibrée. Au terme de l'inclusion de tous les malades, on disposera de 2 groupes de malades, l'un recevant 1 comprimé de Vadilex 20 matin, midi et soir, l'autre recevant 1 comprimé de Placebo matin, midi et soir.

Durant cette phase un examen est prévu à J 0, J 60 J 120 comportant toujours lors d'une consultation externe :

- la reprise du flacon de comprimés de la séquence précédente et la remise du flacon de comprimés de la phase suivante,
- un interrogatoire concernant l'évolutivité "subjective" de la maladie (périmètre de marche, confort du malade),
- un examen clinique classique pour un polyvasculaire (état cutané, recherche de souffles, etc...),
- une épreuve de Strandness -

(1) - Conditions générales :

- \* dans chaque centre le même expérimentateur examine le même malade tout au long de l'essai (si possible tous les malades),
- \* chaque malade est toujours convoqué à la même heure de façon à ce que les conditions de transport, l'heure du dernier repas et celle de la dernière prise médicamenteuse soient identiques,
- \* l'épreuve est précédée d'une période de repos d'au moins une demi-heure,
- \* la température de la pièce est notée,
- \* la vitesse est de 3,2 km/h et la pente de 12 %.

(2) - Déroulement de l'épreuve :

- \* prise des pressions systoliques distales tibiales

postérieures avant le début de l'épreuve PSo et calcul simultané de l'indice systolique ISO,

- \* début de l'épreuve sur tapis roulant :  
l'expérimentateur notera la distance correspondant à l'apparition d'une gêne douloureuse mais aussi la distance maximale (PM) au bout de laquelle le malade s'arrête de marcher ; il notera également le siège et le type de cette douleur,
  
- \* prise des pressions systoliques tibiales postérieures 2 minutes après l'effort (PS<sup>2</sup>) et index systolique (IS<sup>2</sup>) correspondant.

- l'appréciation de la tolérance clinique du traitement :  
par l'interrogatoire, et avant toute épreuve, l'expérimentateur recherchera d'éventuels phénomènes d'intolérance spontanément rapportés par le patient.
  
- à J 0 et J 120 un bilan biologique est prévu (contrôle des facteurs de risque + hémocrite) afin de s'assurer de la stabilité de ces paramètres.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

pré-inclusion

dossier

TRAITEMENT LIBRE

J-30 PM + PS

wash-out

J-30 50 ≤ PM ≤ 200

PLACEBO SIMPLE INSU

J 0 PM + PS + BI0

Tirage au sort

essai

J 0 dM < 20 %

50 ≤ PM ≤ 200

J 60 PM + PS

DOUBLE-AVEUGLE VL20/PBo

J 120 PM + PS + BI0

CRITÈRES D'APPRÉCIATION DES RÉSULTATS :

Le seul critère retenu sera l'évolution du périmètre de marche entre J 0 et J 120.

On comparera l'évolution globale des périmètres de marche dans le groupe Vadilex et dans le groupe Placebo, dans chaque centre et dans tous les centres.

## ANALYSE DES RÉSULTATS

L'anonymat sera levé dans chacun des centres.

Une analyse statistique sera faite par centre et pour tous les centres.

A la fin de l'étude un rapport commun polycentrique sera écrit par les expérimentateurs.