



Novo Nordisk Scandinavia AS  
Postboks 24  
1309 RUD

<b>Deres ref.:</b>	<b>Dato:</b>	<b>Vår ref.:</b>	<b>Seksjon/saksbehandler:</b>
	28.04.2015	14/09612-25	Seksjon for legemiddelrefusjon/ Anne Marthe Ringerud

## Refusjonsvedtak

Vi viser til Deres søknad av 17-07-2014 om forhåndsgodkjent refusjon for insulin degludec (Tresiba) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Med hjemmel i legemiddelforskriftens § 14-21 er følgende vedtak fattet:

*Insulin degludec (Tresiba) innvilges ikke forhåndsgodkjent refusjon ved diabetes type 1 etter folketrygdlovens § 5-14.*

*Vedtaket gjelder alle preparatets varenumre.*

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom nye forhold som kan endre grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, tilkommer.

## Begrunnelse

Søker har ikke vist at kostnadene ved bruk av insulin degludec (Tresiba) står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi jf. legemiddelforskriftens § 14-13.

Legemiddelverket mener derfor insulin degludec (Tresiba) ikke oppfyller kriteriene for å bli tatt opp på refusjonslisten for behandling av diabetes type 1 etter blåreseptforskriftens § 2.

## Bakgrunn

Refusjonssøknaden gjelder behandling av pasienter med diabetes type 1 (T1D) med følgende kriterier:

- Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin eller langtidsvirkende insulinanaloger (insulin glargin og insulin detemir) på grunn av:
  - hyppige eller alvorlige nattlige følinger som skyldes insulinbruken
  - store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodsukkerkontroll

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*



Søknaden gjelder bruk av insulin degludec (IDeg) som et andrelinjealternativ til insulin glargin (IGlar) og insulin detemir (IDet) etter NPH-insulin eller som et tredje linjealternativ dersom IGLar eller IDet er benyttet i andrelinje.

Søker viser til tre fase III-studier (registreringsstudier) som sammenligner IDeg med IGLar og IDet ved T1D. Studiene er designet som «treat-to-target» studier der insulindosene justeres individuelt slik at alle pasientene oppnår ønsket mål for fastende blodsukker. Eventuelle forskjeller i effekt legemidlene i mellom vil da reduseres til andre parametre, for eksempel ulike bivirkningsprofiler.

**Tabell 1: Resultater fra kliniske studier ved Type 1 Diabetes der IDeg er sammenlignet med IGLar(1)**

Utfallsmål	IDeg <sup>1</sup> (N=472)	IGlar <sup>1</sup> (N=157)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Studiens slutt (gjennomsnittlig endring)	7,3 (-0,40)	7,3 (-0,39)
	<i>Differanse: -0,01 [-0,14; 0,11]</i>	
<b>FPG (mmol/l)</b>		
Studiens slutt (gjennomsnittlig endring)	7,8 (-1,27)	8,3 (-1,39)
	<i>Differanse: -0,33 [-1,03; 0,36]</i>	
<b>Hypoglykemifrekvens (per pasientår med eksponering)</b>		
Alvorlig	0,21	0,16
Bekreftet <sup>2</sup>	42,54	40,18
	<i>Ratio: 1,07 [0,89; 1,28]</i>	
Nattlig bekreftet <sup>2</sup>	4,41	5,86
	<i>Ratio: 0,75 [0,59; 0,96]</i>	

<sup>1</sup>En gang daglig-regime + insulin aspart for å dekke behovet for måltidsinsulin <sup>2</sup>Bekreftet hypoglykemi ble definert som episoder bekreftet ved plasmaglukose < 3,1 mmol/l eller ved at pasienten trengte hjelp av en annen person. Nattlig bekreftet hypoglykemi ble definert som episoder mellom midnatt og kl. 6.

Søker har utført prospektivt planlagte metaanalyser for blant annet hypoglykemi på tvers av studiene (Tabell 2).

Søker oppsummerer resultater fra metaanalysen slik:

- IDeg er non-inferior til IGLar når det gjelder reduksjon i HbA<sub>1c</sub>
- Fastende blodsukker var statistisk bedre med IDeg versus IGLar
- IDeg gir statistisk signifikant færre nattlige ikke-alvorlige hypoglykemier enn IGLar (Estimert risikoratio hhv 0,83 i studie og 0,74 i vedlikeholdsperiode)
- Ved bruk av IDeg er insulindosen statistisk signifikant lavere enn med IGLar for å oppnå samme behandlingsmål
- Helserelatert livskvalitet er generelt i favør av IDeg over IGLar



**Tabell 2: Hypoglykemi metaanalyseresultat diabetes type 1(1)**

Estimert risikoratio (insulin degludec/insulin glargin)	Bekreftet hypoglykemi <sup>a</sup>	
	Totalt	Nattlig
Diabetes mellitus type 1	1,10	0,83
Vedlikeholdsperiode <sup>b</sup>	1,02	0,75*

\*Statistisk signifikant <sup>a</sup>Bekreftet hypoglykemi ble definert som episoder bekreftet ved plasmaglukose < 3,1 mmol/l eller ved at pasienten trengte hjelp av en annen person. Nattlig bekreftet hypoglykemi ble definert som episoder mellom midnatt og kl. 6. <sup>b</sup>Episoder fra uke 16.

Søker har valgt IGLar som komparator i den helseøkonomiske analysen. De kliniske dataene vist over inngår i en helseøkonomisk analyse med forutsetning om ekstra ressursbruk, nedsatt livskvalitet og økte kostnader knyttet til ikke-alvorlige nattlige hypoglykemier. Disse hypoglykemiske hendelsene modelleres med nedgang i livskvalitet ved selve hendelsen, og nedgang i livskvalitet ved, og hyppigere frekvens av, blodsuktermålinger etter ikke-alvorlige nattlige hypoglykemier.

**Tabell 3: Sammenligning av legemiddelpris IDeg (Tresiba) og komparator (IGlar/Lantus)**

Legemiddel	Pris (AUP) (1500IU)	Prisdifferanse (%)
Lantus, ferdigfylt penn, SoloStar 5x3ml	574,60	
Tresiba, ferdigfylt penn FlexTouch 5x3ml	957,90	67%

Priser fra Legemiddelverket.no pr 18.3.2015. Pris for sylinderrampulle og ferdigfylt penn er lik.

Biotilsvarende IGLar er godkjent men er ennå ikke lansert. Det er usikkert hvor mye prisene på IGLar vil senkes som følge av eventuell inntreden av biotilsvarende IGLar. Søker har testet prisnedgang på 15 og 30 % i enveis sensitivitetsanalyser. Justerte insulindoser (legemiddelkostnader) for IDeg og IGLar hentes fra hhv. kliniske studier og antagelser om dosering i pasientpopulasjonen.

I hovedanalysen (basecase) beregner søker at det er kostnadseffektivt å ta i bruk IDeg. (ICER hhv 145 000 – 238 000 når to ulike tilnærminger for måling av helsenyttelivskvalitet benyttes)

## Klinisk dokumentasjon – PICO

Effektdataene som går inn i den helseøkonomiske modellen er hentet fra metaanalyse av T1DM<sub>BB</sub><sup>1</sup>-studiene, primærstudier og oppfølgingsstudier, som også ligger til grunn for godkjenningen i EMA(2). Studiene har lignende design og oppsett og Legemiddelverket presenterer én her:

**Basal-Bolus type 1 studie (BEGIN)(3, 4): Effekt og sikkerhet ved bruk av IDeg og IGLar. (52 uker, randomisert, kontrollert, åpen, multinasjonal, parallell, treat-to-target, non-inferiority studie)**

<sup>1</sup> T1DM<sub>BB</sub> = Basal-Bolus regime ved Diabetes Mellitus Type 1



### Pasientpopulasjon

Inklusjonskriterier: Type-1 pasienter  $\geq 18$  år med T1D minst 12 måneder og basal-bolus insulinbehandling i minst 12 måneder før screening.  $HbA_{1c} \leq 10$ ,  $BMI \leq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

Eksklusjonskriterier: blant annet: tilbakevendende alvorlig hypoglykemi (mer enn 1 alvorlig hypoglykemisk hendelse i løpet av siste 12 måneder) eller hypoglykemi uten forvarsel eller sykehusinnleggelse for diabetisk ketoacidose siste 6 måneder

Om lag 90 % av pasientene hadde tidligere brukt IGLar eller IDet, 8 % hadde benyttet NPH-insulin.

### Intervensjon

IDeg ble administrert 1 gang daglig i et basal-bolus regime med hurtigvirkende insulin aspartat som måltidsinsulin. IDet ble administrert ved kveldsmåltidet. Insulin aspartat ble gitt før hvert måltid.

Target for basal-behandling var fastende plasmaglukose (målt før frokost) på mellom 3,9-5,0 mmol/L.

### Comparator

IGlar ble administrert 1 gang daglig i et basal-bolus regime med hurtigvirkende insulin aspartat som måltidsinsulin. IGLar ble administrert én gang pr døgn, ikke fastsatt tidspunkt, men til samme tid hver dag. Insulin aspartat ble gitt før hvert måltid.

Target for basal-behandling var fastende plasmaglukose (målt før frokost) på mellom 3,9-5,0 mmol/L.

### Outcome

Primærmål for studien var reduksjon i  $HbA_{1c}$  etter 52 ukers behandling.

Andre effektmål var plasmaglukose-verdier, helse relatert livskvalitet, hypoglykemier (P-glukose  $<3,1$ ), vekt og blodlipider.

### Legemiddelverkets vurdering av klinisk effektdokumentasjon

De fremlagte studiene (Tabell 1) viser at IDeg er non-inferior til IGLar når det gjelder hoved-effektmålet  $HbA_{1c}$ . Videre er IDeg non-inferior til IGLar på forekomst av hypoglykemier totalt og på dagtid. Ved bruk av IDeg er det signifikant færre ikke-alvorlige nattlige hypoglykemier enn ved bruk av IGLar én gang daglig. Det er imidlertid flere forhold som gjør at Legemiddelverket mener effektdokumentasjonen ikke er robust og relevant nok for den foreliggende søknaden.

### Pasientpopulasjon

Legemiddelverket mener pasientpopulasjonen i studiene har betydelige ulikheter sammenlignet med den omsøkte pasientpopulasjonen. Ved base line er gjennomsnittlig  $HbA_{1c}$  7,7 %. Rapporterte hypoglykemier i studien er lavt. Legemiddelverket mener derfor studiepopulasjonen fremstår mer tilfredsstillende behandlet og kontrollert sammenlignet med behandlingsmål for den omsøkte pasientpopulasjonen i nasjonale retningslinjer(5) og data fra norsk diabetesregister for voksne(6) som søker refererer til. I studiene er pasienter med tilbakevendende alvorlig hypoglykemi (mer enn 1 alvorlig hypoglykemisk hendelse i løpet av siste 12 måneder) ekskludert. Også pasienter med «hypoglycemia unawareness» (hypoglykemi uten forvarsel) er ekskludert. Dette begrenser relevans av studien hos de med høyest risiko for hypoglykemier.

Sett i lys av ovennevnte mener Legemiddelverket at det er ingenting som tilsier at pasientpopulasjonen i studien er særlig rammet av hyppige eller alvorlige nattlige følger



som skyldes insulinbruken eller store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodsukkerkontroll slik den omsøkte pasientpopulasjonen defineres.

Om lag 90 % av forsøkspersonene er før studien behandlet med langtidsvirkende insulin (IGlar eller IDet) én eller to ganger daglig, 8 % er behandlet med NPH-insulin. Slik sett kan hoveddelen av pasientene betraktes som en «tredjelinje»-populasjon når norske vilkår for refunderbare legemidler legges til grunn.

### Intervensjon

Behandlingsmålene i studien er satt svært strengt (lavt). En fastende plasmaglukose (målt før frokost) på 3,9-4,9 mmol/L er i følge klinikere<sup>2</sup> betydelig lavere enn de grensene som i dag anvendes, særlig for de med problemer med nattlig hypoglykemi. (Til sammenligning brukes et fastende blodsukker på 7 som diagnostisk «grense» for diabetes). Flere av klinikerne firmaet har kontaktet<sup>3</sup> mener også titeringsmålet i studien er satt noe lavt, men hos disse varierer tilbakemeldingene. Legemiddelverket mener studiens behandlingsmål for blodsukker på morgen (før frokost) kan påvirke risiko for nattlige hypoglykemier. Hvordan dette påvirker forholdet mellom de to undersøkte insulinene er ikke kjent.

### Comparator

Legemiddelverket mener IGLar er relevant komparator for IDeg for å belyse kostnadseffektivitet i den omsøkte pasientpopulasjonen. I studiene gis IGLar i henhold til godkjent preparatomtale, én gang daglig til samme tidspunkt. Det er ikke kjent til hvilket tidspunkt IGLar er administrert i studiene. Flere av pasienten brukt komparator før, noen av disse med administrering to ganger daglig. I følge EMA(2) og klinikere Legemiddelverket har kontaktet, kan tidspunktet for administrering av IGLar ha stor betydning når det gjelder forekomst av nattlige hypoglykemier.

Den omsøkte pasientpopulasjonen<sup>4</sup> som blant annet har problemer med nattlige hypoglykemier behandles, i følge klinikere, i dag ved at den langtidsvirkende insulin dosen justeres fra dag til dag for å forebygge nattlige hypoglykemier. I klinisk praksis er det også utbredt med to daglige doseringer av komparator. Dette er hensyntatt av søker i helseøkonomisk analyse (kostnader), men gjenspeiles ikke i effektdokumentasjonen. For pasienter med alvorlig nattlig hypoglykemi som ikke kommer i mål med langtidsvirkende insulinanaloger i dag er insulinpumpebehandling, eventuelt med kontinuerlig blodsuktermåling (sensor) alternativ. Det foreligger ikke data som sammenligner IDeg med et slikt behandlingsregime.

### Outcome

Primærutfallsmålet HbA<sub>1c</sub> er relevant og anerkjent effektmål ved diabetes type 1. Også det sekundære utfallsmålet for bekreftede hypoglykemier – (P-glukose <3,1) er klinisk relevant, men inkluderer også eventuelle asymptomatiske målinger av lav blodglukose.

<sup>2</sup> Den norske legeforening (Norsk Endokrinologisk forening) oppnevnte Kristian F Hansen, Kristian Fougner og Tore Julsrud Berg som Legemiddelverkets kliniske eksperter

<sup>3</sup> [redacted] Stavanger Universitetssykehus; [redacted], OUS [redacted] Lovisenberg Diakonale Sykehus; [redacted] Hamar Sykehus; [redacted] legesenter Bergen

<sup>4</sup> som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin eller langtidsvirkende insulinanaloger (insulin glargin og insulin detemir) på grunn av hyppige eller alvorlige nattlige følinger som skyldes insulinbruken



### Resultat fra studiene

Studiene viser at IDeg er non-inferior til IGLar når det gjelder hoved-effekt målet HbA<sub>1c</sub> og flere av de sekundære endepunktene, blant annet forekomst av hypoglykemier totalt, på dagtid og alvorlige hypoglykemier. Ved bruk av IDeg er det signifikant færre ikke-alvorlige nattlige hypoglykemier enn ved bruk av IGLar én gang daglig.

Studiene er ikke blindet. Åpne studier kan påvirke rapportering av hendelser, inkludert hypoglykemiske hendelser. I tillegg brukte mange av pasientene allerede komparator IGLar før inkludering i studiene og fortsatte med denne i studien, noe som også kan påvirke resultatene og rapportering av hendelser. Tilsvarende gjelder dette også for utprøverne (legene).

Hyppigheten av ikke-alvorlige nattlige følinger var lav i studien, og nedgangen er tilsynelatende beskjedent, 1,45 hendelse pr pasientår. (Tabell 1, fra 5,86 pr pasientår ved behandling med IGLar til 4,41 pr pasientår ved behandling med IDeg). Hvorvidt en nedgang i 1,45 hendelser pr pasientår er av klinisk betydning er diskutabelt, men resultatene gir uansett en estimert rate ratio for nattlige hypoglykemier IDeg:IGlar på 0,75. Denne ratioen blir av søker benyttet på et betydelig høyere antall nattlige hypoglykemier, (17,7 nattlige ikke-alvorlige hypoglykemier som skjer i søvne pr pasientår, selv-rapporterte data(6)) som vurderes mer representative for den omsøkte pasientpopulasjonen.

For hypoglykemier totalt og alvorlige hypoglykemier trekker resultatene fra studiene i retning av *flere hendelser ved behandling med IDeg* sammenlignet med IGLar men resultatene er ikke statistisk signifikante (2). I den helseøkonomiske analysen tas det utgangspunkt i at forekomsten er lik for IDeg og IGLar.

Behandlingsmål i studien var fastende plasmaglukose 3,9-4,9 målt på morgenen før første måltid. Det er i følge klinikere sannsynlig at de nokså strenge betingelsene i studien mht fastende morgenblodsukker kan ha påvirket forekomst av nattlige hypoglykemier. Det er usikkert om og hvordan den relative forskjellen mellom legemidlene er påvirket av dette.

Legemiddelverket mener at resultatene fra pasientpopulasjonen i de kliniske studiene ikke i tilstrekkelig robust grad er overførbare til den omsøkte pasientpopulasjonen. Søker peker selv på dette, og mener antall hypoglykemiske hendelser i studien har begrenset overføringsverdi til hypoglykemirater man kan forvente i klinisk praksis i Norge. Søker peker på at dette kan henge sammen med pasientseleksjon og den tette behandlingsoppfølgingen pasientene i de randomiserte kliniske studiene får sammenlignet med pasientene i klinisk praksis. Søker har derfor beregnet forventet antall hypoglykemier i pasientgruppene gjennom å applisere den relative effektforskjellen mellom sammenligningsalternativene i studiene på langt høyere norske observasjonsdata innhentet i form av selvrapporterte data via online spørreskjema. Klinikere bekrefter at observasjonsdataene stemmer overens med det som ses i klinisk praksis, og at reelt tall også kan være høyere.

Legemiddelverket mener at når andelen hypoglykemiske hendelser i studien ikke er representative for den omsøkte pasientpopulasjonen er det også betydelig tvil om hvorvidt den relative effektforskjellen mellom legemidlene er valide i pasientgruppen i praksis, under andre vilkår enn designet i studiene. Dette blir særlig viktig når forskjellen i forekomst av





nattlige hypoglykemier, herunder eventuelle asymptomatiske, er det som effektmessig skiller legemidlene, og tillegges stor vekt i form av kostnader og endring i livskvalitet i den helseøkonomiske analysen. I tillegg mener Legemiddelverket at forekomsten av hypoglykemier totalt er av betydning for sammenligning av legemidlene, og her peker resultatene i de pivotale studiene i retning av flere hendelser ved behandling med IDeg, men forskjellene er ikke statistisk signifikante.

Søker har utført enveis sensitivitetsanalyser for å teste kostnadseffektivitet, blant annet med variasjoner i effekt. Disse viser at når sentrale variabler varieres én for én øker ICER, men bruk av IDeg er i de fleste tilfeller fortsatt kostnadseffektivt sammenlignet med IGlax. Legemiddelverket legger vekt på at effekten av IDeg er non-inferior til IGlax. Bivirkingsprofilen er riktignok bedre for IDeg når det gjelder ikke-alvorlige nattlige hypoglykemier, men i studien var forskjellene små selv om forskjeller i rate ratioen er statistisk signifikant. Sammenholdt med diskusjonen rundt forskjellene i studiedesign sammenlignet med klinisk praksis og den omsøkte pasientpopulasjonen mener Legemiddelverket at den innsendte dokumentasjonen og modellen fortsatt er beheftet med vesentlig usikkerhet.

Søker har supplert søknaden med informasjon om effekten av IDeg i klinisk praksis i Sveits, Japan, Sverige og UK. Informasjonen fra søker beskriver lovende resultater i form av effekt på insulinbehov, hypoglykemiske hendelser, HbA<sub>1c</sub>. Noe av informasjonen dekker pasienter som har byttet til IDeg fra IGlax/IDet grunnet blant annet utilfredsstillende respons på HbA<sub>1c</sub> og gjentatte hypoglykemier. Slik sett gjenspeiler disse dataene den pasientpopulasjonen det søkes refusjon for. Det er imidlertid ikke kjent hva effektene skyldes, blant annet er det uklart hvordan insulinbehandlingen er titrert og hvilke utfallsmål og behandlingsmål som har vært gjeldende. Retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser gjengir eksplisitt at effektdata skal baseres på høyest mulig evidens og at randomiserte kliniske studier foretrekkes som grunnlag for dokumentasjon av helseeffekter. Legemiddelverket har derfor ikke lagt vekt på denne informasjonen.

## Oppsummering

Legemiddelverket vurderer forhåndsgodkjent refusjon i forhold til legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier, der det blant annet stilles krav til at kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling. I en analyse av kostnadseffektivitet er det en forutsetning at evidensen for effektestimater er troverdig. Legemiddelverket godtar ikke effektdataene fra metaanalysene av registreringsstudiene som evidens for at IDeg er et kostnadseffektivt alternativ til IGlax i den omsøkte pasientpopulasjonen.

Da dette er helt vesentlig for vurderingen av kostnadseffektiviteten til IDeg i den foreliggende søknaden, har Legemiddelverket ikke funnet det hensiktsmessig å kritisk vurdere og beskrive modellen og de budsjettmessige konsekvensene for øvrig.

Legemiddelverket finner at insulin degludec (Tresiba) ikke oppfyller kriteriene for å bli tatt opp på refusjonslisten for behandling av diabetes type 1 etter blåreseptforskriftens § 2.



28.04.2015

14/09612-25

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Anne Marthe  
Ringerud

side 8 av 9

### **Klage**

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

### **Saksbehandlingstid**

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 24-07-2014. Søker har levert supplerende opplysninger i tre runder og det har blitt avholdt to møter i tillegg til et formøte. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 206 dager.

### **Individuell stønad**

Det kan søkes om individuell stønad etter blåreseptforskriftens § 3 a for enkeltpasienter.

### **Publisering**

Legemiddelverket vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no). Legemiddelverket vil ikke publisere rapporten før klagefristen er utløpt. Påklages avslaget til Helse- og omsorgsdepartementet, vil publisering tidligst skje etter departementets endelige avgjørelse i saken.

Vi vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30. Legemiddelverket ber om tilbakemelding innen en uke om rapporten må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og hvorfor det etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30 vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene.

Vennlig hilsen  
Statens legemiddelverk

Audun Hågå  
direktør  
(sign.)

Elisabeth Bryn  
avdelingsdirektør  
(sign.)

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet [Guro-Lindland.Nordeng@hod.dep.no](mailto:Guro-Lindland.Nordeng@hod.dep.no)  
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelsefusjon  
[Urd.Andestad@helsedir.no](mailto:Urd.Andestad@helsedir.no)  
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde, [helene.winde@helfo.no](mailto:helene.winde@helfo.no)





1. Preparatomtale (SPC) for Tresiba. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR -  
\\_Product\\_Information/human/002498/WC500138940.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf).
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report  
Tresiba. 2012; Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR -  
\\_Public\\_assessment\\_report/human/002498/WC500139010.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002498/WC500139010.pdf).
3. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN((R)) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(11):1293-7. Epub 2013/05/29.
4. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9825):1489-97. Epub 2012/04/24.
5. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer Diabetes Forebygging, diagnostikk og behandling. 2009; Available from:  
[https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/415/Nasjonal-faglig-  
retningslinje-diabetes-fullversjon-IS1674.pdf](https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/415/Nasjonal-faglig-retningslinje-diabetes-fullversjon-IS1674.pdf).
6. Ostenson CG, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J, Weitgasser R, Markert Jensen M, Pedersen-Bjergaard U. Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2014;31(1):92-101. Epub 2013/06/26.