

Refusjonsrapport

Liraglutid (Victoza) til behandling av diabetes mellitus type 2.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

16-11-2015

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for liraglutid (Victoza) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Liraglutid er indisert for behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 for å oppnå glykemisk kontroll i kombinasjon med orale glukosesenkende legemidler og/eller basal insulin, når disse, sammen med diett og mosjon, ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Bakgrunn:

Victoza har generell refusjon for behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som alternativ før oppstart. Legemiddelfirma søker nå om generell refusjon av Victoza for behandling av type 2 diabetes i kombinasjon med basal insulin. Firma ønsker at kravet om at Victoza må brukes i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea fjernet.

Vedtak:

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er liraglutid (Victoza) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk: Til behandling av type 2-diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T90	Diabetes type 2	198	E11	Diabetes mellitus type 2	198

Vilkår: 198: Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med: - kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller - metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea, eller - sulfonylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	5
1 BAKGRUNN	6
1.1 DIABETES MELLITUS TYPE 2 [1]	6
1.2 BEHANDLING [1].....	6
1.2.1 Behandling med liraglutid (Victoza).....	6
1.2.2 Behandling med komparator (virkestoff/preparat).....	7
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR LIRAGLUTID (VICTOZA)	7
2.1 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	10
2.1.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	10
2.1.2 Kvalitet av dokumentasjonen.....	11
2.1.3 Oppsummering	11
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV VICTOZA (LIRAGLUTID)	11
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	13
3.1.1 Analyseperspektiv	13
3.1.2 Pasientpopulasjonen.....	14
3.1.3 Intervensjon	14
3.1.4 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)	14
3.1.5 Kostnader (input data).....	15
3.2 RESULTATER	16
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER (KUN DIREKTE KOSTNADER INKLUDERT)	18
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	19
3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO	19
3.4.2 Modellstruktur	19
3.4.3 Kostnadsdata	19
3.4.4 Effekt, Bivirkninger og Helsenytt	19
3.5 OPPSUMMERING	19
4 DISKUSJON	20
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	20
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	20
6 KONKLUSJON	25
REFERANSER	26

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Novo Nordisk
Preparat: Victoza
Virkestoff: Liraglutid
Indikasjon: Victoza er indisert for behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 for å oppnå glykemisk kontroll i kombinasjon med orale glukosesenkende legemidler og/eller basal insulin, når disse, sammen med diett og mosjon, ikke gir adekvat glykemisk kontroll

ATC-nr: A10BX07

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 09-12-2014
Saksbehandling startet: 16-12-2014
Opphold i saksbehandlingen: 81 dager
Vedtak fattet: 16-11-2015
Saksbehandlingstid: 255 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Diabetes mellitus type 2 [1]

Diabetes er en kronisk metabolsk sykdom som over tid fører til en rekke komplikasjoner knyttet til langvarig hyperglykemi; som retinopati, nevropati og kardiovaskulær sykdom.

Sykdommen deles inn i type 1 og type 2. det er kun diabetes type 2 (T2D) som er relevant for denne refusjonssøknaden grunnet liraglutids indikasjon.

T2D er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner. De akutte komplikasjonene ved diabetes er hyperglykemi. Utviklingen av senkomplikasjoner er avhengig av hvor lenge man har hatt sykdommen, og hvor godt regulert den har vært.

Legemiddelfirma har estimert at det [REDAKERT] pasienter som vil bruke liraglutid som tilleggsbehandling til basal insulin i år 5 dersom forhåndsgodkjentrefusjon innvilges.

Legemiddelforskriftens krav til at legemiddelet skal brukes til behandling av alvorlig sykdom er oppfylt.

1.2 Behandling [1]

Det finnes retningslinjer for behandling av diabetes. Retningslinjene forventes å oppdateres i 2016. Legemiddelverket henviser til retningslinjene samt publiserte refusjonsrapporter for andre legemidler til behandling av T2D.

Retningslinjene omtaler ikke bruk av GLP-1 analoger i kombinasjon med basal insulin ettersom GLP-1 analoger har fått utvidet indikasjon og bruk etter at retningslinjene for behandling av diabetes type 2 ble publisert i 2009.

Ved diabetes type 2 er det behov for behandling over en langvarig periode, som regel livslang. Legemiddelforskriften kriterium mht. varighet anses som oppfylt.

1.2.1 Behandling med liraglutid (Victoza)

Liraglutid er en GLP-1 analog (Glucagon-Like-Peptide-1). Liraglutid har godkjent indikasjon for behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 for å oppnå glykemisk kontroll i kombinasjon med orale glukosesenkende legemidler og/eller basal insulin, når disse, sammen med diett og mosjon ikke gir adekvat glykemisk kontroll [2]. Anbefalt dosering er 1,2–1,8 mg liraglutid daglig. Doser over 1,8 mg anbefales ikke. Liraglutid administreres én gang daglig.

1.2.2 Behandling med komparator (virkestoff/preparat)

Per i dag finnes det flere preparater til behandling av T2D som den senere tid har fått utvidet indikasjon slik at den også omfatter behandling i kombinasjon med basal insulin.

Før dette, var det hurtigvirkende insulin som var behandlingsstandard dersom pasientene ikke oppnådde tilstrekkelig kontroll med basal insulin i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea.

DPP4-hemmere og SGLT2 har refusjon i kombinasjon med insulin.

Av GLP analogere, er det lixisenatid som fikk refusjon først.

Det er fortsatt et stort antall pasienter som bruker hurtigvirkende insulin. Lixisenatid har økt salget betraktelig etter innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon.

Legemiddelverket godtar Lixisenatid og hurtigvirkende insulin som komparatorer.

Behandling med Lixisenatid:

Lixisenatid doseres med en opptitrering der startdosen er 10 mikrogram én gang daglig i 14 dager. Vedlikeholdsdosen er 20 mikrogram daglig fast fra dag 15. Lixisenatid doseres én gang daglig, i løpet av timen før et av dagens måltider. Det anbefales at den fastende injeksjonen gis til det samme måltidet hver dag, til det mest passende måltidet. Dersom en dose ikke blir gitt skal den injiseres i løpet av timen før det neste måltidet. Dersom Lixisenatid legges til eksisterende metforminbehandling kan metformindosen beholdes uendret. Det henvises til retningslinjer og SPC for Lixisenatid for ytterligere informasjon.

Behandling med basal insulin:

Det henvises til retningslinjer og SPC for de ulike hurtigvirkende insuliner (www.legemiddelverket.no).

Legemiddelverket har vurdert hvorvidt DPP4- hemmere eller SGLT2 også kan være aktuelle komparatorer. Legemiddelverket anser at gitt tidsrommet fra disse preparatene fikk refusjon og at disse er i tablettform så er de mindre relevante som komparatorer. Allikevel mener Legemiddelverket at en gruppegjennomgang for refusjon av legemidler til behandling av T2D kan være aktuelt å gjennomføre på et senere tidspunkt.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR LIRAGLUTID (VICTOZA)

Effekten av liraglutid er dokumentert gjennom fire kliniske studier. To av disse undersøker liraglutids effekt som monoterapi eller i kombinasjon med ulike diabeteslegemidler. De to andre ser på liraglutids effekt som tilleggsbehandling til basal insulin. Dette er disse to studiene som er grunnlaget til effektdokumentasjon for denne søknaden. (LIRA-ADD2BASAL og BEGIN-VICTOZA-ADD-ON.)

LIRA-ADD2BASAL/3917

Dette er en fase IIIb studie, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert med parallelle grupper. Varigheten var 26 uker.

Populasjonen i studiet er voksne med type 2 diabetes som ikke har oppnådd adekvat glykemisk kontroll ved bruk av basal insulin, evt. basal insulin i kombinasjon med metformin. Intervensjonen i studiet er 1,8 mg liraglutid daglig, gitt som tilleggsbehandling til basal insulin og evt. metformin. 92,7 % av studiedeltakerne brukte metformin.

Kontrollgruppen fikk placebo i tillegg til basal insulin og eventuelt metformin.

Det primære utfallsmålet i studiet er HbA1c. Sekundære utfallsmål var fastende blodsukker (glukose i plasma), selvkontrollert blodsukker, bruk av insulin og kroppsvekt.

Resultatene viste større reduksjon av HbA1c i gruppen som fikk liraglutid enn i kontrollgruppen (-1,30 % vs. -0,11 %, $p < 0,0001$). Det ble også sett forskjell mellom gruppene for de sekundære utfallsmålene med bedre resultater for gruppen som fikk liraglutid.

BEGIN-VICTOZA-ADD-ON/3948 (Mathieu 2014) [3]

Dette er en multinasjonalt, multisenter fase IIIb studie. Studiet er randomisert, kontrollert, «open-label», parallelle grupper, «treat-to-target» trial. Varigheten var 26 uker. N = 413 (ITT).

Populasjonen i studiet er voksne med diabetes type 2 som de siste 104 ukene hadde brukt insulin degludec (IDeg) (Tresiba) i kombinasjon med metformin (ifb. med deltagelse i studie). HbA1c var ≥ 7 %. Hele populasjonen er deltagere fra en tidligere studie (fra behandlingsarm med IDeg + metformin). I tillegg til deltakerne som ble randomisert til fortsettelse med IDeg og metformin med liraglutid eller IAsp, ble deltakere som kun brukte IDeg i den forrige studien, fortsatt fulgt opp i dette studiet. Gjennomsnittlig HbA1c ved studiestart var 7,7 %.

Intervensjonen i studiet er liraglutid, gitt som tilleggsbehandling til IDeg og metformin. Kontrollgruppen fikk IAsp i tillegg til IDeg. IAsp ble valgt som komparator ettersom det er et mye brukt, hurtigvirkende insulin for pasienter som har behov for behandling utover basal insulin. Liraglutid ble fra uke 5 i studiet gitt i dose 1,2 mg eller 1,8 mg daglig, avhengig av den enkelte deltagers behov for ytterligere glykemisk kontroll. Doser under 1,2 mg daglig var ikke tillatt, disse pasientene ble ekskludert fra studiet.

Studiets hovedmål var å undersøke effekten av liraglutid vs. IAsp i forhold til glykemisk kontroll, når brukt som tillegg til basal insulin (IDeg) og metformin. Pasienter på IGlax ble ikke inkludert. Det primære utfallsmålet var endring i HbA1c i løpet av studieperioden, etter 26 uker med behandling. Sekundære utfallsmål var fastende blodsukker, vekt, lipidverdier m.m.

Resultatene viste at gruppen som fikk liraglutid i tillegg til IDeg, hadde en større reduksjon av HbA1c enn gruppen som fikk IAsp i tillegg til IDeg. Reduksjonen var hhv. -0,73 % (til 7,0 %) og -0,39 % (til 7,3 %) etter 26 uker.

Legemiddelverket mener at lixisenatid og hurtigvirkende insulin er relevante komparatorer. Det finnes ikke noen studier som sammenlikner effekten mott disse to komparatorene, og det er derfor at firma har valgt å sende inn to indirekte sammenligninger.

Indirekte sammenligning/ITC

Indirekte sammenligning liraglutid – lixisenatid

Etter gjennomgang av litteratursøket, har firma har funnet to relevante studier. LIRA-ADD2BASAL/3917 (presentert over) og GetGoal-Duo 1 [4]. Disse to studiene undersøker effekten av hhv. liraglutid og lixisenatid som tilleggsbehandling til basal insulin. I LIRA-ADD2BASAL brukes IDet (1/3 av pasientene) og IGLar (2/3 av pasientene) som basal insulin. I GetGoal-Duo 1 bruker alle IGLar. I tillegg til at det er brukt ulike typer basal insulin, varierer også disse to studiene i forhold til baseline pasientkarakteristikk. Pasientene i LIRA-ADD2BASAL har gjennomsnittlig høyere alder, vekt og HbA1c.

Firma opplyser at det er gjennomført en ITC i et bayesiansk rammeverk. Det antas at alle pasientkjennetegn kan virke som effektmodifiserende, noe som kan antas på være en konservativ tilnærming. Når det gjelder prior informasjon/distribusjoner, er det valgt å bruke ikke-informative, normalfordelte distribusjoner. Firma bruker en fixed effect modell til å estimere effektforskjellene mellom behandlingsalternativene.

Resultatene fra den innsendt indirekte sammenlikning viser en fordelaktig relativeffekt for liraglutid sammenlignet med lixisenatid på følgende effektestimatene:

Endring i HbA1c

Andel pasienter som når $HbA1c \leq 7$ eller <7

Endring i fastende plasmaglukose (FGP)

Vektnedgang

Endring i BMI

Alvorlige hypoglykemier

Ikke alvorlige hypoglykemier

Parvis sammenlikning – liraglutid add-on to basal insulin vs. basal bolus (insulin glargin + Insulin aspart (hurtigvirkende insulin)).

Søkeren gjennomførte ett litteratursøk uten å finne studier som har gjort direkte sammenligning av liraglutid + basal insulin vs. basal insulin+ bolus. Det ble kun søkt i

Novo Nordisk sine studier for å finne studier til denne sammenligningen. Dette begrunnes med at dette var nødvendig for å sikre tilgang til data på individnivå.

To studier ble inkludert i pairwise comparison. Dette er LIRA-ADD2BASAL (også inkludert i ITC) og BEGIN basal-bolus Type 2 (NN1250-3582)

2.1 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket ba Novo Nordisk om å ettersende utfyllende effektdokumentasjon som eksempelvis protokollen for ITC lixisenatid og liraglutid. Legemiddelverket anser resultatene fra ITC analysen som relevante for refusjonsvurderingen. Resultatene fra dette arbeidet er benyttet i analyse 1 (kapittel 3).

Samtidig har søker gjennomført en forenklet indirekte sammenligning mellom liraglutid + basal insulin versus bolus insulin + basal insulin der 7 studier er inkludert [5-11]. Det er resultatene fra denne ITC som Legemiddelverket anser som mest relevante for søknaden. Disse brukes i analyse 2 (kapittel 3).

Resultatene fra denne indirekte sammenligning er usikre og viser en tilnærmet lik effekt på endring i HbA1c men bedre effekt på vektnedgang og BMI. Resultatene på hypoglykemier tilsier at insidensen av hypoglykemier er nesten lik og i noen tilfeller i disfavør liraglutid.

2.1.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

Legemiddelverket mener at det er vanskelig å forutsi den aktuelle pasientpopulasjon for behandlingen av pasienter med T2D som vil bruke liraglutid i kombinasjon med basal insulin. I tillegg, brukes indirekte sammenligninger der pasientpopulasjon kjennetegn er variabel (det tas høyde for dette i analysene).

Legemiddelverket antar at pasientpopulasjon som er brukt i kliniske studier, samt utfallsmålene vil kunne overføres til den, begrensede norske pasientpopulasjonen som vil ha behov for behandlingen med liraglutid i kombinasjon med basal insulin.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

I studiene er dosering for liraglutid 1,8 mg daglig. Liraglutid kan doseres, iht. SPC, mellom 1,2–1,8 mg liraglutid daglig.

Legemiddelverket antar at dersom pasientene trenger en lavere dosering enn den som er brukt i studiene (1,8 mg daglig) vil det være grunnet oppnådd ønsket effekt eller forebygging av bivirkninger.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Legemiddelverket antar at 1,8 mg er relevant for den norske populasjon og i henhold til inputdata brukt i modellen.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon til å dokumentere effektforskjeller mellom liraglutid og relevante komparatorer.

Legemiddelverket mener ettersendt indirekte sammenligning (avsnitt 2.1) er veldig uoversiktlig, samt at data presenteres på en måte som kan lede til en «biased» tolkning av resultatene. Dette har medført i at Legemiddelverket har måttet bruke unødvendig mye tid på å finne ut hvor vidt ettersendt dokumentasjon var godt nok til å kunne fortsette med refusjonsvurderingen.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Resultatene er relevante til vurderingen av effektdata samt kostnadseffektiviteten.

2.1.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Innsendt dokumentasjon har en variabel kvalitet, men Legemiddelverket mener den er god nok til å kunne dokumentere effektforskjeller mellom liraglutid og relevante komparatorer, til en viss grad. Effektforskjellene er meget usikre.

2.1.3 Oppsummering

Legemiddelverket mener at dokumentasjonen som legges til grunn for å dokumentere effektforskjeller som brukes videre i den helseøkonomiskanalysen er av variabel kvalitet. Effektestimatene fra de indirekte sammenligninger er usikre, men kan brukes betinget gjennomgående sensitivitetsanalyser.

Effektforskjeller på endring i vekt er de mest sikre. Det er slik at i den brukte modellen (CORE) er vekt en stor driver av resultatene og små endringer i vekt nedgang, hypoglykemier og HbA1c pleier å medføre at preparatene er kostnadseffektive nesten selv om det ikke er effektforskjeller i de andre utfallsmål.

Legemiddelverket, godtar, men med forbehold innsendt dokumentasjon som god nok.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV VICTOZA (LIRAGLUTID)

Legemiddelfirma har sendt inn en økonomisk analyse av liraglutid som tilleggsbehandling til basal insulin og metformin for pasienter med diabetes mellitus type 2. Analysene er gjennomført av IMS Health på vegne av Novo Nordisk. Det er gjort en «cost-utility»-

analyse (CUA), der det primære utfallsmålet er kostnad pr. vunnet kvalitetsjustert leveår (kostnad pr. QALY).

I den initiale søknaden er gjort to analyser med ulike behandlingsalternativer (metformin i alle behandlingsarmer):

Analyse 1) Lixisenatid i kombinasjon med basal insulin

Analyse 2) Bolus insulin i kombinasjon med basal insulin

Legemiddelverket har valgt å bruke inputdata, fra ettersendt indirekte sammenligning (se kapittel 2) i analyse 2.

Det er ettersendt ytterligere en analyse:

Analyse 3) Placebo i kombinasjon med basal insulin

Sistnevnte analyse anser Legemiddelverket ikke som relevant, og presenterer derfor ikke resultatene i denne rapporten.

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Analysene er gjennomført med bruk av The IMS CORE diabetes model (CDM), versjon 8.5. Denne modellen er tilgjengelig via internett[12] og kan simulere kliniske utfall og kostnader for kohorter av pasienter med type 1 eller type 2 diabetes mellitus.

Modellen er basert på risikoligningene fra UKPDS 82 [13]. Det finnes en ny versjon av modellen (IMS CORE Diabetes Model Version 9.0, som inkluderer en ny modul for hypoglykemier).

Kort oppsummert nevnes det imidlertid at CDM er bygd opp av en rekke sub-modeller i form av ulike Markovmodeller. Disse mange sub-modellene simulerer forskjellige komplikasjoner som kan oppstå ved diabetes, som for eksempel hypoglykemi, vaskulær sykdom, hjertesvikt m.m. Sykdomsprogresjonen er modellert ved hjelp av disse sub-modellene. CDM har en sykluslengde på 1 år og de innsendte analysene går over 50 år.

Legemiddelverket har ikke tilgang til modellen i sin helhet, men modellens hovedtrekk er beskrevet i innsendte søknad.

Analysene er gjennomført ved hjelp av ikke-parametrisk «bootstrapping» med kohorter på 1000 pasienter og 1000 gjentakelser.

Modellen er tilpasset den aktuelle søknaden gjennom valg av populasjon/populasjonskarakteristikk, og kostnads- og effektdata for de ulike behandlingalternativene. Det er også bruk norske mortalitetsdata.

Legemiddelverket har tidligere godtatt bruk av denne modellen ved søknad om generell refusjon av legemiddel til behandling av diabetes mellitus type 2. Det er ikke gjennomført en fullstendig validering av CDM i forbindelse med denne søknaden. For en mer detaljert beskrivelse av CORE modellen henvises til CORE modell hjemmesider [12].

3.1.1 Analyseperspektiv

Analysene har et begrenset samfunnsperspektiv, der pasientenes og samfunnets direkte kostnader er inkludert. Det presenteres imidlertid også resultater fra analyser der indirekte kostnader, i form av produksjonstap, er inkludert.

Diskonteringsraten er 4 % både for kostnader og helseeffekter.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjonen i modellen er personer med diabetes type 2 som ikke har kontrollert HbA1c. Kohorten er gitt samme initiale pasientkarakteristikk som baseline pasientkarakteristikk i studiet LIRA-ADD2BASAL

3.1.3 Intervensjon

Intervensjonen var i begge analysene (1 og 2) liraglutid 1,8 µg/daglig gitt i kombinasjon med basal insulin og høy dosert metformin.

3.1.4 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effektdata:

Det er brukt effektdata slik det er presentert i kapittel 2, og hvilke kilder som er brukt i de forskjellige analysene presenteres under.

Analyse 1) Liraglutid + basal insulin vs. lixisenatid + basal insulin

Effektdataene (HbA1c, BMI og ikke alvorlige hypoglykemier) i denne analysen er hentet fra innsendte ITC.

Effekten på systolisk blodtrykk, totalkolesterol og HDL-kolesterol er antatt lik for de to intervensjonene (effektdata på disse verdiene for lixisenatid foreligger ikke).

Analyse 2) Liraglutid + basal insulin vs. basal insulin + bolus insulin

Effektdataene (HbA1c, BMI og ikke alvorlige hypoglykemier) i denne analysen er hentet fra innsendte ITC.

Effekten på systolisk blodtrykk, totalkolesterol og HDL-kolesterol er antatt lik for de to intervensjonene (effektdata på disse verdiene for lixisenatid foreligger ikke).

Felles for begge to analysene er:

Behandlingseffekten for de ulike intervensjonene er antatt å ha en varighet på 3 år i de initiale analysene, etter dette brukes effektdataene for behandlingen basal-bolus regimet (NPH + 3 x insulin aspart) for alle behandlingsarmene i modellen.

Effektforskjellen for HbA1c og BMI fjernes i sin helhet etter tre år. Det antas videre i modellen av disse verdiene er konstante for resten av tidsperioden. Utviklingen i forhold til systolisk blodtrykk følger data fra UKPDS68 studiet [14], mens utviklingen av lipidene er basert på Framingham risikoligningen for hjertekar komplikasjoner.[15]

Mortalitetsratene er modellert på to ulike måter. Komplikasjonsrelaterte mortalitetsrater er inkludert i de ulike sub-modellene i CDM. I tillegg er det lagt til norske mortalitetsdata fra

WHO. Disse er korrigert for de komplikasjonsrelaterte mortalitetsratene som allerede er inkludert i sub-modellene.

Nytteverdier

Det er fastsatt nytteverdier for de ulike stadiene i modellen. Disse nytteverdiene er i all hovedsak hentet fra en systematisk litteraturgjennomgang [16] og justert til norske forhold i tråd med Solli et al [17]. Negative hendelser (som amputasjon, hypoglykemi m.m.) er modellert som negative nytteverdier som trekkes fra stadiets nytteverdi når de oppstår. En slik hendelse medfører at pasienten går over til et annet stadie i en av submodellene.

3.1.5 Kostnader (input data)

I modellen er det lagt inn direkte legemiddelkostnader for de ulike behandlingalternativene. Det er beregnet direkte legemiddelkostnader basert på anbefalte doser for liraglutid og for lixisenatid, mens det er brukt data fra BEGIN basalbolus for doseringen av IAsp. Metformindosen er satt til 1500 mg for alle behandlingsarmene, mens dosering av basal insulin er ulik for de ulike intervensjonsarmene i modellen (fra 31,70 til 64,16 mg daglig). I tillegg er det lagt til kostnader for sprøyter til injeksjonene og forbruk av materiell til blodsuktermåling (strips og lansett).

Legemiddelkostnadene for NPH-insulin er benyttet som kostnader for basal insulin.

Tabell 1 Direkte kostnader (legemiddel samt forbruksmateriell)

	Strength	Pack size, strength	Cost per pack PRP (NOK)	Cost per unit (NOK)
Liraglutid	6 mg/ml	3x3 doses	1505.20	27.87
Lixisenatid	20mcg	2x14 doses	759.10	1.36
Insulin glargine*	100 IU/ml	5x3 ml	565.20	0.38
Insulin aspart	100 E/ml	5x3 ml	370.20	0.26
NPH insulin	100 IU/ml	5x3 ml	272.30	0.18
Metformin	500 mg	200 tabl.	101.70	0.001
Needles	-	100	128	1.02
SMBG test strips	-	50	301	4.82
SMBG lancets	-	200	132	0.53

Etter de tre første årene (da behandlingseffekten er ulik for de ulike behandlingsarmene i modellen), er det lagt inn like store doser av basal insulin og bolus insulin for alle intervensjonsarmene i modellen. Størrelsen på dosene er beregnet ut ifra gjennomsnittlige doser i tre studier [10, 11, 18].

Komplikasjonskostnader: Disse er ivaretatt i selve CORE modellen og tilpasset norske forhold. Legemiddelverket har ikke mulighet til å endre disse i modellen. Kostnadene er beregnet med bakgrunn i DRG tariff, NorCad den svenske CPI [19] og andre svenske artikler.

Indirekte kostnader: Disse brukes i en tilleggs analyse der både direkte- og indirektekostnader er inkludert. Indirektekostnader er beregnet slik det vises i tabell Tabell 2.

Tabell 2 Forutsetninger for beregning av produksjonstap

Parameter	Value	Reference
Retirement age (years)	67	Assumption
Age at first income (years)	18	Assumption
Mean salary male (NOK)	505,200	SSB (2012) Lønnsstatistikk (63)
Mean salary female (NOK)	436,800	SSB (2012) Lønnsstatistikk (63)
No. work days/year (days)	223	Lovdata.no (64)
Proportion of adult population in occupation 2 nd quarter 2014 (%)	68.9	SSB (2014) Arbeidskraftundersøkelsen (65)

3.2 Resultater

Analysene ga følgende utfallsmål:

- Forventet levetid
- QALY
- Kumulativ incidens av diabetes relaterte komplikasjoner
- Tid til diabetes relaterte komplikasjoner inntreffer
- Direkte legemiddelkostnader
- Indirekte kostnader
- Kombinerte (direkte + indirekte) kostnader

Resultatene fra analyse 1(Liraglutid + basal insulin vs. lixisenatid + basal insulin, metformin i begge armene) vises i Tabell 3.

Tabell 3 Resultater fra analyse 1

	Lira+basal+met Mean (SD)	Lixi+basal+met Mean (SD)	Δ
Discounted quality-adjusted life expectancy (QALYs)	7.971 (0.098)	7.844 (0.093)	0.127
Discounted direct costs (NOK)	637,083 (18,758)	634,613 (19,886)	2,469
Discounted combined costs (NOK)	963,270 (37,640)	977,681 (38,542)	-14,410
ICER based on quality-adjusted life expectancy and direct costs	19,445		
ICER based on quality-adjusted expectancy and combined costs	Lira+basal+met is dominant		

Resultatene fra analyse 2 (Liraglutid + basal insulin vs. basal-bolus insulin, metformin i begge armene) vises i Tabell 4.

Tabell 4 Resultater fra analyse 2

	Lira+basal Mean (SD)	IAsp + IGlär Mean (SD)	Δ
Discounted quality-adjusted life expectancy (QALYs)	8.303 (0.107)	8.188 (0.109)	0.115
Discounted direct costs (NOK)	597,094 (18,825)	591,773 (18,182)	5,321
Discounted combined costs (NOK)	887,707 (38,214)	892,143 (36,744)	-4,436
ICER based on quality-adjusted life expectancy and direct costs	NOK 46,231 per QALY gained		
ICER based on quality-adjusted expectancy and combined costs	Liraglutid dominates		

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser (kun direkte kostnader inkludert)

Det er sendt inn både deterministiske og probabilistiske sensitivitetsanalyser. Disse er oppdatert med korrigerede kostnader for T2D relaterte komplikasjoner for analyse 2. For analyse 1 er det kun sendt oppdatert resultater fra base case scenario.

Deterministiske sensitivitetsanalysene av liraglutid vs. lixisenatid (analyse 1) viser at den estimerte behandlingseffekten på HbA1c har den største påvirkningen på ICER av de variablene som inkluderes i analysene. Resultatene varierer fra at liraglutid er dominant, til en ICER på 145.460 NOK (ved bruken av UKPDS 82 risikoligningen på systolisk blodtrykk). PSA analysen viser at det er 76.8 % sannsynlig at liraglutid er kostnadseffektiv gitt en betalingsvillighet på kr 400.000,- og cirka 70 % ved en betalingsvillighet på kr 200.000,-. Disse resultatene er ikke oppdatert med korrigerede komplikasjonsrelaterte kostnader (noe som er i disfavør av liraglutid).

Deterministiske sensitivitetsanalysene av liraglutid vs IAsp + IGlär (analyse 2) viser at den estimerte behandlingseffekten på HbA1c har den største påvirkningen på ICER av de variablene som inkluderes i analysene. Resultatene varierer fra at liraglutid er dominant, til en ICER på 152.826 NOK (ved bruken av UKPDS 82 risikoligningen på systolisk blodtrykk). PSA analysen viser at det er 75.7 % sannsynlig at liraglutid er kostnadseffektiv gitt en betalingsvillighet på kr 400.000,- og i overkant av 70% ved en betalingsvillighet på kr 200.000,-

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Legemiddelverket mener pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmålene brukt i modellen er relevant for omsøkt pasient populasjon.

3.4.2 Modellstruktur

Legemiddelverket har ikke forutsetning eller mulighet for å vurdere CORE-modellen, og er derfor noe usikre på om en modellhorisont på 50 år er rimelig.

Legemiddelverket har forsøkt å validere resultatene ved å benytte andre mer åpne modeller for T2D (for å kvalitetssikre at resultatene er plausible). Victoza viste noe høyere inkrementelle kostnader per vunnet QALY, men resultatene var fortsatt innenfor det som antas å være kostnadseffektivt. Forskjellen skyldes trolig at CORE har en mer omfattende og detaljert modellering av potensielle hendelser i pasientforløpet. Det er rimelig å forvente at forskjellige forutsetninger og modelleringsmetoder brukt i forskjellige analyser normalt medfører at resultatene varierer. Det er likevel rimelig å forvente at forskjellene ikke avviker i for stor grad. I dette tilfellet mener Legemiddelverket resultatet er tilstrekkelig sannsynliggjort, selv om det ikke har vært mulig for Legemiddelverket å få fullstendig oversikt over CORE modellen.

3.4.3 Kostnadsdata

Legemiddelverket anser brukte kostnader i hovedsak relevante (der Legemiddelverket har mottatt informasjon om hvordan disse kostnader er tilpasset til norske forhold). Andre kostnader som ligger i CORE modellen er ikke vurdert. Allikevel viser sensitivitetsanalysene at endringer i kostnadene medfører endringer i ICER men innenfor det som regnes som kostnadseffektivt.

3.4.4 Effekt, Bivirkninger og Helsenytt

Legemiddelverket henviser til allerede publiserte refusjonsrapporter der CORE modellen er blitt vurdert. Samme forutsetninger og kommentarer om modellens svakheter kan legges til grunn i denne rapporten.

Vektene (for reduksjon i) helsenytt er i hovedsak i overensstemmelse med vektene benyttet i andre tidligere saker. Legemiddelverket mener derfor at de i hovedsak er rimelige og har ingen merknader.

3.5 Oppsummering

Søkerens innsendte og ettersendte analyser viser at liraglutid kan anses som kostnadseffektiv sammenlignet med, gitt de forutsetningene og svakheter som en modell som ikke kan valideres av Legemiddelverket medfører.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Legemiddelverket, med foreliggende dokumentasjon anser at:

T2D er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner. De akutte komplikasjonene ved diabetes er hyperglykemi. Utviklingen av senkomplikasjoner er avhengig av hvor lenge man har hatt sykdommen, og hvor godt regulert den har vært.

Kriteriet for alvorlighet er oppfylt

Ved diabetes type 2 er det behov for behandling over en langvarig periode, som regel livslang.

Kriteriet for langvarig behandling er oppfylt

Innsendt dokumentasjon har en variabel kvalitet, men Legemiddelverket mener den er god nok til å kunne dokumentere effektforskjeller mellom liraglutid og relevante komparatorer, til en viss grad. Effektforskjellene er meget usikre. Legemiddelverket, godtar (med forbehold) innsendt dokumentasjon som god nok.

Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt

Legemiddelverket har ikke tilgang til modellen i sin helhet. Allikevel har firma dokumentert i tilfredsstillende grad at Victoza kan anses som kostnadseffektiv, gitt de forutsetningene og svakheter som legges til grunn i kapitlene over.

Kostnad per QALY varierer fra å være dominant til NOK 152.826,- uten inklusjon av produksjonstapkostnader.

Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Firma har estimert at liraglutid som tilleggsbehandling til basal insulin vil ha en markedsandel på [redacted] gradvis økende [redacted] i år 5. Dette innebærer at liraglutid overtar pasienter både fra lixisenatid og fra basal-bolus brukere.

Novo Nordisk har estimert at det vil være rundt [redacted] pasienter i denne populasjonen i Norge. Estimater er gradvis økende til rett i overkant av [redacted] i løpet av fem år pga. generell befolkningsvekst. Disse tallene er basert på en antagelse om [redacted] av populasjonen med diabetes mellitus (>18 år) i Norge som behandles med basal insulin ikke oppnår adekvat glykemisk kontroll kun med basal insulin. Av disse igjen er det antatt at 70 % begynner på tilleggsbehandling

Av disse er det estimert at [redacted] vil bruke liraglutid i år 1, økende med [redacted] i år 5. Denne veksten er basert på at liraglutid vil overta pasienter både fra behandling med basal-bolus insulin og lixisenatid.

Som legemiddelkostnader og forbruksmateriellkostnader bruker søkeren følgende:

Tabell 5 Kostnader for legemiddel brukt i innsendt BIM

Treatment	Pack contents	Unit	Pack price		Unit	Cost per unit	Cost per day	Annual cost
Liraglutide (Victoza®)	54	mg	kr 1 505,20		mg	kr 27,87		
Insulin aspart	1500	IU	kr 370,20		IU	kr 0,25		
Lixisenatide (Lixisenatid®)	560	mcg	kr 759,10		mcg	kr 1,36		
NPH insulin (Insulatard)	1500	IU	kr 279,50		IU	kr 0,19		

Forbruksmateriell og kostnader brukt i firmaets BIM er vist i tabellen under

Tabell 6 Kostnader for forbruksmateriell brukt i innsendt BIM

Resource use	Price/pack	Pack size	Single unit cost	
Lancets	kr 132	200	kr 0,66	
Self monitoring of blood glucose test strips	kr 301	50	kr 6,02	
Needles	kr 128	100	kr 1,28	
Regimen	Daily lancets	Daily SMBG test strips	Daily needles	Annual cost/patient
Liraglutide + basal insulin				
Bolus + basal insulin				
Lixisenatide + basal insulin				

Med søkerens antagelse om antall pasienter og antatt salg blir budsjettkonsekvensene som følger:

UTEN REFUSJON					MED REFUSJON				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1 st year					1 st year				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2 nd year					TOTAL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 nd year				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3 rd year					TOTAL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	3 rd year				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4 th year					TOTAL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	4 th year				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5 th year					TOTAL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	5 th year				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TOTAL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Og årlige mereutgifter:

■		■		■		■		■		■		■		■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

I følge søkers beregning, som Legemiddelverket antar som rimelig, er merutgifter for folketrygden under NOK 25M.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med liraglutid (Victoza) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 16-11-2015

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Camilla Hjelm
Pilar Martin Vivaldi
Utredere

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

REFERANSER

1. Claudi, T., *Nasjonale faglige retningslinjer: Diabetes—Forebygging, diagnostikk og behandling [National Professional Guidelines for Prevention, Diagnostics and Treatment of Diabetes]*. Oslo: Helsedirektoratet, 2009.
2. Motzer, R.J., et al., *Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors*. *Cancer*, 2010. **116**(18): p. 4256-65.
3. Mathieu, C., et al., *A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON)*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2014. **16**(7): p. 636-644.
4. Riddle, M.C., et al., *Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L)*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(9): p. 2489-2496.
5. Ligthelm, R., et al., *A comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 70/30 and once-daily insulin glargine in persons with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral therapy: a randomized, open-label study*. *Endocrine Practice*, 2010. **17**(1): p. 41-50.
6. Ahmann, A.J., et al. *Efficacy and Safety of Liraglutide vs. Placebo When Added to Basal Insulin Analogs in Patients with Type 2 Diabetes (LIRA-ADD2BASAL)*. in *Diabetes*. 2014. AMER DIABETES ASSOC 1701 N BEAUREGARD ST, ALEXANDRIA, VA 22311-1717 USA.
7. Liebl, A., et al., *Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009. **11**(1): p. 45-52.
8. Ligthelm, R., et al., *Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections: a randomised open-label parallel group four months comparison in patients with type 2 diabetes*. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 2006. **114**(9): p. 511-519.
9. Montañana, C.F., C.H. Herrero, and M.R. Fernández, *Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients—The PREDICTIVE™ BMI clinical trial1*. *Diabetic Medicine*, 2008. **25**(8): p. 916-923.
10. Hollander, P., et al., *A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes*. *Clinical therapeutics*, 2008. **30**(11): p. 1976-1987.
11. Raskin, P., et al., *Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2009. **25**(6): p. 542-548.
12. DCM. Available from: <http://www.core-diabetes.com/index.html>.

13. *Implementation of UKPDS 82 equations in the CDM*. 03.11.2013; Available from: <http://www.core-diabetes.com/files/UKPDS%2082%20equations%20inside%20the%20CDM.pdf>.
14. Clarke, P., et al., *A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68)*. *Diabetologia*, 2004. **47**(10): p. 1747-1759.
15. Wilson, P.W. and J.C. Evans, *Coronary artery disease prediction*. *American journal of hypertension*, 1993. **6**(11 Pt 2): p. 309S-313S.
16. Beaudet, A., J. Clegg, and A. Lloyd, *PDB54 systematic literature review of utility values associated with type 2 diabetes-related complications*. *Value in Health*, 2012. **15**(7): p. A503.
17. Solli, O., K. Stavem, and I. Kristiansen, *Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores*. *Health and quality of life outcomes*, 2010. **8**(1): p. 18.
18. Garber, A.J., et al., *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial*. *The Lancet*, 2012. **379**(9825): p. 1498-1507.
19. *Statistiska centralbyrån. KPI, fastställda tal (1980=100) - Statistiska centralbyrån 2014*. . Available from: <http://www.scb.se/sv/Hitta-statistik/Statistik-efter-amne/Priser-och-konsumtion/Konsumentprisindex/Konsumentprisindex-KPI/33772/33779/Konsumentprisindex-KPI/272151/>.