

**ComPaRe**

**Protocole de recherche:**

**Minimal Clinically Important Difference (MCID) for severity in patients  
with Vitiligo**

**Responsable principal du projet**

Nom	Ezzedine
Prénom	Khaled
Grade/Titre	Pr.
Affiliation(s)	Hopital Henri-Mondor APHP- Créteil

**Comité scientifique**

Nom	Grade/Titre	Affiliation(s)
Samar MEHRI		

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

## 1. Contexte spécifique

Bon de commande

Among all skin diseases, vitiligo is considered as the most common cause of disfiguration (1), and 85% of patients with vitiligo have a low quality of life, 25% have depression and high anxiety disorders (2) (3) (4). On another hand, studies showed that the effect of vitiligo on the quality of life depended closely on the severity of the disease and its burden (5) (6) (7). However, the severe consequences of anxiety and depression can be prevented by providing psychological care and improving patients' quality of life (8) (9).

Many reliable and valid instruments were developed to assess anxiety, depression, quality of life and burden of treatment in different chronic and cutaneous diseases such as Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), Generalized Anxiety Disorder (GAD-7), Dermatology Life Quality Index (DLQI), and ED-5D-5L (10) (11) (12) (13), however these measures are not disease specific. Vitiligo Impact Patient scale (VIPs), VitiBurden (not published) and SA-VES are disease-specific, reliable, valid instruments developed to assess the burden of treatment and severity of vitiligo (7) (14). However, the limitation of health scores in general and the cited ones specifically, is that they lack clinical interpretation. Multiple techniques were developed to determine clinical cutoffs such as minimal clinically important difference (MCID) and Patient Acceptable Symptom State (PASS). MCID is a measure to determine the smallest change in a score that the patient perceives as beneficial (15). However, PASS was defined as the highest level of symptoms beyond which the patients consider themselves well (16). In fact, the perceived benefit and wellness level may be used by physicians in order to choose and monitor the treatment and evaluate the progress of the disease (17) (18) (19).

The aim of this study is to determine MCIDs for SA-VES. This study will actually set cutoffs for the patients' perception regarding the severity of vitiligo, which will help in clinical and treatment decisions.

## 2. ComPaRe : Communauté de Patients pour la Recherche

Le présent projet sera mené dans la *Communauté de Patients pour la Recherche ComPaRe*. ComPaRe est une grande e-cohorte de patients atteints d'une ou plusieurs maladies chroniques portée par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris ([www.compare.aphp.fr](http://www.compare.aphp.fr)). L'objectif est de recruter 100 000 patients en 10 ans et de les suivre pendant 10 ans.

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

Dans ComPaRe, les participants sont régulièrement invités à répondre à des questionnaires en ligne portant sur leurs maladies, leurs traitements et leurs prises en charge, permettant de collecter des données rapportées par les patients (en anglais « Patient Reported Outcome Measures » [PROMS] ou Patient Reported Experience Measures [PREMS]).

Les données rapportées par les patients sont enrichies par d'autres sources de données telles que :

- Données provenant de bases médico-administratives (e.g. SNDS)
- Données hospitalières (entrepôts de données hospitaliers)
- Données provenant des outils connectés des patients (mesure de l'activité physique, du sommeil, glycémie)

Toute équipe de recherche publique peut utiliser des données collectées dans ComPaRe ou en collecter de nouvelles (en ajoutant de nouveaux questionnaires en ligne) pour répondre à des questions de recherche sur les maladies chroniques. Le modèle permet d'accélérer la recherche dans les maladies chroniques en:

- *Simplifiant les démarches administratives (CCTIRS, CNIL, CPP)* qui sont centralisées au niveau de ComPaRe (pour les recherches observationnelles).
- *Simplifiant le recrutement des participants dans la recherche clinique.* Le recrutement des patients est réalisé une seule fois. Ensuite, les patients peuvent participer aux études qui les concernent et qui les intéressent.
- *Simplifier la réalisation de recherches nécessitant l'accès à des données externes (entrepôts de données hospitaliers, SNIIRAM, objets connectés etc.).*
- *Améliorant le partage de données.* Toutes les informations recueillies pourront être réutilisées. Ceci allègera le fardeau des participants qui ne devront pas répondre plusieurs fois à la même question, posée par des chercheurs différents ; limitant un « gâchis de la recherche »
- *Réduisant les coûts liés à la recherche avec une plateforme commune.* La plateforme ne sera construite qu'une seule fois et servira de multiples fois. Toutes les améliorations bénéficieront à l'ensemble des recherches qui y sont (et seront) menées.

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

### 3. Objectifs

The objective is to assess the minimal clinically important difference for severity in patients with Vitiligo

### 4. Design

Prospective study

#### 4.1. Participants

Les critères d'éligibilité sont :

Patients with vitiligo (self-reported) who replied to the SAVES two times + anchor question of SAVES,

#### 4.2. Données utilisées

- ▶ Socio-demographic data
  - ▶ Socio economic data
  - ▶ Phototype
  - ▶ Smoking status
  - ▶ Alcohol consumption
  - ▶ Anthropometric data
  - ▶ SAVES
- 
- ▶ Medical history
- 
- ▶ Baseline data from the Vitiligo ComPaRe cohort
  - ▶ SAVES (délai le plus court entre 2 SAVES)
  - ▶ PASS

### 5. Analyses statistiques

L'analyse des données sera réalisée par Samar Merhi- EpiDerme

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

- 1- Descriptive statistics of all variables will be carried out
- 2- The MCID of the SAVES will be calculated by three different approaches:
  - a. Distribution based approach SEM  
Standard error of measurement  $SEM = SD_{baseline} * \sqrt{1-r}$ , where  $r$  = test-retest reliability of the score. For that purpose we will use the data of all patients in ComPaRe Vitiligo who have at least two measurements of the SAVES. If patients have more than 2 measurements of the SAVES, we will select the two measurement with the smallest interval.  
 $MCID = X * SEM \Rightarrow MCID = X * SD * [\sqrt{1-r}]$ , where  $X= 1$  for small effect, 1.96 for moderate or 2.77 for large effect (we are going to choose 2.77)  
 $MCID = 2.77 * SEM$
  - b. Distribution based approach 0.5% SD  
 $MCID = 0.5 * SD_{baseline}$
  - c. Anchor-based approach- ROC curve approach  
The MCID is the  $\Delta$ score that corresponds to the point at the most left-top corner of the curve. This point corresponds to a change in score that is associated with the smallest amount of misclassification  
The first thing to do is to assess whether the anchor is useful, it should at least moderately correlate with the score ( $r > 0.3$ )  $\Rightarrow$  Pearson correlation between AQ and score  
Then determine the area under curve (AUC)  $> 0.7$  and sensitivity  $> 0.8 \Rightarrow$  MCID

### 5.1. Variables à but descriptif

#### Descriptive variables

- Gender
- Age
- Education level
- Chronic diseases
- Marital status
- Income
- Employment
- Alcohol consumption
- Smoking status
- Body Mass Index (BMI)

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

- Phototype

## 6. Aspects éthiques et réglementaires

Le projet ComPaRe a reçu un avis favorable par le Comité de protection des personnes – Ile de France 1 (IRB : 0008367).

Le projet ComPaRe a reçu un avis favorable du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) sous le numéro 16-395bis.

Le projet a reçu un avis favorable de la CNIL, sous le numéro de dossier n°916397 (DR-2016-459) en date du 25/11/2016.

**Cette étude spécifique est couverte par ces autorisations.**

Toute information concernant les volontaires est traitée de façon confidentielle.

### 6.1. Gestionnaire de la recherche

L'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris sera le gestionnaire de la recherche. Le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) en sera son représentant.

L'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons administratives.

Le responsable scientifique, également investigateur coordonnateur, s'engage à fournir au gestionnaire les informations relatives aux inclusions des participants dans la recherche.

Toute modification du protocole de recherche devra être soumise au gestionnaire.

### 6.2. Encadrement réglementaire de la recherche

Conformément à la loi °78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et son décret d'application n° 2005-1309 du 20 oct. 2005, ComPaRe a obtenu l'autorisation du CCTIRS N° 16.395 et de la CNIL N° 916397.

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

### **6.3. Qualification des intervenants**

Les membres de l'équipe porteuses du présent projet sont habilités à mener les tâches qui leur incombent, c'est-à-dire qu'ils disposent des compétences appropriées et documentées.

### **6.4. Protection des données**

L'Agence Technique Informatique de l'AP-HP (ATI) assure le développement, l'hébergement, le maintien en conditions opérationnelles et l'exploitation de la plateforme ainsi que de l'application ComPaRe. Elle met en œuvre tous ses moyens techniques afin de garantir une sécurisation adéquate des données.

### **6.5. Saisie des données**

Les patients saisiront directement leurs questionnaires dans un espace personnel sécurisé, protégé par un identifiant et un mot de passe, sur un serveur accessible, sécurisé par un certificat, et placé derrière un « firewall ».

### **6.6. Confidentialité et sécurisation des données**

Toute information concernant les participants sera confidentielle et l'identité du participant sera strictement préservée.

Toutes les données à caractère personnel recueillies auprès des patients seront sécurisées et encryptées en cas d'échanges de données ; les communications entre les participants ou les chercheurs et la plateforme seront cryptés par SSL (https).

- Un nombre restreint de personnes habilitées aura accès aux données directement nominatives, à des fins exclusivement logistiques et scientifiques. Elles prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité de ces données.
- Conservation des données
- Toutes les données seront conservées sur deux serveurs sécurisés, et traitées de façon strictement confidentielle.
- Les données complétées sur le site seront stockées sur des serveurs agréés pour l'hébergement de données médicales.
- Les deux serveurs seront garantis d'avoir un haut niveau de sécurité.

### **6.7. Accès aux données**

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

Seuls les chercheurs habilités et les intervenants en charge de la coordination de la recherche auront accès aux données, et cela uniquement pendant la durée de celle-ci.

## **6.8. Destruction des données**

Les données des participants seront conservées pendant 20 ans après la fin de la recherche sur les personnes (i.e. fin du suivi du dernier participant recruté). Elles seront ensuite détruites, conformément à la loi Informatique, Fichiers et Libertés.

## **6.9. Information et consentement des participants**

### **6.9.1. Information**

Lors de leur inscription en ligne, les participants devront consulter la note d'information expliquant le cadre et les objectifs de ComPaRe. Ils seront informés du respect de la stricte confidentialité de leurs données ainsi que de leurs droits relatifs à la loi Informatique, Fichiers et Libertés. Il leur sera notamment notifié qu'à tout moment ils pourront exercer leur droit d'accès et de rectification des données, conformément à la loi 78-17 du 06 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, modifiée par la loi n°94-548 du 1er juillet 1994, relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé.

### **6.9.2. Consentement**

Les patients déjà inscrits dans ComPaRe auront préalablement signés le formulaire de consentement général et pourront participer à ce projet.

### **Le consentement général couvre la participation à cette étude spécifique.**

Un consentement spécifique sera demandé pour donner accès à son dossier médical hospitalier (compte-rendu d'hospitalisation, compte-rendu de consultation, imagerie médicale, résultats d'examen, ...);

## **6.10. Publication et communications**

Les résultats des travaux réalisés à partir des données de l'étude spécifique doivent être rendus publics. Dans le cas où ces travaux donnent lieu à une publication scientifique, un résumé « grand public » sera publié sur le site de ComPaRe

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

**La mention que la recherche a été réalisée dans le cadre de la cohorte ComPaRe doit être faite dans toute les publications ou communications. Le mot « ComPaRe » doit figurer autant que possible dans le titre de toute publication.**

Le responsable d'un projet de recherche est tenu de communiquer à l'équipe ComPaRe une copie des manuscrits avant soumission pour publication.

Les signataires des papiers utilisant les données ComPaRe doivent être déterminés en accord avec les équipes impliquées l'organisation de la recherche et le recueil des données.

## 7. Bibliographie

1. Ongena K, Beelaert L, Geel N van, Naeyaert J-M. Psychosocial effects of vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20(1):1–8.
2. Kota RS, Vora RV, Varma JR, Kota SK, Patel TM, Ganjiwale J. Study on Assessment of Quality of Life and Depression in Patients of Vitiligo. Indian Dermatol Online J. 2019 Apr;10(2):153–7.
3. Lai YC, Yew YW, Kennedy C, Schwartz RA. Vitiligo and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Br J Dermatol. 2017;177(3):708–18.
4. Vernwal D. A study of anxiety and depression in Vitiligo patients: New challenges to treat. Eur Psychiatry. 2017 Apr 1;41:S321.
5. Amer AAA, Gao X-H. Quality of life in patients with vitiligo: an analysis of the dermatology life quality index outcome over the past two decades. Int J Dermatol. 2016;55(6):608–14.
6. Silverberg JI, Silverberg NB. Association Between Vitiligo Extent and Distribution and Quality-of-Life Impairment. JAMA Dermatol. 2013 Feb 1;149(2):159–64.
7. Salzes C, Abadie S, Seneschal J, Whitton M, Meurant J-M, Jouary T, et al. The Vitiligo Impact Patient Scale (VIPs): Development and Validation of a Vitiligo Burden Assessment Tool. J Invest Dermatol. 2016 Jan 1;136(1):52–8.
8. Sharpe L, Sensky T, Timberlake N, Ryan B, Brewin CR, Allard S. A blind, randomized, controlled trial of cognitive-behavioural intervention for patients with recent onset rheumatoid arthritis: preventing psychological and physical morbidity. Pain. 2001

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

Jan;89(2-3):275-83.

9. Clarke DM, Currie KC. Depression, anxiety and their relationship with chronic diseases: a review of the epidemiology, risk and treatment evidence. *Med J Aust.* 2009 Apr 6;190(7):S54-60.
10. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9. *J Gen Intern Med.* 2001 Sep;16(9):606-13.
11. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder: The GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006 May 22;166(10):1092-7.
12. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May;19(3):210-6.
13. EQ-5D-5L – EQ-5D [Internet]. [cited 2020 Jul 15]. Available from: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>
14. van Geel N, Lommerts JE, Bekkenk MW, Prinsen CAC, Eleftheriadou V, Taieb A, et al. Development and validation of a patient-reported outcome measure in vitiligo: The Self Assessment Vitiligo Extent Score (SA-VES). *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):464-71.
15. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status: Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials.* 1989 Dec 1;10(4):407-15.
16. Tubach F, Dougados M, Falissard B, Baron G, Logeart I, Ravaud P. Feeling good rather than feeling better matters more to patients. *Arthritis Care Res.* 2006;55(4):526-30.
17. Cook CE. Clinimetrics Corner: The Minimal Clinically Important Change Score (MCID): A Necessary Pretense. *J Man Manip Ther.* 2008;16(4):E82-3.
18. Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol.* 2003 May;56(5):395-407.
19. Tran V-T, Montori VM, Ravaud P. Is My Patient Overwhelmed?: Determining Thresholds for Acceptable Burden of Treatment Using Data From the ComPaRe e-

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018



Cohort. Mayo Clin Proc. 2020 Mar;95(3):504–12.

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018