

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib til Reumatoid Artrit

Handelsnavn	Xeljanz
Generisk navn	Tofacitinib
Firma	Pfizer
ATC kode	L04AA29
Virkningsmekanisme	Janus Kinase inhibitor
Administration/dosis	5 mg tabletter
EMA Indikation	"XELJANZ in combination with methotrexate (MTX) is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease modifying anti rheumatic drugs. XELJANZ can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or when treatment with MTX is inappropriate."
Vurderet population ved Medicinrådet	<ol style="list-style-type: none"> 1) Kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling. 2) Kombinationsbehandling til patienter med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer. 3) Monoterapi til patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling. 4) Monoterapi til patienter med moderat til svær RA hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	1.1

Indhold

1	Baggrund.....	4
1.1	Nuværende behandling.....	4
1.2	Tofacitinib.....	4
2	Formål.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD, til bionaive patienter med moderat til svær RA?	5
3.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA, der skal skifte biologisk behandling?.....	6
3.3	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til bionaive patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed?	6
3.4	Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til patienter med moderat til svær RA, som skal skifte biologisk behandling, og hvor behandling med MTX ikke er en mulighed?	7
3.5	Valg af effektmål.....	8
4	Litteratursøgning	11
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Referencer	12

Forkortelser

ACR50:	American College of Rheumatology 50 % response
AE:	Adverse Event (bivirkninger)
bDMARD:	biologisk Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
CRP:	C-reaktivt protein
csDMARD:	konventionelt syntetisk Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
DANBIO:	Dansk Reumatologisk kvalitets- og forsknings Database
DMARD:	Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European Public Assessment Report
ESR:	Erythrocyt Sedimentations Rate
EULAR:	European League Against Rheumatism
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
i.v.:	intravenøst
MTX:	Methotrexat
RA:	Reumatoid Artrit
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT:	Randomised Controlled Trial
SAE:	Serious Adverse Event
s.c.:	subkutant
tsDMARD:	targeteret syntetisk Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
TSS:	Total Sharp Score
VAS:	Visual Analog Scale

1 Baggrund

Reumatoid artrit (RA) er en kronisk sygdom [1], som er karakteriseret ved inflammatorisk respons i led, og som kan føre til ødelæggelse af disse. Sygdommen medfører invaliditet, og en betydelig del af patienterne bliver uarbejdsdygtige. Udover leddestruktion kan sygdommen give systemiske manifestationer, og er forbundet med øget mortalitet, især pga. aterosklerose. RA er en multifaktoriel sygdom, og der er en (beskeden) genetisk komponent.

Sygdommen klassificeres efter 2010 ACR/EULAR, kriterier defineret af American College of Rheumatology (ACR) og European League Against Rheumatism (EULAR) [2]. Klassifikationen er baseret på antal involverede led, autoimmun serologi, akut fase respons og symptomvarighed.

RA forekommer globalt, men med geografisk og etnisk variation. I en nyere populationsbaseret dansk undersøgelse er incidensen mellem 32 og 35 pr. 100.000, og er størst hos kvinder [3]. Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk i 40- til 60-års alderen. I Dansk Reumatologisk kvalitets- og forsknings Database (DANBIO) var der ved udgangen af 2016 registreret 29.000 patienter med RA, hvoraf 5.400 var i biologisk behandling [4].

1.1 Nuværende behandling

Der findes ingen kurativ behandling. Den nuværende behandling er delt op i symptomlindrende behandling (smertestillende behandling og glukokortikoider, enten systemisk eller som injektion i afficerede led) og sygdomsmodificerende behandling (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs, DMARDs). Vigtige principper er tidlig og målrettet behandling for at forebygge leddestruktion. Behandling med DMARDs er en specialisopgave (reumatologer).

Ved behandlingsopstart med DMARD anvendes methotrexat (MTX) som førstevalg. Ved inadækvat respons kan dette præparat kombineres med andre konventionelle syntetiske DMARDs (csDMARDs) typisk salazopyrin og hydroxychlorocin (triple behandling) eller biologisk behandling/targeteret syntetisk behandling (bDMARDs/tsDMARDs). I den nuværende behandlingsvejledning fra RADS indgår 9 bDMARDs [5].

For nogle patienter vil biologisk monoterapi være eneste mulige behandling. Således var ifølge et nyligt DANBIO baseret studie [6] 19 % af RA patienter i biologisk monoterapi. Af disse var 70 % initieret på biomonoterapi og 30 % var i monoterapi efter tidligere at have været i kombinationsterapi med MTX.

Det skønnes, at mindst 20% af patienter i biologisk behandling vil skifte præparat i løbet af et år [1], hvilket formentlig skyldes enten mangel på effekt eller uacceptable bivirkninger.

1.2 Tofacitinib

Tofacitinib er et tsDMARD, der administreres oralt som en 5 mg tablet to gange dagligt. Indikationen for tofacitinib er svarende til indikationer for bDMARDs.

2 Formål

At vurdere den kliniske merværdi af tofacitinib som behandling til patienter med RA.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål er en specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/erne til interventionen og effektmål. Effektmålene kan falde indenfor følgende kategorier: dødelighed, alvorlige symptomer og bivirkninger, helbredsrelateret livskvalitet og ikke-alvorlige bivirkninger.

3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD, til bionave patienter med moderat til svær RA?

Population

Patienter i csDMARD behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet.

Intervention

Tofacitinib, tablet 5 mg to gange dagligt i kombination med csDMARD. Vurdering af den samlede kliniske merværdi af tofacitinib baseres som udgangspunkt på en tidshorizont på 12 måneder.

Komparator

I den gældende RADS-behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation [5,7] og i klinisk praksis er den anbefalede biologiske behandling til denne population en TNF-alfahæmmer, hvorfor følgende lægemidler vælges som komparatorer:

Infliximab: 3 mg/kg legemsvægt i.v., uge 0 og 2. 4,5 mg/kg, uge 6. 6 mg/kg, uge 12. Herefter 6 mg/kg hver 8. uge.

Etanercept: 50 mg pr. uge, s.c.

Golimumab: 50 mg pr. måned, s.c.

Certolizumab: 400 mg, uge 0, 2 og 4. Herefter 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge, s.c.

Adalumimab: 40 mg hver 2. uge, s.c.

Effektmål

Se tabel 1

3.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs i kombination med csDMARD til patienter med moderat til svær RA, der skal skifte biologisk behandling?

Population

Patienter i csDMARD behandling med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods TNF-alfahæmmer behandling.

Intervention

Tofacitinib tablet 5 mg to gange dagligt i kombination med csDMARD. Vurdering af den samlede kliniske merværdi af tofacitinib baseres som udgangspunkt på en tidshorisont på 12 måneder.

Komparator

I den gældende RADS behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation [5,7] og i klinisk praksis anbefales bDMARDs med anden virkningsmekanisme end TNF-alfahæmning til patienter, der skal skifte biologisk behandling. Konkret er komparatorerne:

Rituximab i.v., 1000 mg x 2, gentages hver 6. måned

Abatacept s.c. 125 mg en gang ugentligt eller i.v regime med infusion uge 0, 2 og 4, herefter hver 4. uge (vægtafhængig dosering med maksimalt 1000 mg).

Tocilizumab s.c. 162 mg en gang ugentligt eller i.v. 8 mg/kg (dog højst 800 mg) hver 4. uge

Effekt mål

Se tabel 1

3.3 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til bionave patienter med moderat til svær RA, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed?

Population

Patienter med RA med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet hvor behandling med MTX ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.

Intervention

Tofacitinib, tablet 5 mg to gange dagligt. Vurdering af den samlede kliniske merværdi af tofacitinib baseres som udgangspunkt på en tidshorisont på 12 måneder.

Komparator

I den gældende RADS-behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation [5,7] og i klinisk praksis er den anbefalede biologiske behandling til denne population en TNF-alfahæmmer, som er godkendt til monoterapi, hvorfor komparatorerne er følgende:

Etanercept: 50 mg pr. uge, s.c.

Certolizumab: 400 mg, uge 0, 2 og 4. Herefter 200 mg hver 2. uge eller 400 mg hver 4. uge, s.c.

Adalumimab: 40 mg hver 2. uge, s.c.

Effekt mål

Se tabel 1

3.4 Hvilken klinisk merværdi tilbyder tofacitinib sammenlignet med bDMARDs til patienter med moderat til svær RA, som skal skifte biologisk behandling, og hvor behandling med MTX ikke er en mulighed?

Population

Patienter med RA med fortsat moderat til svær sygdomsaktivitet trods TNF-alfahæmmer behandling, hvor behandling med MTX ikke er en mulighed.

Intervention

Tofacitinib tablet 5 mg to gange dagligt. Vurdering af den samlede kliniske merværdi af tofacitinib baseres som udgangspunkt på en tidshorizont på 12 måneder.

Komparator

I den gældende RADS behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation [5,7] og i klinisk praksis anbefales bDMARD med anden virkningsmekanisme end TNF-alfahæmning, som er godkendt til monoterapi. Konkret er komparator:

Tocilizumab s.c. 162 mg en gang ugentligt eller i.v. 8 mg/kg (dog højst 800 mg) hver 4. uge

Effekt mål

Se tabel 1

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. Der ønskes længst mulig opfølgningstid fra de inkluderede studier. For samtlige effektmål opgøres den mindste klinisk relevante forskel som forskellen i andelen af patienter mellem de to patientgrupper (tofacitinib vs. komparator), der oplever respons. For de kontinuerlige effektmål defineres respons under valg af effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskel
Mortalitet	kritisk*	Dødelighed	-
ACR50	kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	15 procentpoint.
Withdrawals due to AE	kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 procentpoint
Alvorlige infektioner	vigtigt	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 procentpoint.
TSS	vigtigt	Ikke- alvorlige symptomer og bivirkninger	10 procentpoint
HAQ-DI	vigtigt	Helbredsrelateret livskvalitet	15 procentpoint.
Antal hævede led (28/44)	mindre vigtigt	Ikke- alvorlige symptomer og bivirkninger	-
Fatigue	mindre vigtigt	Ikke- alvorlige symptomer og bivirkninger	-
Kolesteroltal	mindre vigtigt	Ikke- alvorlige symptomer og bivirkninger	-
Cancer	mindre vigtigt	Ikke- alvorlige symptomer og bivirkninger	-
Gastrointestinale bivirkninger	mindre vigtigt	Ikke- alvorlige symptomer og bivirkninger	-
DAS28	mindre vigtigt	Ikke- alvorlige symptomer og bivirkninger	-
* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid			

Tabel 1: Liste over effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste kliniske relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (dødelighed, alvorlige symptomer og bivirkninger, helbredsrelateret livskvalitet og ikke- alvorlige symptomer og bivirkninger).

3.5 Valg af effektmål

Valg af de kliniske effektmål og dertilhørende vigtighed er truffet med baggrund i den gældende RADS behandlingsvejledning vedr. RA [5]. Fagudvalget lægger vægt på, at der findes mange gode behandlingsmuligheder til patienter med RA, som tilbyder en væsentlig klinisk effekt og en acceptabel sikkerhedsprofil. For at tilbyde klinisk merværdi i forhold til nuværende behandling skal et nyt lægemiddel derfor tilbyde en særlig høj klinisk effekt og en forbedret sikkerhed, hvorfor fagudvalget er ambitiøse i

fastsætning af mindste klinisk relevante forskelle. I vægtningen af effektmål og vurdering af lægemidlerne ønsker fagudvalget at arbejde ud fra et forsigtighedshensyn, så enhver tvivl kommer patienterne til gode.

Kritiske effektmål

Mortalitet: Det er i udgangspunktet altid relevant at belyse, om et nyt lægemiddel forlænger patienternes overlevelse. Mortalitet bør derfor altid indgå som et kritisk effektmål i Medicinrådets vurderinger af nye lægemidler [8]. Eftersom RA i sig selv ikke er forbundet med akut død såfremt behandling ikke institueres, er mortalitet ikke et relevant effektmål i det givne tidsinterval.

ACR50: Det primære mål for effekt er ACR50. Denne er defineret som en 50 % forbedring i både ømme og hævede led, samt 50 % forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering (Visual Assessment Scale (VAS) global), lægens overordnede vurdering (VAS doctor), HAQ-DI score, erythrocyt sedimentations rate (ESR) eller C-Reaktivt Protein (CRP). Klinikerne vurderer, at en 50% forbedring er et patientrelevant effektmål. ACR50 er også det kritiske effektmål i den eksisterende RADS behandlingsvejledning [5].

En absolut værdi for den mindste klinisk relevante forskel for ACR50 er defineret som en forskel i opnået respons mellem de to patientgrupper (tofacitinib vs. komparator) på 15 procentpoint.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (*Withdrawals due to AE* eller *Discontinuation of study drug due to AE*): Dette effektmål indgik i den nuværende behandlingsvejledning fra RADS som overordnet mål for alvorlige bivirkninger, og benyttes derfor også her [5]. Den mindste kliniske forskel defineres som en forskel på 5 procentpoint mellem grupperne, hvilket rummer den nuværende ligestilling mellem bDMARDs i den eksisterende RADS vejledning [1].

Vigtige effektmål

Total Sharp Score (TSS) er et hyppigt anvendt radiologisk effektmål i kliniske RA studier: Effektmålet kan tolkes som et udtryk for sygdomsprogression [9]. TSS indgår også som effektmål i RADS behandlingsvejledningen [5].

Den mindste klinisk relevante forskel i TSS er defineret ved antal patienter uden progression [10]. Her fastsættes en forskel på 10 procentpoint mellem grupperne som den mindste klinisk relevante forskel. På standardbehandling forventes ca. 80 % af patienterne at være uden progression i løbet af et år [11], og en ændring på 10 % ville være detekterbar i klinisk praksis.

Alvorlige infektioner: Udover behandlingsophør grundet bivirkninger ønskes antallet af alvorlige infektioner (som defineret i de kliniske studier) opgjort selvstændigt, da disse særligt frygtes af patienter og klinikere. For at rumme variansen i antallet af infektioner mellem ligestillede lægemidler i RADS behandlingsvejledningen [1], defineres den mindste betydende kliniske forskel som 5 procentpoint.

HAQ-DI er inkluderet som et mål for invaliditet/funktionstab og afspejler i denne sammenhæng livskvalitet, som altid bør indgå i Medicinrådets vurderinger af nye lægemidler [8]. Det er et domænespecifikt

instrument, der er pålideligt, velundersøgt og valideret [12]. Instrumentet måler patienternes invaliditet/funktionsnedsættelse. Det er valgt fremfor et generisk instrument på baggrund af en større relevans for RA patienter, og at det anvendes i dansk klinisk praksis og registreres ved ambulante besøg.

Her er den mindste klinisk relevante forskel sat til en forskel på 15 procentpoint i antal patienter, der oplever positivt respons. Respons er defineret som en ændring på 0.22 i HAQ-DI score fra baseline [13].

Mindre vigtige effektmål

Antal hævede led (28 led eller 44 led): Antal hævede led reflekterer klinisk fokus på behandlingseffekt. Det optræder her som mindre vigtigt, da det indgår som en del af ACR50.

Fatigue optræder ofte som effektmål i de kliniske studier, men vurderes her som mindre vigtigt som selvstændigt effektmål, da et samlet mål for patientens selvrapporterede tilstand indgår i ACR50 og funktionsevnen i HAQ-DI.

Kolesteroltal: Forhøjede kolesteroltal blev påvist i fase III studier og blev anført af EMA som en bekymring og var en af årsagerne til at tofacitinib ikke blev godkendt initialt. Det vægtes som et mindre vigtigt effektmål, som ikke bør indgå i vurderingen af klinisk merværdi af tofacitinib, da det opfattes som et surrogatmål.

Cancer er ligeledes overvejet, da det optræder eksplicit i de kliniske studier samt som en bekymring tidligere anført af EMA. Det vægtes som mindre vigtigt, da det indgår som en del af behandlingsophør pga. bivirkninger (SAEs).

Gastrointestinale bivirkninger rummer både alvorlige (perforationer af mave/tarm) og surrogatmål (leverenzymmer). Dette effektmål betragtes som mindre vigtigt, da førstnævnte indgår i SAE og sidstnævnte er et surrogatmål.

DAS28 er et effektmål, der benyttes hyppigt i kliniske studier og i daglig praksis i Danmark. Det er her vægtet som et mindre vigtigt effektmål, da det ikke bidrager med yderligere klinisk information idet både ACR50, TSS og antal hævede led er inkluderet som kritiske og vigtige effektmål.

ACR20 indgår ofte som det primære endepunkt i kliniske studier på RA. ACR20 er defineret som en 20 % forbedring i både ømme og hævede led, samt 20% forbedring inden for mindst tre ud af følgende fem kategorier: patientens overordnede vurdering (Visual Assessment Scale global), lægens overordnede vurdering (VAS doctor), HAQ-DI score, ESR eller CRP. Fagudvalget vurderede ikke, at en 20 % forbedring er et patientrelevant effektmål. Det vægtes derfor som mindre vigtigt.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i MEDLINE og i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det nye lægemiddel og komparator.

Søgetermer

Både indekseret (fx MESH) og fritekst søgning skal anvendes. Søgningen skal inkludere lægemidlets generiske navn / aktive substans (Xeljanz / tofacitinib) og indikationen (Rheumatoid Arthritis). Derudover skal der foretages en søgning på komparators generiske navn / aktive substans og indikationen (Rheumatoid Arthritis).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Eksklusionskriterier: Der ekskluderes først på titel og abstract, dernæst eventuelt på fuldtekst artikler. Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede studier (RCT) ekskluderes, fase I og fase IIA studier ekskluderes, studier med andre populationer end de valgte ekskluderes i udgangspunktet og studier som ikke rapporterer mindst et af de valgte effektmål ekskluderes.

5 Databehandling/analyse

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes.

6 Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2017. 28 s.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
3. Pedersen JK, Kjær NK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: Impact of ascertainment from multiple sources. *Rheumatol Int.* 2009;29(4):411–5.
4. DANBIO. Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter. Februar 2017, ikke-publiceret data.
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2017. 7 s.
6. Jørgensen TS, Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Lorenzen T, Hansen MS, et al. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of patients registered in the Danish biologics registry. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(12):2156–65.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Lægemiddelrekommandation for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af reumatoid arthritis. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2017. 4 s.
8. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. København: Medicinrådet; 2016. 21 p.
9. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):404–13.
10. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, Saudan A, Peloso P, Paulus H, et al. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the Sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):913–20.
11. Ørnbjerg LM, Østergaard M, Bøyesen P, Krogh NS, Thormann A, Tarp U, et al. Which Factors Influence Radiographic Progression During Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Clinical Practice? Results from 930 Patients with Rheumatoid Arthritis in the Nationwide Danish DANBIO Registry. *J Rheumatol.* 2014 Dec 1;41(12):2352 LP-2360.
12. Cole JC, Motivala SJ, Khanna D, Lee JY, Paulus HE, Irwin MR. Validation of single-factor structure and scoring protocol for the Health Assessment Questionnaire-Disability Index. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug 15;53(4):536–42.
13. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements: An illustration in rheumatology. *Arch Intern Med.* 1993 Jun 14;153(11):1337–42.