



Clinical trial results:

First-BLINDOS - Evaluation d'une stratégie de dépistage systématique de la carence en vitamine D et du traitement en cas de déficit, sur l'amélioration de la distance maximale de marche chez les patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs de stade 2

Summary

EudraCT number	2018-004146-41
Trial protocol	FR
Global end of trial date	21 September 2020

Results information

Result version number	v1 (current)
This version publication date	06 November 2022
First version publication date	06 November 2022
Summary attachment (see zip file)	abstract (Résumé rapport final_First-Blindos_2022-09-05_signé.pdf)

Trial information

Trial identification

Sponsor protocol code	49RC18_0197
-----------------------	-------------

Additional study identifiers

ISRCTN number	-
ClinicalTrials.gov id (NCT number)	NCT03615833
WHO universal trial number (UTN)	-

Notes:

Sponsors

Sponsor organisation name	CHU Angers
Sponsor organisation address	4 rue Larrey, Angers, France, 49933
Public contact	Sandra MERZEAU, CHU ANGERS, 33 241355970, samerzeau@chu-angers.fr
Scientific contact	Sandra MERZEAU, CHU ANGERS, 33 241355970, samerzeau@chu-angers.fr

Notes:

Paediatric regulatory details

Is trial part of an agreed paediatric investigation plan (PIP)	No
Does article 45 of REGULATION (EC) No 1901/2006 apply to this trial?	No
Does article 46 of REGULATION (EC) No 1901/2006 apply to this trial?	No

Notes:

Results analysis stage

Analysis stage	Final
Date of interim/final analysis	23 June 2022
Is this the analysis of the primary completion data?	Yes
Primary completion date	21 September 2020
Global end of trial reached?	Yes
Global end of trial date	21 September 2020
Was the trial ended prematurely?	No

Notes:

General information about the trial

Main objective of the trial:

prouver l'efficacité du dépistage systématique de la carence en vitamine D et de la supplémentation en cas de déficit, sur la distance maximale de marche (avant versus après), chez les patients atteint d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs de stade 2.

Protection of trial subjects:

Suivi de l'observance - comptabilité des traitements

Recueil des éventuels effets secondaires de la vitamine D

Background therapy: -

Evidence for comparator: -

Actual start date of recruitment	11 March 2019
Long term follow-up planned	Yes
Long term follow-up rationale	Safety, Efficacy
Long term follow-up duration	24 Months
Independent data monitoring committee (IDMC) involvement?	No

Notes:

Population of trial subjects

Subjects enrolled per country

Country: Number of subjects enrolled	France: 27
Worldwide total number of subjects	27
EEA total number of subjects	27

Notes:

Subjects enrolled per age group

In utero	0
Preterm newborn - gestational age < 37 wk	0
Newborns (0-27 days)	0
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0
Children (2-11 years)	0
Adolescents (12-17 years)	0
Adults (18-64 years)	13
From 65 to 84 years	14

85 years and over	0
-------------------	---

Subject disposition

Recruitment

Recruitment details:

Etude réalisée du 11/03/2019 (date de 1ère inclusion) au 21/09/2020 (date du dernier suivi du dernier patient inclus)

Pre-assignment

Screening details:

Critères inclusion : AOMI stade 2, ≥18 ans, régime sécurité sociale, consentement signé

Critères non inclusion : ischémie critique des membres, supplémentation en vit D, hypercalcémie, contre-indication à une supplémentation en vit D, maladie avec pronostic vital engagé, mesures impossibles, patient protégé, inapte à comprendre, période exclusion

Pre-assignment period milestones^[1]

Number of subjects started	27
Intermediate milestone: Number of subjects	carence avérée = inclusion définitive: 25
Intermediate milestone: Number of subjects	Pas de carence = participation stoppée: 2
Number of subjects completed	25

Pre-assignment subject non-completion reasons

Reason: Number of subjects	pas de carence: 2
----------------------------	-------------------

Notes:

[1] - The number of subjects at the milestone is less than the number that completed the pre-assignment period. It is expected the number of subjects at the milestones will be greater than, or equal to the number that completed the pre-assignment period.

Justification: 27 patients ont été pré-inclus pour savoir s'ils étaient carencés.

2 patients n'étaient pas carencés donc 25 ont poursuivi leur participation à l'étude.

5 patients sont ensuite sortis d'étude et n'ont pas participé jusqu'à la fin

Donc 20 patients ont réalisé l'étude complètement

Period 1

Period 1 title	Contrôle
Is this the baseline period?	Yes
Allocation method	Not applicable
Blinding used	Not blinded

Arms

Arm title	bras
Arm description: -	
Arm type	bras unique
Investigational medicinal product name	PAS DE PRODUIT : PERIODE CONTROLE
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Oral solution
Routes of administration	Other use

Dosage and administration details:

PAS DE PRODUIT : PERIODE CONTROLE (logiciel imposant de définir une forme pharmaceutique, donc renseignée au hasard, sans aucune réalité)

Number of subjects in period 1 ^[2]	bras
Started	25
Completed	20
Not completed	5
Adverse event, non-fatal	2
personal reasons	2
Protocol deviation	1

Notes:

[2] - The number of subjects reported to be in the baseline period are not the same as the worldwide number enrolled in the trial. It is expected that these numbers will be the same.

Justification: 27 patients ont été pré-inclus pour savoir s'ils étaient carencés.

2 patients n'étaient pas carencés donc 25 ont poursuivi leur participation à l'étude.

5 patients sont ensuite sortis d'étude et n'ont pas participé jusqu'à la fin

Donc 20 patients ont réalisé l'étude complètement

Period 2

Period 2 title	Traitement
Is this the baseline period?	No
Allocation method	Not applicable
Blinding used	Not blinded

Arms

Arm title	bras
-----------	------

Arm description:

bras unique, periode ttt

Arm type	bras unique
Investigational medicinal product name	CHOLECALCIFEROL MYLAN 100 000UI
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Oral solution
Routes of administration	Buccal use

Dosage and administration details:

Il s'agit d'une administration par voie orale (solution buvable) d'une ampoule de 2 ml de cholécalciférol (ou vitamine D3) 100 000 UI (une ampoule par prise) tous les mois pendant 3 mois (12 semaines), soit 3 ampoules par patient.

Number of subjects in period 2	bras
Started	20
Completed	20

Baseline characteristics

Reporting groups

Reporting group title	Contrôle
-----------------------	----------

Reporting group description: -

Reporting group values	Contrôle	Total	
Number of subjects	25	25	
Age categorical			
Units: Subjects			
In utero		0	
Preterm newborn infants (gestational age < 37 wks)		0	
Newborns (0-27 days)		0	
Infants and toddlers (28 days-23 months)		0	
Children (2-11 years)		0	
Adolescents (12-17 years)		0	
Adults (18-64 years)		0	
From 65-84 years		0	
85 years and over		0	
Age continuous			
mean = 64.5 ; SD=9.6			
Units: years			
arithmetic mean	64.5		
standard deviation	± 9.6	-	
Gender categorical			
L'analyse porte sur la comparaison d'un groupe de 25 patients suivis au cours du temps (comparaison période 2 à période 1). Seuls 20 patients ont été suivi durant la période 2. Le logiciel impose de considérer 45 patients, ce qui est faux. De fait, 22 hommes et 3 femmes ont été inclus à la période 1 (18h et 2f restant à la période 2) Impossible de ne pas renseigner 45 patients (chiffre faux) sans faire planter le logiciel.			
Units: Subjects			
Female	3	3	
Male	22	22	

End points

End points reporting groups

Reporting group title	bras
Reporting group description: -	
Reporting group title	bras
Reporting group description: bras unique, periode ttt	

Primary: Différence d'évolution de la distance maximale de marche à 12 semaines selon qu'il y ait supplémentation ou non

End point title	Différence d'évolution de la distance maximale de marche à 12 semaines selon qu'il y ait supplémentation ou non
-----------------	---

End point description:

Entre la visite d'inclusion et la première visite de suivi, soit la première période de 12 semaines sans supplémentation en vitamine D, la moyenne de l'évolution de la distance de marche était de $46,8 \pm 223,8$ m, tandis que cette évolution était de $29,7 \pm 237,0$ m entre la première et la deuxième visite de suivi, c'est-à-dire avec une supplémentation en vitamine D. Ces deux valeurs ne sont pas statistiquement différentes puisque la p value du test de Wilcoxon comparant ces deux évolutions est égale à 0,6477.

End point type	Primary
End point timeframe: 24 semaines	

End point values	bras	bras		
Subject group type	Reporting group	Reporting group		
Number of subjects analysed	20	20		
Units: mètre (m)				
number (not applicable)	46.8	29.7		

Statistical analyses

Statistical analysis title	Primary Statistical analysis
Statistical analysis description: Test des rangs signés de Wilcoxon (comparaison avant/après). Analyse pré-spécifiée.	
Comparison groups	bras v bras
Number of subjects included in analysis	40
Analysis specification	Pre-specified
Analysis type	superiority
P-value	≤ 0.05
Method	Sign test
Parameter estimate	Mean difference (final values)
Point estimate	-17

Confidence interval	
level	95 %
sides	2-sided
lower limit	-183
upper limit	149
Variability estimate	Standard deviation
Dispersion value	237

Secondary: Tolérance de la supplémentation en vitamine D

End point title	Tolérance de la supplémentation en vitamine D
-----------------	---

End point description:

Concernant la tolérance de la supplémentation en vitamine D pendant les 12 semaines de traitement (période 2), seul 1 patient sur 20 a présenté un des effets indésirables pouvant survenir suite à la prise de vitamine D (nausées). Cependant, cet effet indésirable s'est révélé transitoire, n'est survenu que lors d'une seule prise du traitement sur les trois prises prévues au protocole, et son entière imputabilité à la prise du traitement expérimental n'est pas certaine.

End point type	Secondary
----------------	-----------

End point timeframe:

Prévalence et description des événements indésirables signalés par le patient dans un carnet patient et données recueillies à la fin du traitement lors de la visite à 24 semaines V2.

Statistical analyses

No statistical analyses for this end point

Secondary: Observance de la supplémentation en vitamine D

End point title	Observance de la supplémentation en vitamine D
-----------------	--

End point description:

Concernant l'observance de la supplémentation en vitamine D pendant 12 semaines (période 2), seul un oubli a été relevé (retour de deux ampoules vides et d'une ampoule pleine lors de la deuxième visite de suivi). Pour quatre autres patients, les carnets patients indiquent que les trois prises du traitement expérimental ont été respectées, mais seulement deux ampoules vides ont été rapportées lors de la deuxième visite de suivi (la troisième ampoule n'ayant pas été conservée). Enfin, pour un patient, 3 ampoules vides ont été rapportées lors de la deuxième visite de suivi, mais pas le carnet patient.

End point type	Secondary
----------------	-----------

End point timeframe:

Enregistrement de la prise de la vitamine D par le patient dans un carnet patient et comptage du nombre de boîte d'ampoule de vitamine D lors de la visite V2 après 12 semaines de supplémentation.

Statistical analyses

No statistical analyses for this end point

Adverse events

Adverse events information

Timeframe for reporting adverse events:

24 semaines

Adverse event reporting additional description:

Les événements indésirables graves seront notifiés de façon immédiate au promoteur à partir du début de la prise de traitement expérimental, soit à partir de la visite V1 et pendant toute la participation des patients de l'étude, soit jusqu'à la visite V2, voire au-delà si l'investigateur le juge pertinent.

Assessment type	Systematic
-----------------	------------

Dictionary used

Dictionary name	MedDRA
-----------------	--------

Dictionary version	23.1
--------------------	------

Reporting groups

Reporting group title	Vitamine D3
-----------------------	-------------

Reporting group description:

Évaluation d'une stratégie de dépistage systématique de la carence en vitamine D et du traitement en cas de déficit sur l'amélioration de la distance maximale de marche chez les patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs de stade 2

Serious adverse events	Vitamine D3		
Total subjects affected by serious adverse events			
subjects affected / exposed	0 / 25 (0.00%)		
number of deaths (all causes)	0		
number of deaths resulting from adverse events	0		

Frequency threshold for reporting non-serious adverse events: 5 %

Non-serious adverse events	Vitamine D3		
Total subjects affected by non-serious adverse events			
subjects affected / exposed	6 / 25 (24.00%)		
Investigations			
Modification de l'ECG	Additional description: Une modification de l'ECG, pratiqué avant l'examen d'évaluation de la distance maximale de marche sur tapis roulant à la visite V1, a été constatée. Cette modification était incompatible avec la poursuite de l'étude.		
subjects affected / exposed	1 / 25 (4.00%)		
occurrences (all)	1		
Vascular disorders			
Claudication intermittente	Additional description: Exacerbation de la claudication pendant une période indéfinie (quelques semaines) suivant la prise de chaque ampoule du traitement expérimental. Cette sensation, spontanément résolutive, n'a pas nécessité de consultation avec un médecin.		

subjects affected / exposed	1 / 25 (4.00%)		
occurrences (all)	1		
Surgical and medical procedures			
Stenting artères iliaque et fémorale droites	Additional description: Chirurgie ambulatoire (< 24 h) de revascularisation par stenting des artères iliaques et fémorales droites.		
subjects affected / exposed	1 / 25 (4.00%)		
occurrences (all)	1		
Nervous system disorders			
Convulsions	Additional description: Patient reçu aux urgences entre la visite d'inclusion et la première visite de suivi pour une crise de convulsions d'origine probablement épileptique. Il a pu bénéficier d'une consultation en neurologie et un traitement épileptique.		
subjects affected / exposed	1 / 25 (4.00%)		
occurrences (all)	1		
General disorders and administration site conditions			
Douleur thoracique rétrosternale	Additional description: Le patient a été adressé au Centre de la Douleur Thoracique en urgence pour une évaluation approfondie. Les examens effectués ont conclus à l'absence d'anomalie cardiaque franche.		
subjects affected / exposed	1 / 25 (4.00%)		
occurrences (all)	1		
Gastrointestinal disorders			
Nausées transitoires	Additional description: Apparition de nausées transitoires suite à la prise du traitement expérimental (1 ère ampoule de cholécalférol). Cet effet indésirable transitoire, n'est survenu que lors d'une seule prise du traitement sur les trois prises prévues au protocole.		
subjects affected / exposed	1 / 25 (4.00%)		
occurrences (all)	1		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil	Additional description: Hospitalisation de trois jours pour réévaluation d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.		
subjects affected / exposed	1 / 25 (4.00%)		
occurrences (all)	1		
Metabolism and nutrition disorders			
Diabète déséquilibré	Additional description: Hospitalisation pendant 30 jours pour diabète déséquilibré deux jours avant sa première visite de suivi.		
subjects affected / exposed	1 / 25 (4.00%)		
occurrences (all)	1		

More information

Substantial protocol amendments (globally)

Were there any global substantial amendments to the protocol? Yes

Date	Amendment
29 October 2019	Souhait de remplacer les patients exclus ou perdus de vue et donc de prolonger la période d'inclusion.

Notes:

Interruptions (globally)

Were there any global interruptions to the trial? No

Limitations and caveats

None reported