

Natalizumab ved behandling av multippel sklerose

Notat fra Kunnskapssenteret
hasteoppdrag
mars 2007



Bakgrunn: MS er en kronisk invalidiserende nevrologisk sykdom. Den starter ved at kroppens immunsystem angriper myelin, det beskyttende laget rundt nervefibrene i hjernen og ryggmargen, som sikrer at nervene overfører elektriske impulser effektivt. **Om notatet:** Sosial- og helsedirektoratet bad primo mars 2007 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten å lage et hastenotat om bruk av natalizumab (Tysabri®) ved behandling av multippel sklerose (MS) i Norge. Natalizumab er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv tilbakevendende (relapserende-remitterende, RR) MS for pasienter med høy sykdomsaktivitet til tross for behandling med et beta-interferon, eller pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS. **Om metoden:** Vi søkte etter metodevarsler, HTA-rapporter og systematiske oversikter i internasjonale databaser og Cochrane Library, men fant ingen relevante systematiske oversikter over effekt, bivirkninger eller analyser av kostnadseffektiviteten av natalizumab ved MS. En vurdering fra NICE og en norsk helseøkonomisk analyse fra SNF (Samfunns- og næringsforskning AS) er ventet i løpet av

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
ISBN: 978-82-8121-159-2

mars 2007

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden)

første halvår 2007. **Funn:** Natalizumab førte til redusert årlig anfallsfrekvens og risiko for funksjonsnedsettelse hos pasienter med RRMS. Dette var et konsistent funn også der hvor immunmodulerende legemidler (f. eks beta-interferon) hadde vist seg ineffektive. Behandlingen er imidlertid forbundet med sjeldne, men svært alvorlige og potensielt dødelige bivirkninger, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) og mulig risiko for utvikling av kreft. **Kostnader:** Medikamentkostnadene ved Tysabri®-behandling er anslått til ca. 225.000 kroner per pasient per år. I tillegg kommer blant annet kostnader til helsepersonell ved administrasjon av legemidlet. Til fradrag i kostnadene kommer reduksjon i bruk av andre immunmodulerende midler og redusert omfang av helse- og omsorgstjenester og sykefravær, grunnet gunstig helseeffekt av natalizumab. **Konklusjon:** Kunnskapssenteret anbefaler at det gjøres en fullstendig kunnskapsoppsummering av effekt, sikkerhet og helseøkonomi for natalizumab ved MS.

Tittel	Natalizumab ved behandling av multippel sklerose
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Morten Aaserud, <i>seniorrådgiver</i> Marianne Klemp Gjertsen, <i>forskningsleder</i>
ISBN	978-82-8121-159-2
Notat	Mars 2007
Produkt	Hasteoppdrag
Prosjektnummer	
Antall sider	14 (22 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Sosial- og helsedirektoratet
Sitering	Aaserud M, Klemp Gjertsen M. Natalizumab ved behandling av multippel sklerose. Notat. Mars 2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2007. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Oslo, mars 2007

Sammendrag

Sosial- og helsedirektoratet bad primo mars 2007 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten å lage et hastenotat om bruk av natalizumab (Tysabri®) ved behandling av multippel sklerose (MS) i Norge. Natalizumab er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv tilbakevendende (relapserende-remitterende, RR) MS for pasienter med høy sykdomsaktivitet til tross for behandling med et beta-interferon, eller pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS.

Vi søkte etter metodevarsler, HTA-rapporter og systematiske oversikter i internasjonale databaser og Cochrane Library, men fant ingen relevante systematiske oversikter over effekt, bivirkninger eller analyser av kostnadseffektiviteten av natalizumab ved MS. En vurdering fra NICE og en norsk helseøkonomisk analyse fra SNF (Samfunns- og næringsforskning AS) er ventet i løpet av første halvår 2007.

Natalizumab førte til redusert årlig anfallsfrekvens og risiko for funksjonsnedsettelse hos pasienter med RRMS. Dette var et konsistent funn også der hvor immunmodulerende legemidler (f. eks beta-interferon) hadde vist seg ineffektive. Behandlingen er imidlertid forbundet med sjeldne, men svært alvorlige og potensielt dødelige bivirkninger, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) og mulig risiko for utvikling av kreft.

Medikamentkostnadene ved Tysabri®-behandling er anslått til ca. 225.000 kroner per pasient per år. I tillegg kommer blant annet kostnader til helsepersonell ved administrasjon av legemidlet. Til fradrag i kostnadene

kommer reduksjon i bruk av andre immunmodulerende midler og redusert omfang av helse- og omsorgstjenester og sykefravær, grunnet gunstig helseeffekt av natalizumab.

Kunnskapssenteret anbefaler at det gjøres en fullstendig kunnskapsoppsummering av effekt, sikkerhet og helseøkonomi for natalizumab ved MS.

Oppdrag

Sosial- og helsedirektoratet bad primo mars 2007 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten å lage et hastenotat om bruk av natalizumab (Tysabri®) ved behandling av MS i Norge. Et hovedmål med oppdraget var å framskaffe kunnskap om gode kriterier for bruk av natalizumab hvis slike finnes.

Bakgrunn

MS er en kronisk invalidiserende nevrologisk sykdom. Den starter ved at kroppens immunsystem angriper myelin, det beskyttende laget rundt nervefibrene i hjernen og ryggmargen, som sikrer at nervene overfører elektriske impulser effektivt. Det er definert tre hovedgrupper av MS basert på det kliniske sykdomsforløpet (1). I relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS) blir perioder med stabilt forløp avbrutt av akutte sykdomsanfall. Dette er den vanligste kliniske formen og 80 % av pasientene har et slikt forløp fra start av sykdommen. De fleste av disse vil utvikle sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS), noen i løpet av de første ti årene, som leder til en gradvis forverrelse av symptomene og færre gode perioder. Primær progressiv multipel sklerose (PPMS) forekommer hos 15-20 % av pasientene ved sykdomsdebut og fører til en kontinuerlig forverrelse av tilstanden uten bedre perioder innimellom. Det er blant pasientene i gruppen med RRMS en finner de som er aktuelle for behandling med natalizumab.

Litteratursøk

Vi søkte etter metodevarsler, HTA rapporter og systematiske oversikter i internasjonale databaser i desember 2006 (Vedlegg 1 viser hvilke kilder det ble søkt i) og etter systematiske oversikter i Cochrane Library i januar 2007. Vi fant ingen relevante systematiske oversikter over effekt, bivirkninger eller kostnadseffektiviteten av natalizumab ved MS. National Institute for Health and Clinical Evidence (NICE) i Storbritannia arbeider nå med en vurdering av temaet. Det gjøres som en "single technology appraisal" (STA) hvor aktuelt firma først leverer et kunnskapsgrunnlag (evidence submission) som så vurderes av ett av sju Health Technology Assessment (HTA) sentre som utarbeider en kunnskapsvurdering (evidence review), før en "vurderingskomite" i NICE møtes og utarbeider endelige anbefalinger, evt. etter en konsultasjonsfase, se protokoll (1). De viktigste endepunktene vil være; mortalitet, tilbakefallsrate, progresjon av funksjonsutfall, bivirkninger, livskvalitet og merkostnader per vunnet kvalitetsjustert leveår. På forespørsel primo mars opplyser NICE at de vil publisere en foreløpig rapport i løpet av april (Sarita Tamber, NICE, personlig meddelelse).

SNF (Samfunns- og næringsforskning AS (randsoneselskap under Norges handelshøyskole)) skal utføre en modellbasert analyse av kostnadseffektiviteten av natalizumab ved MS i Norge i løpet av første halvår av 2007 i samarbeid med Nasjonalt kompetansesenter for multipel sklerose (Overlege Kjell-Morten Myhr, Nasjonalt kompetansesenter for multipel sklerose, Haukeland Universitetssykehus, personlig meddelelse). Vi er også blitt orientert om at konsulentfirmaet

European Health Economics har sendt en svensk helseøkonomisk studie av Tysabri® til publisering.

Vårt notat er således ikke basert på systematiske oversikter, men på andre referanser vi fant i vårt søk etter metodevarsler samt tilgjengelig informasjon fra EMEA (European Medicines Agency), Statens legemiddelverk og Nasjonalt kompetansesenter for multipel sklerose.

Legemidlet

Natalizumab er et rekombinant, humanisert monoklonalt antistoff som bindes til $\alpha 4$ -integrin (et glycoprotein som er uttrykt på alle leukocytter (hvite blodceller) unntatt neutrofile) og som medierer flere målsøkende og adhesive funksjoner i immunsystemet.

Natalizumab er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv RRMS for følgende pasientgrupper (2):

- pasienter med høy sykdomsaktivitet til tross for behandling med et beta-interferon, eller
- pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS

Natalizumab 300 mg (uavhengig av kroppsvekt) administreres på sykehus som intravenøs infusjon i løpet av en time, og doseringen gjentas en gang hver fjerde uke. Pasienten må overvåkes av spesialiserte leger både under og inntil en time etter infusjonen.

Klinisk effekt

I de to fase III- studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsen viste natalizumab en reduksjon i årlig anfallsfrekvens (etter ett års behandling) og nye lesjoner i hjernen (etter to års behandling) samt sannsynlighet for progresjon av funksjonsutfall (etter to års behandling) (3). Begge studiene var randomiserte, dobbeltblindede og placebo-kontrollerte med fast dose natalizumab 300 mg intravenøst hver fjerde uke. Primære endepunkter for begge studiene var årlig anfallsfrekvens (ARR) det første året og funksjonsforverrelse av 12 ukers varighet (målt ved EDDS=Expanded Disability Status Scale) etter to år. Studie C-1801 (publisert av Polman et al (4)) undersøkte natalizumab i monoterapi mens studie C-1802 undersøkte natalizumab/beta-interferon i kombinasjon. Detaljerte resultater er oppsummert i tabell 1 og tabell 2 nedenfor.

Tabell 1: Resultater etter ett års behandling

		C-1801 Monoterapi		C-1802 Kombinasjonsterapi	
		Placebo N=315	Natalizumab N=627	Placebo/Avonex N=582	Nataliz./Avonex N=589
Årlig anfallsfrekvens	-absolutt verdi	0.805	0.261	0.816	0.383
	(95 % KI)	(0.669-0.969)	(0.211-0.323)	(0.721-0.923)	(0.325-0.450)
	- % reduksjon		68 % (p<0.001)		53 % (p<0.001)
Andel pasienter uten tilbakefall		53 %	76 % (p<0.001)	46 %	67 % (p<0.001)

Den årlige anfallsfrekvensen var sterkt redusert i begge studier, med 68 % reduksjon i monoterapistudien og 53 % reduksjon i kombinasjonsstudien sammenliknet med placebo gruppen.

Tabell 2: Resultater etter to års behandling

		C-1801 Monoterapi		C-1802 Kombinasjonsterapi	
		Placebo N=315	Natalizumab N=627	Placebo/Avonex N=582	Nataliz./Avonex N=589
Ingen nye MR T2-lesjoner		15 %	57 % (p<0.001)	30 %	67 %
Kumulativ sannsynlighet for progresjon av EDSS funksjonsutfall av minst 12 ukers varighet (Kaplan-Meyer analyse)		29 %	17 %	29 %	23 %
	- relativ reduksjon		42% (HR 0.58, KI 0.43-0.77) (p<0.001)		24% (KI 4%-39%) (p=0.024)

Natalizumab reduserte risikoen for ytterligere funksjonsnedsettelse med 42 % over en periode på to år (Hazard ratio (HR) 0.58; KI 0.43-0.77) sammenliknet med placebo. I gruppen som fikk kombinasjonsbehandling var risikoen for ytterligere funksjonsnedsettelse redusert med 24 % (KI, 4%-39%) i løpet av en toårsperiode sammenliknet med beta-interferon alene.

Sikkerhet og bivirkninger

Under utprøvingen av natalizumab ble det påvist tre tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Dette førte til at FDA (Us Food and Drug Administration) midlertidig trakk tilbake markedsføringstillatelsen for natalizumab kun tre måneder etter godkjenning (5). PML skyldes aktivering av JC polyoma-virus som finnes hos opptil 85 % av alle

mennesker. Vanligvis blir viruset holdt under kontroll av cytotoksiske T-celler, men i og med at natalizumab blokkerer tilgangen av slike celler til sentralnervesystemet, er PML en potensiell risiko. En analyse av tilgjengelige data tyder på at i løpet av 18 måneders behandlingstid vil gjennomsnittlig 1 av 1000 pasienter utvikle PML (2).

I løpet av behandlingsperioden på to år ble det ikke observert noen forskjeller i hyppigheten eller typen av kreftutvikling mellom pasienter som fikk natalizumab og de som fikk placebo. På grunn av virkemekanismen er det imidlertid økt risiko for kreftutvikling og behandling med natalizumab må derfor følges nøye over et lengre tidsrom. Natalizumab er derfor under særlig overvåkning i Norge, da det er mulig risiko for utvikling av progressiv, multifokal encefalopati (PML), andre opportunistiske infeksjoner og kreft ved langtidsbehandling (2).

I placebokontrollerte studier med 1617 MS-pasienter som ble behandlet med natalizumab i opptil to år (placebo: 1135) oppstod bivirkninger som førte til avbrudd av behandlingen hos 5.8 % av pasientene som ble behandlet med natalizumab (placebo: 4.8 %). I løpet av studieperioden på to år ble det rapportert bivirkninger hos 43.5 % av pasientene som fikk natalizumab (placebo: 39.6%). Vanlige bivirkninger ved behandling med natalizumab er; infeksjoner, utslett, hodepine, oppkast, kvalme, svimmelhet, leddsmerter og stivhet. Mindre vanlige bivirkninger er overfølsomhetsreaksjoner (2).

Antistoffer mot natalizumab ble funnet hos 10 % av pasientene i toårige kontrollerte studier med MS-pasienter. Av disse hadde 6 % vedvarende

antistoffer (en positiv test som var reproduserbar ved retesting minst 6 uker senere) som ble forbundet med betydelig reduksjon i klinisk effekt og en økt forekomst av overfølsomhetsreaksjoner (2).

Økonomi

Kostnadseffektiviteten kan måles ved merkostnaden per vunnet kvalitetsjustert leveår, ved behandling med natalizumab sammenliknet med alternative behandlinger. Vi fant ingen publiserte studier som hadde undersøkt dette.

Kvalitetsjusterte leveår er et mål på helsegevinst. Målet kombinerer effekten på antall leveår og effekten på livskvalitet. Merkostnad ved bruk av natalizumab er særlig knyttet til følgende komponenter:

- Økte direkte kostnader: Legemiddelkostnader for natalizumab; kostnader til helsepersonell på sykehus i forbindelse med administrasjon av legemidlet, herunder oppfølging og kontroll; kostnader knyttet til bivirkninger av legemidlet
- Reduserte direkte kostnader: Redusert bruk av andre legemidler; redusert bruk av helse- og omsorgstjenester ved at helsetilstanden bedres
- Reduserte indirekte kostnader (ved et samfunnsøkonomisk perspektiv): Økt produktivitet og redusert sykefravær, ved at funksjonsevnen til MS-pasienter bedres og invalidisering utsettes

Hvilke kostnader og innsparinger en tar med i regnestykket avhenger av hvilket perspektiv en regner ut i fra. Hvis perspektivet er sykehusets,

inkluderes kun kostnader som berører sykehuset. Hvis perspektivet er samfunnet, skal, om mulig, alle kostnader tas med.

Vi har ikke funnet noe godt anslag på hvor stor andel av MS pasientene som *på sikt* kan være aktuelle for bruk av natalizumab i Norge. Det er blant de som i dag får immunmodulerende behandling en finner de som kan være aktuelle for behandling med natalizumab. Ifølge en ny studie under publisering er frekvensen av MS om lag 150/100000 i Sør-Norge og 100/100000 i Nord-Norge (6). Forfatterne anslår at 6728 pasienter har MS i Norge, og at 1891 (dvs 28%) av disse fikk immunmodulerende behandling i første halvår av 2006.

National Horizon Scanning Centre i England anslår at omkring 45% av de med MS har RRMS (7). Av disse vil ikke alle være aktuelle for natalizumab behandling fordi de ikke vil fylle kriteriene til alvorlighetsgrad av sykdommen.

Nasjonalt kompetansesenter for multippel sklerose antar konservativt (basert på data fra Hordaland og skalert opp til landsnivå) at om lag 200-250 pasienter vil være kandidater for behandling med natalizumab i løpet av det første året behandlingen blir tilgjengelig (8). Ettersom nye kohorter med RRMS-pasienter kommer til i påfølgende år, vil antallet natalizumab kandidater øke fremover.

Legemiddelverket oppgir medisinenprisen (inkl mva) per hetteglass Tysabri® til 17281 kr (9) og per pasient per år til ca. 225000kr (10). Ett hetteglass tilsvarer en behandling, og behandlingen gjentas hver fjerde uke. Det er således 13 behandlinger per år. Dersom 250 pasienter får et helt års

behandling med Tysabri®, blir helsesektorens samlede årlige medisinkostnad (inkl mva) for Tysabri® på kr 56 millioner kroner. Dette tallet vil kunne øke i årene framover etter som nye pasienter kommer til. For Tysabri-pasientene vil sannsynligvis bruken av andre immunmodulerende legemidler reduseres, noe som vil redusere NAVs kostnader til slike legemidler.

Videre utredningsarbeid

Dette notatet er basert på et hasteoppdrag. Vi har ikke funnet systematiske oversikter over effekt, bivirkninger og kostnadseffektivitet av natalizumab ved MS. Vi har derimot identifisert flere studier hvor natalizumab er under utprøving i MS-pasienter og resultatene av disse vil trolig foreligge i løpet av en toårs periode. For å få et vesentlig bedre kunnskapsgrunnlag for bruk og finansiering av natalizumab anbefaler Kunnskapssenteret en grundigere HTA-utredning av effekt, sikkerhet og helseøkonomiske aspekter i løpet av ett til to år.

Konklusjoner

- Natalizumab er effektivt i å redusere årlig anfallsfrekvens og senke risiko for funksjonsnedsettelse hos pasienter med RRMS også der hvor immunmodulerende legemidler (f. eks beta-interferon) har vist seg ineffektive. Natalizumab er foreløpig bare prøvet ut i et begrenset antall pasienter.

- Behandlingen er forbundet med sjeldne, men svært alvorlige og potensielt dødelige bivirkninger, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) og mulig risiko for utvikling av kreft.
- Vi har ikke funnet publiserte studier som analyserer kostnadseffektivitet av natalizumab behandling ved MS.
- Skal slik behandling innføres i Norge kreves retningslinjer som tar sikte på å overvåke effekt og sikkerhet/bivirkninger av natalizumab i klinisk bruk. Dette bør gjøres ved å etablere et nasjonalt register hvor alle pasienter følges.
- For å få et vesentlig bedre kunnskapsgrunnlag for bruk og finansiering av natalizumab anbefaler Kunnskapssenteret en grundigere HTA-utredning av effekt, sikkerhet og helseøkonomiske aspekter i løpet av ett til to år.

Referanser

1. National Institute for Health and Clinical Excellence: Health Technology Appraisal. Natalizumab for treatment of multiple sclerosis. Final Scope. September 2007. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=371739> (8.3.2007)
2. Statens legemiddelverk: Preparatomtale (SPC) av Tysabri. <http://www.legemiddelverket.no/spc/Godkjente/Tysabri%20H-C-603%20cd%202006-06-27.doc> (8.3.2007)
3. European Medicines Agency (EMA): European Public Assessment Report. Tysabri. Scientific discussion. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/TysabriEPARscientificD-en.pdf> (8.3.2007)
4. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2006; 354: 899-910.
5. Chaudhuri Abhijit. Lessons for clinical trials from natalizumab in multiple sclerosis. BMJ 2006; 332: 416-419.
6. Torkildsen Ø, Grytten N og Myhr K-M. Immunomodulatory treatment of multiple sclerosis in Norway. Til publisering i Acta Neurol Scand.

7. National Horizon Scanning Centre. New and Emerging Technology Briefing. Natalizumab for Multiple Sclerosis. University of Birmingham, UK. July 2002.

8. Nasjonalt kompetansesenter for multipel sklerose. Anbefalinger ved natalizumab (Tysabri®)- behandling ved multipel sklerose. Notat. Bergen 16.januar 2007.

9. Statens legemiddelverk: Prisdatabasen.

http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIframe_1547.aspx

x (8.3.2007)

10. Statens legemiddelverk: Legemiddelanmeldelse av Tysabri. 19.10.2006.

http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_20707.aspx

(8.3.2007)

Vedlegg 1.

Kilder/databaser for søk til notatet

Database / kilde	URL	Fremgangsmåte	Nasjonalitet	Kommentarer
ANZHSN (Australia and New Zealand Horizon Scanning Network)	http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/technologies-assessed-lp-2	Klikk på: - Horizon Scanning Reports – National Horizon Scanning Unit (NHSU) - Horizon Scanning Reports – ASERNIP-S NET-S - Horizon Scanning Reports – New Zealand Health Technologies Assessment (NZHTA) - Horizon scanning prioritising summaries... - ASERNIP-S – NET-s prioritising summaries	Australsk / Nyzealandsk	EuroScan medlem På siden til ANZHSN kan man finne metodevarslinger laget av: - NHSU (National Horizon Scanning Unit) - ASERNIP-S - NZHTA (New Zealand Health Technologies Assessment)
ASERNIP-S (Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical) se ANZHSN				
CADTH (CETAP) (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search	Velg fra rullegardinmenyen "Select type": - Emerging Drug List - Emerging Technology List - Health Technology Update – newsletter	Kanadisk	EuroScan medlem CETAP er "Horizon Scanning Service" til CADTH.

Database / kilde	URL	Fremgangsmåte	Nasjonalitet	Kommentarer
		Issues in Emerging Health Technologies		
CEDIT (Committee for Evaluation and Diffusion of Innovative Technologies)	http://cedit.aphp.fr/english/index_present.html	Klikk på: - Publications (meny på venstre side) - CEDIT dossiers classified in chronological order since 1990 ELLER - Ongoing dossiers (meny på venstre side)	Fransk	EuroScan medlem
CEMTV / DACEHTA (Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering / Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment)	http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/Medicinsk_teknologivurdering/Tidlig_varsling/Teknologivarsler.aspx?lang=da http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/Medicinsk_teknologivurdering/MTV_Kraeftlaegemidler.aspx?lang=da	Den første lenken gir direkte tilgang til listen over metodevarslinger. Den andre lenken gir tilgang til " MTV af nye kræftlægemidler".	Dansk	EuroScan medlem "MTV af nye kræftlægemidler" bør gås gjennom. Inklusjon av disse i databasen bør vurderes i sammen med en fagekspert.
Centre for Evidence-Based Purchasing (NHS PASA Centre)	http://www.pasa.nhs.uk/PASASite/NHSprocurement/CentreforEvidencebasedPurchasing/CEPOutputs/LandingPage.htm	Klikk på: - Menyen på venstre side (lenkene under CEP Outputs) - Videre på hver enkel undermeny	Engelsk	Inklusjon av disse i databasen bør vurderes i sammen med en fagekspert. Etter første gjennomgang kan man melde seg på email alert service: http://www.pasa.nhs.uk/PASASite/NHSprocurement/CentreforEvidencebasedPurchasing/Signuptoouare-services.htm

Database / kilde	URL	Fremgangsmåte	Nasjonalitet	Kommentarer
Center for Global e-Health Innovation	http://www.ehealthinnovation.org/splash/ehealthflash	Se på "News & Events" nederst på vestre side.	▪ Kanadisk	Kan brukes til orientering.
EMA (European Medicines Agency)	http://www.emea.europa.eu/htms/human/opinion/opinion.htm	Direkte tilgang til listen over legemidler.	▪ Internasjonal (Europeisk)	Oversikt over legemidler som til enhver tid er under utvikling. Datoer når de får markedsføringstillatelse. Krever fagekspertise.
Eucomed (European Medical Technology Association)	http://www.eucomed.be/publications.aspx	Direkte tilgang til oversikten over publikasjoner.	▪ Internasjonal (Europeisk)	
EurekaAlert! - Medicine & Health (American Association for the Advancement of Science - AAAS)	http://www.eurekaalert.org/bysubject/medicine.php	Direkte tilgang til oppdatert nyhetsliste.	▪ Amerikansk (USA)	Kan brukes til orientering.
EuroScan (European Information Network on New and Changing Health Technologies)	http://www.euroscan.bham.ac.uk/members/ Brukernavn: morlandb Passord: npc161c	Klikk på: ▪ Search database (meny på venstre side) Deretter velg nederst fra rullegardinmenyen: ▪ "Month of entry" og "Year of entry"	▪ Internasjonal	EuroScan databasen gir en oversikt over de nyeste metodevarslingene. Enkelte organisasjoners nettsider må allikevel sjekkes i tillegg for å se om det finnes metodevarslinger som man ikke har rukket å registrere i EuroScan databasen enda eller som ikke er blitt oversatt til engelsk.
FDA (U.S. Food and Drug Administration)	http://www.fda.gov/default.htm http://www.fda.gov/cder/drug/drugsafety/drugindex.htm	På førstesiden til FDA kan man klikke på ▪ Recalls, Product Safety ▪ Product Approvals o Drugs -> Latest o Medical devices -	▪ Amerikansk (USA)	Krever fagekspertise.

Database / kilde	URL	Fremgangsmåte	Nasjonalitet	Kommentarer
		> Latest Den andre lenken gir direkte tilgang til " Index to Drug-Specific Information".		
GR (Health Council of the Netherlands)	http://www.gr.nl/adviezen.php?phpLang=en	Direkte tilgang til listen over nye rapporter (OBS. Ikke kun over metodevarslinger)	▪ Nederlandsk	EuroScan medlem
HAS (French National Authority for Health)	http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_5443&pcid=c_5443	Klikk på: ▪ Search for documents (meny på høyre side) OBS. Inneholder allslags publikasjoner.	▪ Fransk	
Hayes	http://www.hayesinc.com/alert-inthenews.php	Direkte tilgang til nyhetsliste.	▪ Amerikansk (USA)	Kan brukes til orientering.
IHE (Institute of Health Economics, Alberta)	http://www.ihe.ca/hta/publications.html?Category=TechNote	Direkte tilgang til listen over metodevarslinger.	▪ Kanadisk	Health Technology Assessment Unit of the Alberta Heritage Foundation for Medical Research (TechNotes Series) har flyttet til IHE.
Lægemiddelstyrelsen	http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=8806	▪ Direkte tilgang til informasjon om legemidler.	▪ Dansk	Nettsiden kan brukes for å holde seg oppdatert over nye godkjente legemidler i Danmark.
MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)	http://www.mhra.gov.uk/home/ldcplg?ldcService=SS_GET_PAGE&nodeId=363	Direkte tilgang til de nyeste "Safety Warnings".	▪ Engelsk	Kan brukes til orientering. Safety Warnings inneholder Drug alerts og Medical Device Alerts.
MTU of SFOPH (The Medical Technology Unit of the Federal Social Insurance Office Switzerland)	http://www.snhta.ch/about/institution.php?id=5	?	▪ Sveitsisk	EuroScan medlem

Database / kilde	URL	Fremgangsmåte	Nasjonalitet	Kommentarer
NHSC (National Horizon Scanning Centre)	http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/ChronologicalOrder.htm	Direkte tilgang til listen over metodevarslinger.	▪ Engelsk	EuroScan medlem
National Cancer Institute	http://www.cancer.gov/clinicaltrials/developments	Direkte tilgang til forskning.	▪ Amerikansk (USA)	National Cancer Institute utarbeider ikke metodevarslinger, men på nettsiden kan man få oversikt over den aller nyeste forskningen innen kreftbehandling. Krever fagekspertise.
New Medicines in Development (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America – PhRMA)	http://newmeds.phrma.org/	Direkte tilgang til søkesiden.	▪ Amerikansk (USA)	Kan brukes til orientering.
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=ip.guidance	Direkte tilgang til listen over metodevarslinger. Sorter listen kronologisk etter "Date issued" og finn frem til de nyeste metodevarslingene.	▪ Engelsk	
SBU (Statens beredning for medicinsk utvärdering)	http://www.sbu.se/www/index.asp	Klikk på: ▪ SBU Alert (meny på venstre side) ▪ SBU Alert-rapporter (meny på høyre side)	▪ Svensk	EuroScan medlem
Scottish Medicines Consortium	http://www.scottishmedicines.org.uk/medicines/default.asp	Direkte tilgang til listen over vurderte legemidler (ikke kronologisk listet).	▪ Skotsk	Krever fagekspertise.
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/numlist.html	Direkte tilgang til kronologisk oversikt over retningslinjer.	▪ Skotsk	Kan brukes til orientering.

Database / kilde	URL	Fremgangsmåte	Nasjonalitet	Kommentarer
Sosial- og helsedirektoratet	http://www.shdir.no/medisinsk_utstyr/fagnytt/	Direkte tilgang til listen over "Fagnytt".	Norsk	Siden gir aktuell og ny informasjon om medisinsk utstyr i norske forhold.