

Alternativer for plasma for transfusjon til pasienter

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 5-2015

Metodevurdering



 kunnskapssenteret

Plasmatransfusjon benyttes for å stoppe eller forebygge blødninger. All plasma som i dag brukes ved norske sykehus (50 000 enheter årlig) er av typen Octaplas[®]. Hver enhet (200 ml) inneholder en blanding av plasma fra ca. 1 000 givere, og er behandlet kjemisk (med solvent-detergent) for å fjerne eventuelle virus, bakterier og parasitter (patogener). Det finnes flere alternative plasmaprodukter på markedet, og det er stilt spørsmål ved kostnadene knyttet til innkjøp av Octaplas[®], og om disse er for høye sammenliknet med andre typer plasma. Alternativene til Octaplas[®] kan være basert på plasma fra én eller flere givere og/eller andre metoder for fjerning av patogener (patogeninaktivering). Dette er bakgrunnen for at Kunnskapssenteret har utarbeidet en metodevurdering som har sammenliknet alternative plasmavarianter med Octaplas[®] med hensyn til klinisk effekt, sikkerhet (bivirkninger) og kostnader. Hovedresultatene er følgende: Klinisk effekt: • Basert på det tilgjengelige datagrunnlaget er det ikke mulig å påvise noen forskjell i klinisk effekt mellom de ulike

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-946-5 ISSN 1890-1298

nr 5-2015

||| kunnskapssenteret

plasmaalternativene vi har vurdert. Bivirkninger: • Basert på registerdata kan det tyde på at alle plasmaalternativer som er rutinemessig i bruk i ulike europeiske land er trygge med tanke på uønskede hendelser. • Patogeninaktivert plasma ser ut til å være det tryggeste alternativet. • Det kan være forskjeller mellom plasmatype med hensyn til enkelte bivirkninger som for eksempel allergi, men dokumentasjonsgrunnlaget er både sparsomt og mangelfullt. Kostnader: • Friskfrosset plasma og karanteneplasma gir lavest kostnader av de vurderte plasmaproduktene. • Egenprodusert patogeninaktivert plasma legger seg i et mellomsjikt, mens kjøp av Octaplas® gir høyest kostnader. • En vesentlig antagelse for vår kostnadsanalyse er at plasma som ikke benyttes til transfusjon, kan selges til markedspris.

Tittel	Alternativer for plasma for transfusjon til pasienter
English title	Alternatives of plasma for transfusion to patients
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Kunnskapssenteret)
Ansvarlig	Magne Nylenna, direktør
Forfattere	Katrine B. Frønsdal, <i>seniorforsker, Kunnskapssenteret</i> Maria Knoph Kvamme, <i>forsker, Kunnskapssenteret</i> Anna Stoinska-Schneider, <i>forsker, Kunnskapssenteret</i> Liv Giske, <i>seniorrådgiver, Kunnskapssenteret</i> Gyri Hval Straumann, <i>forskningsbibliotekar, Kunnskapssenteret</i> Øystein Flesland, <i>seksjonsleder, Kunnskapssenteret</i> Brynjar Fure, <i>forskningsleder, Kunnskapssenteret</i>
ISBN	978-82-8121-946-5
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 5 – 2015
Prosjektnummer	795
Publikasjonstype	Metodevurdering
Antall sider	88 (138 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Bestillerforum RHF
Sitering	Frønsdal K, Knoph Kvamme M, Stoinska-Schneider A, Giske L, Hval Straumann G, Flesland Ø, Fure B. Alternatives of plasma for transfusion to patients. Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 5–2015. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2015.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke faggruppen bestående av Richard W. Olausson (Oslo universitetssykehus), Tor Hervig (Haukeland universitetssykehus), Ingvild Teigum (St. Olavs hospital), Geir Hetland (Oslo universitetssykehus), Christine Torsvik Steinsvåg (Sørlandet sykehus) og Anders Holtan (Oslo universitetssykehus). Vi takker eksterne fagfeller Torunn O. Apelseth (Haukeland universitetssykehus), Mirjana Grujic Arsenovic (Universitetssykehuset Nord-Norge) og Lene Lunde (Haukeland universitetssykehus) for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Vi takker også interne fagfeller Helene Arentz-Hansen og Arna Dresser for innspill. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
 Oslo, mars 2015

Hovedfunn

Plasmatransfusjon benyttes for å stoppe eller forebygge blødninger. All plasma som i dag brukes ved norske sykehus (50 000 enheter årlig) er av typen Octaplas®. Hver enhet (200 ml) inneholder en blanding av plasma fra ca. 1 000 givere, og er behandlet kjemisk (med solvent-detergent) for å fjerne eventuelle virus, bakterier og parasitter (patogener). Det finnes flere alternative plasmaprodukter på markedet, og det er stilt spørsmål ved kostnadene knyttet til innkjøp av Octaplas®, og om disse er for høye sammenliknet med andre typer plasma. Alternativene til Octaplas® kan være basert på plasma fra én eller flere givere og/eller andre metoder for fjerning av patogener (patogeninaktivering). Dette er bakgrunnen for at Kunnskapssenteret har utarbeidet en metodevurdering som har sammenlignet alternative plasmavarianter med Octaplas® med hensyn til klinisk effekt, sikkerhet (bivirkninger) og kostnader.

Hovedresultatene er følgende:

Klinisk effekt

- Basert på det tilgjengelige datagrunnlaget er det ikke mulig å påvise noen forskjell i klinisk effekt mellom de ulike plasmaalternativene vi har vurdert.

Bivirkninger

- Basert på registerdata kan det tyde på at alle plasmaalternativer som er rutinemessig i bruk i ulike europeiske land er trygge med tanke på uønskede hendelser.
- Patogeninaktivert plasma ser ut til å være det tryggeste alternativet.
- Det kan være forskjeller mellom plasmatypene med hensyn til enkelte bivirkninger som for eksempel allergi, men dokumentasjonsgrunnlaget er både sparsomt og mangelfullt.

Kostnader

- Friskfrosset plasma og karanteneplasma gir lavest kostnader av de vurderte plasmaproduktene.
- Egenprodusert patogeninaktivert plasma legger seg i et mellomsjikt, mens kjøp av Octaplas® gir høyest kostnader.
- En vesentlig antagelse for vår kostnadsanalyse er at plasma som ikke benyttes til transfusjon, kan selges til markedspris.

Tittel:

Alternativer for plasma for transfusjon til pasienter

Publikasjonstype:

Metodevurdering

En metodevurdering er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Minst ett av følgende tillegg er også med:

helseøkonomisk evaluering, vurdering av konsekvenser for etikk, jus, organisasjon eller sosiale forhold

Svarer ikke på alt:

Kunnskapssenteret gir ingen anbefalinger om eventuell(e) metode(r) er å foretrekke fremfor andre i den norske helsetjenesten

Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Bestillerforum RHF

Når ble litteratursøket utført?

Juni 2014

Fagfeller:

Helene Arentz-Hansen, seniorforsker, Kunnskapssenteret
Arna Desser, forsker, Kunnskapssenteret

Sammendrag

Bakgrunn

Plasmatransfusjon benyttes for stoppe eller forebygge blødninger. Per i dag i Norge transfunderes rundt 50 000 enheter plasma årlig, og vi bruker bare produktet Octaplas®. Dette produktet er blandet (poolet) plasma fra ca. 1 000 givere og behandlet med solvent-detergent (SD) for å fjerne eventuelle virus, bakterier og parasitter (patogener), og dermed unngå smitteoverføring. Det stilles spørsmål rundt kostnadene ved å basere seg på kjøp av Octaplas®, sammenliknet med å satse på andre plasmaprodukter og andre metoder for å fjerne patogener. Det finnes flere alternative metoder for patogeninaktivering av plasma, som kan utføres på blodbankene ved norske sykehus. Dette er bakgrunnen for at Kunnskapssenteret har fått i oppdrag av Bestillerforum RHF å utarbeide en full metodevurdering, som skal sammenligne de ulike alternativene for plasma med Octaplas® for transfusjon til pasienter, med hensyn til klinisk effekt, sikkerhet (bivirkninger) og kostnader.

Metode

Klinisk effekt

For vurdering av klinisk effekt har vi fulgt metodene og arbeidsform som er beskrevet i Kunnskapssenterets håndbok «Slik oppsummerer vi forskning». I juni 2014 søkte vi etter systematiske oversikter, men fant ikke noen av tilfredstillende kvalitet som vi kunne formidle. Vi søkte derfor etter prospektive kontrollerte studier og inkluderte studier som hadde vurdert bruk av Octaplas® eller andre varianter av SD-behandlet plasma opp mot de alternative plasmaproduktene Intercept, Mirasol, Metylenblått, karanteneplasma, friskfrosset plasma og frysetørret plasma. Søkestrategien ble utarbeidet på basis av inklusjonskriteriene, og litteratursøket ble utført i alle aktuelle tilgjengelige databaser. For vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen benyttet vi oss av GRADE-verktøyet.

Sikkerhet

Vi benyttet forskjellige tilnærminger til å vurdere bivirkninger og sikkerhetsaspekter. I tillegg til å rapportere om eventuelle uønskede hendelser fra de inkluderte studiene om klinisk effekt, gjorde vi det samme søket som for vurdering av klinisk effekt uten å bruke filter for studiedesign. I tillegg så vi på registerdata (hemovigilans)

om innmeldte uønskede hendelser forbundet med transfusjon av de ulike plasmavariantene.

Kostnader

Etter søk og gjennomgang av eksisterende litteratur om økonomiske evalueringer av plasmaprodukter, har vi gjort en samfunnsøkonomisk analyse. Siden resultatene fra analysene av klinisk effekt ikke påviste sikre forskjeller, har vi gjennomført en kostnadsanalyse der vi sammenlignet syv plasma-produkter. Vi inkluderte Octaplas®, plasma patogeninaktivert med Intercept-, Mirasol- og Metylenblått-metodene, samt karateneplasma, friskfrosset plasma og frysetørret plasma. Frysetørret plasma ble ikke undersøkt i detalj, fordi preliminare undersøkelser indikerte svært høye investerings- og produksjonskostnader for eventuell landsdekkende produksjon. Sannsynligheter og kostnader for bivirkninger presenteres separat på grunn av stor usikkerhet i forekomst av bivirkninger, og fordi informasjonen for alle vurderte alternativer ikke var komplett. Vi har analysert tre produksjonsstrategier for landsdekkende produksjon av plasma til transfusjon. De innebærer: sentral produksjon ved ett sykehus, regional produksjon ved fire regionale helseforetak (RHF), samt produksjon ved 19 helseforetak (HF). Tidsperspektivet er tre år. Det første året presenteres separat på grunn av investeringskostnader. Vi har vurdert en dobling av den estimerte arbeidstiden i en sensitivitetsanalyse.

Resultat

Klinisk effekt

Litteratursøkene resulterte i inklusjon av syv prospektive kontrollerte studier, hvorav seks var randomiserte kontrollerte studier og én ikke-randomisert kontrollert studie. Studiene var publisert i perioden 1997 til 2013, og omhandlet totalt 553 pasienter med alvorlig leversykdom og pasienter som gjennomgikk levertransplantasjon og hjertekirurgi. Utfallsmålene som var undersøkt var nivå av fibrinogen i blod, samt ulike mål på koagulasjon og blødning.

Med unntak av én liten studie presentert i et abstrakt uten oppgitte effektestimater, rapporterte ingen av studiene noen statistisk signifikante forskjeller etter transfusjon av henholdsvis Metylenblått-plasma (MB-FFP), karateneplasma (Q-FFP) eller vanlig (ubehandlet) friskfrosset plasma (FFP) sammenlignet med Octaplas® eller andre varianter av solvent-detergent behandlet plasma (SD-FFP). Ingen av de identifiserte studiene sammenligner effekt av IA-FFP og Mirasol med SD-FFP. Det var ikke mulig å slå sammen studiene i meta-analyse da forskjellige plasmaprodukter ble benyttet i sammenlikningene, og resultatene for de fleste studiene var oppgitt som median med interkvartil-bredde (altså ikke gjennomsnitt og standardavvik). Kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert til å være fra svært lav til lav.

Sikkerhet

I de syv studiene som inngikk i vurderingen av klinisk effekt hadde det ikke oppstått noen uønskede hendelser blant deltakerne. Vi kunne derfor ikke konkludere ut i fra disse. Vi inkluderte i tillegg fire publikasjoner som var retrospektive studier basert på data fra hemovigilansrapporter fra Frankrike, Hellas og Finland. Dokumentasjonen i disse publikasjonene var både sparsom og mangelfull. De rapporterte ingen signifikante forskjeller i antall uønskede hendelser mellom de ulike plasmatype, med unntak ved transfusjon av karateneplasma (Q-FFP) sammenlignet med SD-FFP i én av studiene, samt når vanlig FFP (ikke patogeninaktivert) ble sammenlignet med Octaplas® i en annen studie.

Tolv hemovigilansrapporter fra hhv. Frankrike og Norge (2007 – 2012) ble også inkludert i metodevurderingen, for å prøve å få en indikasjon på hyppighet av de ulike bivirkningene og eventuelle forskjeller mellom plasmaproduktene. Frankrike har gjennom flere år benyttet de ulike metodene for patogeninaktivering av plasma, i tillegg til at de har et omfattende hemovigilansapparat og et veletablert system for melding av uønskede hendelser. I følge alle rapportene er forekomsten av uønskede hendelser ifm. plasmatransfusjon, meget lav, uavhengig av type plasma. Tallmaterialet er for mangelfullt til å si noe om eventuelle variasjoner mellom type patogeninaktiveringsmetode som er benyttet, kanskje med unntak av allergier som ligger høyere ved bruk av MB-plasma (plasma patogeninaktivert med metylenblått) sammenlignet med SD-FFP og IA-FFP (Intercept metoden som benytter seg av amotosalen for patogeninaktivering). Andre land enn Frankrike, som har benyttet MB-plasma rutinemessig i flere år, har derimot ikke rapportert økt antall allergiske reaksjoner (Joakim Hagvik, MacoPharma).

I Norge benyttes i dag bare Octaplas, så vi kan derfor ikke sammenligne med andre metoder for patogeninaktivering, men overvåkingsrapportene fra hemovigilansgruppen ved Kunnskapssenteret viser i likhet med de retrospektive studiene at antall uønskede hendelser er meget få. Dessuten er forekomst av TRALI (transfusjonsrelatert akutt lungeskade betraktet som den mest alvorlige blant de uønskede hendelsene) lik null. Vi har ikke gjort noe statistikk og heller ikke foretatt kvalitetsvurdering av dokumentasjonsgrunnlaget for vurdering av bivirkningene, da alle resultatene baserer seg på innrapportering av uønskede hendelser, og da disse stort sett er veldig få og til dels mangelfulle.

Kostnader

Resultatene viser at produktene samler seg i tre kostnadsnivåer. Friskfrosset plasma og karateneplasma gir lavest kostnader (ikke patogen-inaktivert), plasma behandlet med patogeninaktiveringsteknologi legger seg i et mellomstjikt og kjøp av Octaplas® gir høyest kostnader. Friskfrosset plasma gir de laveste kostnadene av samtlige vurderte plasmaprodukter. Sentral produksjon ved ett sykehus gir lavest kostna-

der, men kostnadsforskjellen mellom sentral og regional produksjon blir mindre etter det første året. For Octaplas er kostnaden konstant siden enhetsprisen fremforhandles mellom Octapharma og Helseforetakenes Innkjøpsservice (HINAS). I en sensitivetsanalyse antok vi at det kreves en dobling av den arbeidstid som er antatt i standardanalysen. En dobling av arbeidstiden får relativt liten innvirkning på de totale kostnadene for metoder som bruker patogeninaktiveringsmetoder.

Diskusjon

Mangel på dokumentasjon av høy metodologisk kvalitet hindrer oss i kunne trekke klare konklusjoner med hensyn til klinisk effekt og bivirkninger. Det er dog viktig å påpeke at selv om vi ikke kan konkludere ut i fra tilgjengelig forskning om eventuelle forskjeller betyr det ikke at det ikke *er* forskjeller mellom de ulike plasmatypene.

En økonomisk analyse kan omfatte mange forskjellige modeller for produksjon av plasma. Alternativer til dagens oppkjøp av Octaplas®, er å produsere ferdig plasma ved ett sentralt sykehus, de fire regionale helseforetakene (RHF) eller alle HFene. Et annet alternativ er å sette ut produksjonen til en ideell organisasjon eller et annet privat firma enn ved dagens alternativ. I foreliggende analyse har vi antatt at eierskapsmodellen med blodbankene inkludert i RHFene er uendret.

Selv om sentral produksjon ved ett sykehus gir lavest kostnader for patogeninaktivert plasma til transfusjon, er dette alternativet sårbart. Hvis en krisesituasjon oppstår, er det mer sårbart med ett produksjonssted sammenlignet med produksjon på ett sted innenfor ved hvert av de fire RHFene, eller på ett sted innenfor ved hvert HF.

I dag produserer blodbankene mer plasma enn det som trengs til fremstilling av plasma for transfusjon til pasienter. En viktig antagelse for vår analyse er at plasma som ikke benyttes til transfusjon, kan selges til markedspris.

Nasjonal selvforsyning av blodprodukter kan være en målsetting. Dette kan oppnås med alle vurderte alternativer for plasmaproduksjon, unntatt dagens oppkjøp av plasma fra utenlandsk produsent. Det skal imidlertid bemerkes at vi uansett ikke er selvforsynte med plasmaderiverte legemidler som for eksempel immunglobulinkonsentrat og albumin.

Konklusjon

Basert på det tilgjengelige datagrunnlaget er det ikke mulig å påvise noen forskjell i klinisk effekt mellom de ulike plasmaalternativene vi har vurdert.

Med hensyn til sikkerhet og bivirkninger er dokumentasjonsgrunnlaget både sparsomt og mangelfullt. Det virker det som om de aktuelle typer plasma generelt

sett er trygge produkter, og at plasma som er patogeninaktivert er tryggere enn ikke-patogenaktivert plasma. Det er muligens forskjeller mellom enkelte plasmatyper med hensyn til noen bivirkninger som for eksempel allergi.

Friskfrosset plasma og karanteneplasma gir lavest kostnader, egenprodusert plasma behandlet med patogeninaktiveringsteknologi legger seg i et mellomsjikt og kjøp av Octaplas® gir høyest kostnader.

Key messages (English)

Plasma transfusion is used to stop or prevent bleeding. Currently, all plasma used for transfusion at Norwegian hospitals (50,000 units per year) is the plasma product Octaplas®. Each unit (200 mL) contains a mix of plasmas from around 1,000 donors, and is treated chemically using solvent-detergent to eliminate virus, bacteria and parasites (pathogens). Several alternative plasma products are available on the market, and there are concerns about the costs of purchasing Octaplas® and whether these costs are too high compared with other plasma products. Alternatives to Octaplas® may be based on plasma from only one or several donors and/or other methods of eliminating pathogens (pathogeninactivation. This is the background for the commission by the “Bestillerforum RHF” to the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services to conduct a health technology assessment (HTA), which has compared the various alternatives for generation of plasma for transfusion purposes in terms of clinical effectiveness, safety and costs.

Main results are the following:

Clinical effectiveness

- According to available documentation, it is not possible to determine whether there are differences in terms of clinical effectiveness between the different plasma alternatives assessed.

Safety

- Based on registry data, it seems that the various types of plasma routinely used in various European countries are safe in terms of adverse events.
- Pathogen inactivated plasma appears to be the safest alternative.
- There might be some indications that certain methods of pathogen inactivation may lead to more allergies than others, but the evidence is both sparse and partly inadequate.

Costs

- Fresh frozen and quarantined plasma have the lowest costs among the alternatives evaluated.
- Pathogen-inactivated plasma produced in-house represents the middle level of costs while purchase of Octaplas® incurs the highest costs.
- An important assumption in our analysis is that plasma, which is not used for transfusion, can be sold at the market price.

Title:

Alternatives of plasma for transfusion to patients

Type of publication:

Health technology assessment

Health technology assessment (HTA) is a multidisciplinary process that summarizes information about the medical, social, economic and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, robust manner. Its aim is to inform the development of safe, effective health policies that are patient focused and that seek to achieve best value.

Doesn't answer everything:

NOKC does not provide any recommendations in terms of which method(s) should be used in the Norwegian health care services

Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC)

Updated:

June 2014

Peer review:

Helene Arentz-Hansen, Senior Researcher, NOKC
Arna Desser, Researcher, NOKC

Executive summary (English)

Background

Plasma transfusion is used for reestablishing normal hemostasis, i.e. to stop or prevent bleeding. In Norway, currently about 50,000 units of plasma are transfused per year, and the only product in use is Octaplas®. This product is a mix of plasmas (pooled) from approx. 1 000 donors and treated with solvent-detergent to potentially eliminate virus, bacteria and parasites (pathogens), and thus avoid transfusion-transmitted infections. There are concerns about the cost of purchasing Octaplas® compared with other plasma alternatives. Other methods of pathogen inactivation of plasma are available, and these can be performed in blood banks at Norwegian hospitals. This is the background for the commission from “Bestillerforum RHF” to the Norwegian Knowledge Centre to carry out a health technology assessment (HTA) comparing the various alternatives for generation of plasma for transfusion purposes with Octaplas® in terms of clinical effectiveness, safety and costs.

Method

Clinical effectiveness

To assess clinical effectiveness and safety we have followed the methods and work processes described in the handbook issued by the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC). June 2014 we searched for systematic reviews, but we did not find any of high enough quality we could communicate. Therefore, we performed a literature search for prospective controlled trials, that had compared Octaplas® or SD-plasma variants with the alternatives Intercept, Mirasol, Methylene blue, quarantine plasma, fresh frozen plasma and freeze-dried plasma. The search strategy was developed based on our predefined inclusion criteria, and the literature search was carried out in all relevant and available databases. For assessing the quality of the evidence we have used the GRADE tool.

Safety

We pursued various options for assessing safety. In addition to looking at adverse events reported in the studies included to assess clinical effectiveness, we repeated the search conducted to assess clinical effectiveness, but excluded any study design

filters. Moreover, we searched for data on adverse events related to plasma transfusions from registry data (hemovigilance reports).

Costs

After a search and review of existing literature on economic evaluations of plasma products, we performed an economic evaluation from a societal perspective. Because the results of the clinical-effectiveness analysis revealed no differences in effects, we conducted a cost analysis which compares seven plasma products. We included Octaplas®, Intercept, Mirasol, Methylene blue, quarantined plasma, fresh frozen plasma and freeze-dried plasma. Freeze-dried plasma was not examined in detail since this alternative entails very high investment- and production costs. Probabilities and costs for side effects are presented separately because of high uncertainty surrounding the probabilities for side effects and incomplete information about all of the alternatives under consideration. We analysed three production strategies for coverage of the demand for plasma for transfusion in Norway. The strategies include central production at one hospital, regional production at four regional health authorities (RHF) and production at 19 health authorities. The time perspective is three years. The first year is presented separately due to investment costs. In a sensitivity analysis we have doubled the work time to investigate its impact on costs.

Results

Clinical effectiveness

Searches in the literature resulted in the inclusion of seven prospective controlled trials, where six were RCTs and one a non-randomized controlled trial. The studies were published during the period 1997-2013 and included 553 patients in total with serious liver disease as well as patients that underwent liver transplantation or open heart surgery. Outcomes assessed in the included studies that were relevant to our HTA were fibrinogen levels in the blood, various parameters for measuring coagulation and bleeding.

Except for one small study (presented as an abstract only and without providing any effect estimates), none of the included studies showed any statistically significant differences after transfusion of methylene blue plasma (MB-FFP), quarantine plasma (Q-FFP) or regular (untreated) fresh frozen plasma (FFP) as compared with Octaplas® or SD-FFP variants. None of the studies could be combined in meta-analyses since different products were used in the different comparisons performed, and since most of the data were provided as median with interquartiles range (i.e. not as mean with standard deviation). The evidence ranged from very low to low quality.

Safety

None of the studies included for assessing clinical effectiveness recorded any adverse events among their participants. We could therefore not conclude anything from these studies with regard to safety issues. Further, we included four publications which were retrospective studies based on data from hemovigilance reports from France, Greece and Finland. However, the documentation was both sparse and insufficient. They reported no significant changes in numbers of adverse events between the different types of plasma, with the exception of quarantine plasma (Q-FFP) when compared to SD-FFP in one study, and regular FFP (not pathogen inactivated) when compared to Octaplas® in another study.

Twelve hemovigilance reports from France and Norway (2007 – 2012) were also included in our HTA, as an attempt to find any indication of incidence or possible trends or differences between the plasma products in terms of adverse events. In France, several different methods of pathogen inactivation have been used, and adverse events have been thoroughly recorded as they have a comprehensive and well-organized system for hemovigilance. According to all of the reports, the incidence of adverse events related to plasma transfusion is overall very low. Data are nevertheless not sufficient to indicate whether there are any variations between the different pathogen inactivation methods, with perhaps the exception of allergies which seem to occur more often with MB-FFP compared to SD-FFP and IA-FFP (Intercept that uses amotosalen for pathogen inactivation). However, it should be noted that other countries than France have been using MB-plasma for years in routine and have not reported an increased frequency of allergic reactions (personal communication Joakim Hagvik, MacoPharma).

In Norway, only Octaplas is used, and therefore we cannot compare with other methods of pathogen inactivation. The reports issued by the hemovigilance group at NOKC do however show that, in line with the included retrospective studies, the number of adverse events is very low, and that there were no recorded incidence of TRALI. We did not perform any statistical calculations or quality assessments of the documentation on safety, as the results are based on adverse events registry data, which additionally are very few and partly inadequate.

Costs

The plasma products can be grouped into three cost levels. Fresh frozen and quarantined plasma result in the lowest costs, plasma produced by pathogen inactivation technologies is in the middle range of costs and purchase of Octaplas® incurs the highest costs. Fresh frozen plasma results in the lowest costs among the included alternatives. Among the pathogen inactivation technologies, Intercept is the least-cost alternative. Central production at one hospital results in the lowest costs but the difference in cost between central and regional production is low after the first year. The cost for Octaplas® is constant across all three perspectives, since it is purchased

by the health authorities at a negotiated unit price. Accounting for double work time has relatively little impact on the total costs for the methods using pathogen inactivation technology.

Discussion

Lack of high quality evidence prevents us from drawing any clear-cut conclusions in terms of either clinical effectiveness or safety issues. Nevertheless, it should be pinpointed that even if we can not conclude whether there are any differences, it does not mean that there *are* no differences between the different types of plasmas.

An economic evaluation can include many different models regarding ownership and strategies for the production of plasma. As alternatives to today's practice of purchasing plasma, we have compared producing plasma at a single hospital, four RHF's or 19 HF's. Other alternatives are to outsource the production to a non-profit organisation or a private enterprise. In this analysis, we have assumed that the model with the blood banks included in the RHF's remains unchanged.

Although central production results in the lowest costs for pathogen inactivated plasma for transfusion, this alternative is vulnerable. In case of a crisis, having only one central production leaves us more vulnerable as compared to having a site of production in each of the four RHF's (at regional level) or at the HF (local) level.

Today Norway has a surplus of plasma. An important assumption in our analysis is that any plasma not used for transfusion can be sold at the market price.

National self-sufficiency for blood products might be a separate goal. With all the evaluated alternatives for plasma production, except today's purchase of plasma, this goal can be achieved. Of note, we are anyway self-sufficient when it comes to plasma-derived medicaments such as immunoglobulin concentrates and albumine.

Conclusion

According to available documentation, it is not possible to determine whether there are differences in terms of clinical effectiveness between the different plasma alternatives assessed.

With regard to safety issues, the documentation is both sparse and of inadequate. It seems that the various types of plasma overall are safe in terms of adverse events, and that pathogen-inactivated plasmas are safer than non-pathogen-inactivated plasmas. There might be some indications that certain methods of pathogen inactivation may lead to more allergies than others, but no conclusions can be drawn based on the insufficient evidence material.

Fresh frozen and quarantined plasma entail the lowest costs, plasma produced by pathogen inactivation technologies is on the middle cost level and purchase of Octaplas® incurs the highest costs.

Innhold

HOVEDFUNN	2
SAMMENDRAG	3
Bakgrunn	3
Metode	3
Resultat	4
Diskusjon	6
Konklusjon	6
KEY MESSAGES (ENGLISH)	8
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	9
Background	9
Method	9
Results	10
Discussion	12
Conclusion	12
INNHold	14
FORORD	16
PROBLEMSTILLING	17
FORKORTELSER OG DEFINISJONER	18
Forkortelser	18
Definisjoner	18
INNLEDNING	20
Plasmatransfusjon	20
Generell beskrivelse av plasmaproduktene	20
Plasmaprodukter og patogeninaktiveringsteknologier	21
Praksis i Norge	23
Praksis i andre land	25
METODE	27
Generelt om arbeidsformen og metodene	27
Klinisk effekt	28
Sikkerhet	31

Økonomisk analyse	31
RESULTAT	43
Klinisk effekt	43
Bivirkninger og sikkerhet	53
Helseøkonomiske resultater	60
DISKUSJON	78
KONKLUSJON	83
REFERANSER	84
VEDLEGG 1	89
Rundskriv fra Helsetilsynet	89
VEDLEGG 2	90
Søkestrategi	90
Søkehistorikk for klinisk effekt	92
Søkehistorikk for bivirkninger	97
VEDLEGG 3	105
Søkehistorikk for kostnader	105
VEDLEGG 4	117
Kvalitetsvurdering av systematiske oversikter	117
Kvalitetsvurdering av RCTer (RoB)	119
VEDLEGG 5	123
Evidenstabeller	123
Kvalitet på dokumentasjonen	135
Planlagte og pågående studier	138

Forord

Kunnskapssenteret fikk i oppdrag av Bestillerforum RHF, ved arbeidsgruppen for utredning av alternativer for plasmatransfusjon, å sammenligne de ulike alternativene for fremstilling av plasma for transfusjon. Bestillingen ble drøftet og avklart i møte mellom Sekretariatet i Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret den 29. april 2014. Dagen etter ble det avholdt et møte mellom medlemmene i faggruppen og prosjektgruppen ved Kunnskapssenteret for å avklare forskningsspørsmålene, inkludert å definere PICO (population, intervensjon, comparator, outcome) og bli enige om hvordan og hvilken informasjon vedrørende kostnader skulle innhentes.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Katrine B. Frønsdal, Kunnskapssenteret
- Maria Knoph Kvamme, Kunnskapssenteret
- Anna Stoinska-Schneider, Kunnskapssenteret
- Liv Giske, Kunnskapssenteret
- Gyri Hval Straumann, Kunnskapssenteret
- Øystein Flesland, Kunnskapssenteret
- Brynjar Fure, Kunnskapssenteret

I samarbeid med den eksterne faggruppen:

- Richard W. Olausson (Oslo universitetssykehus)
- Tor Hervig (Haukeland universitetssykehus)
- Ingvild Teigum (St. Olavs hospital)
- Anders Holtan (Oslo universitetssykehus)
- Christine Torsvik Steinsvåg (Sørlandet sykehus)
- Geir Hetland (Oslo universitetssykehus)

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Brynjar Fure
Forskningsleder

Katrine Frønsdal
Prosjektleder

Problemstilling

I Norge er det bare plasmaproduktet Octaplas® som er i bruk for transfusjon til pasienter. Dette plasmaproduktet er relativt kostbart, og RHFene stiller spørsmål ved gevinsten ved å bruke Octaplas® fremfor alternative plasmaproduktet.

Hver enhet (200 ml) Octaplas® inneholder plasma som er en blanding av plasma fra om lag 1 000 forskjellige blodgivere. Dette plasmaet er behandlet med solvent-detergent-metoden for å fjerne eventuelle patogener (såkalt patogeninaktivering), og dermed unngå smitteoverføring.

Alternativene til Octaplas® er bruk av:

- plasma fra én enkelt giver og som ikke er patogeninaktivert, det vil si friskfrosset plasma, karateneplasma og frysetørret plasma
- plasma blandet fra flere givere hvor solvent-detergent-metoden er benyttet for patogeninaktivering
- plasma fra én giver eller blandet fra flere givere hvor det er benyttet andre patogeninaktiveringsmetoder enn solvent-detergent-metoden

De ulike alternative metodene for patogeninaktivering kan utføres lokalt i hver blodbank, men dette vil kreve nytt utstyr og endring av arbeidsprosesser, som igjen vil få konsekvenser for ressursbruk. En eventuell omlegging til patogeninaktivering vil kunne medføre betydelig omlegging av produksjonsprosessene i blodbankene i Norge, og dette må vurderes i forhold til dagens praksis (det vil si innkjøp av ferdig patogeninaktivert pooleet plasma, Octaplas®).

Prosjektets spesifikke mål har vært å utarbeide en metodevurdering som:

- 1) oppsummerer tilgjengelig forskningsdokumentasjon som sammenligner de ulike alternativene for produksjon av plasma med den metoden som er dagens praksis i Norge, nemlig bruk av Octaplas®, med hensyn til klinisk effekt, sikkerhet, og kostnader.
- 2) diskuterer organisatoriske og etiske og juridiske konsekvenser ved å endre dagens praksis.
- 3) gir en oversikt over eventuelle pågående studier som sammenligner de ulike alternativene med Octaplas®.

Forkortelser og definisjoner

Forkortelser

APTT	Aktivert partiell tromboplastintid
FFP	Fresh frozen plasma (friskfrosset plasma)
FNHTR	Febrile non-hemolytic transfusion reaction
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HF	Helseforetak
HINAS	Helseforetakenes Innkjøpsservice
HTA	Health Technology Assessment
IA	Intercept amotosalen
KI	Konfidenintervall
MB	Metylenblått
NOKC	Norwegian Knowledge Centre for the Health Services
PICO	Population Intervensjon Comparator Outcome
PT	Protrombintid
Q	Quarantine, karatene
QALY	Quality adjusted life year
RCT	Randomized controlled trial
RHF	Regionalt helseforetak
RoB	Risk of bias
RR	Relativ risiko (risk ratio)
SD	Solvent-detergent
TRALI	Transfusion related acute lung injury
TTI	Transfusion transmitted infections (transfusjonsoverført infeksjon)

Definisjoner

Helplasma / plasma	Den flytende del av blodet, som blodcellene er suspendert i. Plasma kan atskilles fra blodcellene i en blodtapping til terapeutisk bruk som friskfrosset plasma eller til viderebehandling. Det kan anvendes til å framstille legemidler av eller til lagringsmedium for trombocytter. Det kan også anvendes til resuspensjon av erythrocytter til utskiftningstransfusjon eller perinatal transfusjon.
Friskfrosset plasma (FFP)	Plasma fra en blodtapping eller plasma tappet ved aferese (en metode til å tappe en eller flere blodkomponenter ved maskinell behandling av blod, mens de øvrige blodkomponenter gis tilbake til blodgiver under eller ved avslutningen av prosessen), som videre fryses ned og lagres innen 8 timer etter tappingen.

Intercept (IA-FFP)	Intercept plasma system er en patogeninaktiveringsteknologi for behandling av plasma som baserer seg på fotokjemiske prosesser. En kombinasjon av amotosalen (S-59) og ultrafiolett stråling (UVA) brukes til patogeninaktivering. Vi bruker forkortelsen IA-FFP i rapporten for plasma behandlet med Intercept plasma system ettersom det er betegnelsen som benyttes i litteraturen.
Karanteneplasma (Q-FFP)	Karantene defineres som «fysisk isolasjon av blodkomponenter eller innkommet materiale/reagenser over et variabelt tidsrom i påvente av godkjenning, frigivelse eller avvisning av blodkomponentene eller de innkomne materialene/reagensene». Med andre ord er karanteneplasma FFP som er i karantene til samme blodgiver har kommet tilbake til blodbanken og har blitt testet på nytt for de samme smittetestene minimum seks måneder etter at plasmaet ble tappet. Vi bruker forkortelsen Q-FFP om karateneplasma ettersom det er oftest benyttet som forkortelse i litteraturen.
Metylenblått (MB-FFP)	«Theraflex Metylen Blue», videre kalt for metylenblått eller MB, er en patogeninaktiveringsteknologi for behandling av plasma som baserer seg på fotokjemiske prosesser. Vi bruker forkortelsen MB-FFP om metylenblått-behandlet plasma ettersom det er oftest benyttet som forkortelse i litteraturen. MB-FFP er altså FFP som er tint og deretter behandlet med metylenblått.
Mirasol	Mirasol systemet er en patogeninaktiveringsteknologi for behandling av plasma som baserer seg på fotokjemiske prosesser og bruker kombinasjonen av riboflavin og UVA lys.
Octaplas®	Produktet er et humant koagulasjonsaktivt plasma, som er solvent-detergent (SD) – patogeninaktivert. Octaplas® er klassifisert som legemiddel i Norge og finnes som infusjonsvæske for blodtype A, B, AB og O. Octaplas blir produsert etter pooling (blanding) av ca. 1 000 plasmadonasjoner for en ladning (batch) på 380 liter friskfrosset plasma.
SD-plasma (SD-FFP)	Plasma fra flere givere og patogeninaktivert med solvent–detergent løsning (metode brukt for Octaplas®).
Frysetørret plasma	Frysetørret plasma er avledet fra dehydratisert flytende plasma fra enkelt-donasjon karanteneplasma (11) eller patogeninaktivert (amotosalen og UVA) plasma fra flere donasjoner (12). Preparatet består av plasmapulver og steril væske til oppløsning. Frysetørret plasma kan lagres ved temperaturer mellom 2 og 25°C. Holdbarheten er mellom 15 måneder (11) og 2 år (12). Plasmaet kan klargjøres til transfusjon innen få minutter (< 6 minutter), og brukes på samme indikasjoner som terapeutisk frosset plasma (FFP). Etter oppløsning bør det brukes med en gang eller innen 6 timer (11).

Innledning

Plasmatransfusjon

Hovedindikasjoner

Plasmatransfusjon benyttes for å gjenopprette normal hemostase, det vil si stoppe eller forhindre blødninger. Det brukes for å korrigere koagulasjonsdefekter, og er derfor en støtteterapi for en rekke alvorlige tilstander, men også kirurgiske tilstander med omfattende og alvorlig blødningsrisiko.

Sikkerhetsaspekter

Plasmatransfusjon kan gi allergiske reaksjoner. Disse kan være milde (for eksempel utslett, kløe og rødme) eller alvorlige (for eksempel anafylaksi eller allergisk sjokk). Feber forekommer også. I forbindelse med plasmatransfusjon, snakker vi om såkalte febrile ikke-hemolytiske transfusjonsreaksjoner eller FNHTR (febrile non-hemolytic transfusion reactions), som kan være mer eller mindre alvorlige.

TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury) er en komplikasjon i form av akutt lungeødem som kan oppstå innen 4-6 timer etter en plasmatransfusjon. Risikoen for TRALI kan reduseres betydelig ved bruk av plasma utelukkende fra menn eller kvinner (som ikke har vært gravide), og som selv tidligere ikke har fått noen transfusjon. Hvis plasmaet kommer fra mange givere (poolet) reduseres sjansen for TRALI ved at man oppnår en fortykningseffekt av TRALI-triggende faktorer som eventuelt skulle komme fra enkelte givere.

Overføring av smitte via plasmatransfusjon kan også forekomme, såkalte TTI (transfusion transmitted infections). Nedfrysning av plasma inaktiverer bakterier, slik at risiko for bakteriell kontaminasjon og vekst med frigjørelse av endotoksiner er betraktet som lik null. Det er dog en viss risiko for overføring av virale infeksjoner eller infeksjon grunnet ukjent eller utestet patogen kan overføres, men også her regnes risikoen som minimal.

Generell beskrivelse av plasmaproduktene

Vi bruker her begrepene helplasma og plasma synonymt, og baserer oss på definisjonen av plasma fra den norske blodforskriften: «Den flytende del av blodet, som

blodcellene er suspendert i. Plasma kan atskilles fra blodcellene i en blodtapping til terapeutisk bruk som friskfrosset plasma eller til viderebehandling. Det kan anvendes til å framstille legemidler av eller til lagringsmedium for trombocytter (blodplater). Det kan også anvendes til resuspensjon av erytrocytter (røde blodlegemer) til utskiftningstransfusjon eller perinatal transfusjon» (3).

Plasma til transfusjon kan fremstilles på ulike måter, enten via plasmapool eller fra enkeltgiverplasma, og det finnes flere metoder for å redusere faren for overføring av patogener («patogen reduksjon»), som kan utføres lokalt på norske sykehus. De viktigste metodene er SD (solvent-detergent), Intercept (som bruker amotosalen, psoralen, S-59), Mirasol (som bruker riboflavin, VitB2) og metylenblått (MB-plasma). Dessuten kan karateneplasma (Q-FFP), friskfrosset plasma (FFP) og frysetørret plasma brukes. De forskjellige fremstillingsmetodene påvirker innholdet i plasmaet, kan gi ulik virkningsprofil, samt ulik forekomst av bivirkninger. Produksjonskostnadene er også forskjellige, og produktene er ulikt regulert da de faller inn under forskjellige deler av lovverket.

Transfusjonstjenesten reguleres av den norske blodforskriften (3). Videre finnes en veileder for transfusjonstjenesten i Norge. Den seneste versjonen trådte i kraft 1. september 2014. I følge den kan to typer plasma brukes til transfusjon til pasienter: den ene er virusinaktivert batchprosessert plasma og den andre er enkeltdonor plasma som er separat patogeninaktivert (4). Innen veilederen trådte i kraft, ble det bestemt i samråd med faggruppen hvilke alternativer som skulle inkluderes i foreliggende metodevurdering. Derfor er patogeninaktivert minipoolet plasma, friskfrosset og karateneplasma tatt med her.

Plasmaprodukter og patogeninaktiveringsteknologier

Octaplas®

Octaplas® er klassifisert som legemiddel i Norge og finnes som infusjonsvæske for blodtype A, B, AB og O. Produktet er et humant koagulasjonsaktivt plasma, som er solvent-detergent (SD) -virusinaktivert (5). Octaplas® ble utviklet i et samarbeid mellom Octapharma, Lachen i Sveits og «New York Blood Centre» på slutten av 1980-tallet og begynnelsen av 1990-tallet. Målet var å utvikle et produkt som kunne hindre smitte av hepatitt B virus (HBV), hepatitt C virus (HCV) og Human Immunodeficiency Virus (HIV). Det var også økende interesse for et cellefritt og standardisert plasma som potensielt kunne redusere antall uønskede hendelser og forenkle overvåking og monitorering. Octapharma produserer Octaplas® i Wien og Stockholm og har i tillegg lisensavtaler med produsenter i tre andre land. Octaplas blir produsert etter pooling av ca. 1 000 plasmadonasjoner for en batch på 380 eller 760 liter friskfrosset plasma fra samme blodgruppe. En fosfatbuffer stabiliserer pH-nivået, og plasmaet gjennomgår deretter en filtrering for å eliminere celler og uønskede substanser. Etterpå tilsettes en blanding av SD-reagens bestående av 1%

tri-*n*-butyl-phosphate (TNBP) og 1 % oktoksynol og blandingen holdes i bevegelse i 1-1,5 time. TNBP og oktoksynol fjernes deretter, væsken pH-justeres til 7,0-7,3 og filtreres igjen. Det sterile plasmaproduktet tappes på polyvinylkloirid (PVC) poser à 200 ml og fryses ned til $\leq -30^{\circ}\text{C}$. Hver batch på 380 liter gir ca. 1 750 poser à 200 ml og batcher på 760 liter gir ca. 3 500 poser (6). Hver batch Octaplas blir testet med et kvalitetskontroll system. Etter opptining skal den ferdige oppløsningen brukes innen 8 timer hvis den oppbevares i kjøleskap ved 4°C , og innen 4 timer hvis den oppbevares i romtemperatur (høyst 25°C) (5).

Metylenblått

Metylenblått kan brukes for å patogeninaktivere plasma. Kombinasjonen av metylenblått og synlig lys er aktivt mot et bredt spekter av virus, bakterier og parasitter. Gjenværende røde blodlegemer og leukocytter blir fjernet i filtreringsprosessen. Systemet består av belsningsapparatet, det aktive stoffet og prosedyren for inaktivering. Metylenblått er egnet for behandling av enkelthenheter helblodplasma og aferese-plasma. Produsenten anbefaler bruk av plasma fra mannlige givere (7). Dette er i tråd med kravet i veilederen om at kun plasma fra ikke-transfunderte menn kan brukes til enkeldonor plasmaenheter (4). Metylenblått brukt for å patogeninaktivere plasma er et klasse III CE-merket medisinsk utstyr (7). Ingen maksimal lagringstid i kjøleskap er oppgitt av produsenten annet enn at lokale og nasjonale retningslinjer må følges relatert til oppbevaring av plasma (personlig kommunikasjon med Joakim Hagvik, Macopharma).

Intercept

Intercept plasma system er en patogeninaktiveringsteknologi for behandling av plasma som baserer seg på fotokjemiske prosesser. En kombinasjon av amotosalen (S-59) og ultrafiolett (UVA) lys inaktiverer et bredt spekter av virus, bakterier, parasitter, samt leukocytter i plasma. Intercept-systemet består av belsningsapparatet, det aktive stoffet (amotosalen) og prosedyren for inaktivering. Intercept plasma system er egnet for behandling av helblodplasma og aferese-plasma. For fotokjemisk behandling av helblodplasma med Intercept samler man plasma fra tre til 10 individuelle plasmaenheter fra ulike givere (mini-pool). Produsenten opplyser at det optimale poolvolumet er fem enheter à ca. 270 ml for å få seks like enheter à 200 ml ferdig plasma. Man kan også behandle enkeldonor plasma fra aferese. Intercept-systemet for plasma er et klasse III CE-merket medisinsk utstyr (8). Produsenten anbefaler bruk av plasma fra mannlige givere (personlig kommunikasjon med Cerus Europe B.V.). I Sverige er det gjort en studie der man undersøkte egenskaper ved Interceptbehandlet plasma som ble oppbevart i kjøleskap opp til 14 dager.

Mirasol

Mirasol-systemet er en tredje patogeninaktiveringsteknologi for behandling av plasma som baserer seg på fotokjemiske prosesser. Kombinasjonen av riboflavin og UVA-lys er aktiv mot et bredt spekter av virus, bakterier og parasitter, i tillegg at det

inaktiverer leukocytter i plasma. Systemet består av belysningsapparatet, det aktive stoffet (riboflavin) og prosedyren for inaktivering. Mirasol er egnet for behandling av enkle enheter helblodplasma og aferese plasma. Produsenten anbefaler bruk av plasma fra mannlige givere. Mirasol systemet for plasma er et CE-merket medisinsk utstyr (10). Mirasol-behandlet plasma bør brukes innen seks timer etter tapping eller tining. Dette er anbefalingen fra produsenten men de sier i tillegg at kunder kan prøve ut en eventuell lengre holdbarhet for oppbevaring i kjøleskap (personlig kommunikasjon, Henrik Løwenstein, TerumoBCT).

Friskfrosset plasma

I blodforskriften defineres friskfrosset plasma som «plasma fra en blodtapping eller plasma tappet ved aferese (en metode til å tappe en eller flere blodkomponenter ved maskinell behandling av blod, mens de øvrige blodkomponenter gis tilbake til blodgiver under eller ved avslutningen av prosessen), frosset og lagret innen 8 timer etter tappingen» (3).

Karanteneplasma

Plasma kan gjennomgå karantene og kalles da karanteneplasma. Karantene defineres som «fysisk isolasjon av blodkomponenter eller innkommet materiale/reagenser over et variabelt tidsrom i påvente av godkjenning, frigivelse eller avvisning av blodkomponentene eller de innkomne materialene/reagensene»(3). Med andre ord er karanteneplasma friskfrosset plasma som er i karantene til samme blodgiver har kommet tilbake til blodbanken og har blitt testet på nytt for de samme smittetestene minimum seks måneder etter at plasmaet ble tappet.

Frysetørret plasma

Frysetørret plasma er dehydratisert flytende plasma fra enkeldonasjon karanteneplasma (11) eller patogeninaktivert (amotosalen og UVA) plasma fra flere donasjoner (12). Preparatet består av plasmapulver og steril væske til oppløsning. Frysetørret plasma kan lagres ved temperaturer mellom 2 og 25°C. Holdbarheten er mellom 15 måneder (11) og 2 år (12). Plasmaet kan klargjøres til transfusjon innen få minutter (< 6 minutter), og brukes på samme indikasjoner som terapeutisk frosset plasma (FFP). Etter oppløsning bør det brukes med en gang eller innen 6 timer (11).

Praksis i Norge

Historikk

Albumin var det første blodproduktet som i praksis var patogeninaktivert. Med HIV-epidemien ble det utviklet slike metoder for koagulasjonsfaktorer og Norge tok disse i bruk. Da virusinaktivering av plasma for transfusjon ble mulig i 1992 bestemte Helseilsynet at Norge skulle gå over til å transfundere slikt plasma (Octaplas®, SD-plasma), som vist i Vedlegg 1, og fra 1993 har Octaplas vært det eneste plasmaet

brukt til transfusjon i Norge. Etter hvert kom det også patogenreduksjonsmetoder for blodplatekonsentrater og disse ble testet i Norge. To blodbanker har valgt å bruke en av disse metodene rutinemessig. En ekspertgruppe nedsatt av Transfusjonstjenestens kvalitetsråd i Helsedirektoratet fant imidlertid ikke at Norge burde innføre krav om patogenreduksjon av platekonsentrater siden kostnadene var høye og det kunne stilles spørsmål ved kvaliteten på platene etter patogenreduksjonen.

Dagens praksis

Norske blodbanker og sykehus produserte ca. 51 124 liter ubehandlet plasma i 2013. Tallet er estimert basert på plasma levert til Baxter (seks første måneder) og plasma levert til Octapharma (fem siste måneder) og en estimering av produksjonen i juli (Helseforetakenes Innkjøpsservice (HINAS) og Octapharma). Baxter og Octapharma lager plasmaprodukter av den leverte plasmaen og kan selge dem videre. Frem til 1. juli 2009 gjaldt en avtale mellom RHFene og Octapharma (administrert av HINAS) om levering av norsk plasma til fraksjonering. Etter det begynte man å selge plasma til Baxter, i henhold til en avtale som varte frem til og med juni 2013. Fra 1.7.2013 gjelder en avtale med Octapharma. Avtalene inngås mellom hvert RHF og plasmafraksjoneringspartner. HINAS administrerer avtalen på vegne av RHFene. Avtalen om salg av plasma fra norske blodbanker er knyttet opp mot avtale om kjøp av plasmaderiverte legemidler (intravenøst gammaglobulin, albumin og protrombinkompleks) til helseforetakene. Den totale mengden plasma som ble levert fra norske sykehus og blodbanker, ca. 51 124 liter i 2013, ble solgt til Octapharma. Den eksakte salgsprisen for RHFene for plasma til fraksjonering kan ikke oppgis da det er forretningshemmeligheter og dermed konfidensielt. I denne rapporten bruker vi derfor et intervall mellom kr 700 – 800 per liter, som illustrerer dagens markedspris (13, 14). Salg av plasma til Octapharma gir en inntekt til norske regionale helseforetak (RHF) på mellom ca. kr 35 800 000 og 40 900 000 per år. Fordelingen av plasma levert til fraksjonering vises i Tabell 1.

Tabell 1. Plasma levert til fraksjonering, etter Statistikk for 2012. Blodtransfusjonstjenesten i Norge

Plasma levert til fraksjonering / helse region	Region Sør-øst	Region Vest	Region Midt-Norge	Region Nord	Norge totalt 2013
Antall enheter*	111 082	15 232	21 784	20 669	168 767
Antall kilo	36 637	9 092	7 414	5 642	52 785

*Enheter på gjennomsnittlig 270 ml

I Norge i dag brukes bare poolt plasma (det vil si plasma fra flere givere) til plasma-transfusjon, nemlig Octaplas® produsert av Octapharma. SD-plasma har vært standardpreparat i Norge siden 1993 (se Vedlegg 1). Totalt forbruk av Octaplas har vært svakt økende de siste årene, og i 2012 var forbruket 49 738 enheter à 200 ml (9 948 liter) (15). Ved denne rapportens publisering har «Statistikk for 2013», Blodtransfusjonstjenesten i Norge blitt publisert (16). Vi bruker tall fra «Statistikk for 2012», fordi det er på basis av fordelingen i 2012 vi har beregnet fordelingen av plasmaforbruk og fått produksjonspriser fra produsentene av inaktiveringsutstyr.

Forbruket av plasma var dog stabilt mellom 2012 og 2013 med en variasjon mellom 0,94 % til 1,1 % fra 2012 til 2013 mellom de forskjellige RHFene (15, 16). Pris per enhet (200 ml) Octaplas i vår analyse er maksimal utsalgspris fra apotek, eksklusive MVA, kr 620 for blodtype O, A og B (5). Den reelle prisen som er fremforhandlet mellom HINAS og Octapharma er noe lavere. Kjøp av Octaplas® koster norske helseforetak ca. kr 31 000 000 per år.

Praksis i andre land

Det er ulik praksis fra land til land, også i Norden.

Finland

Frem til 2006 var det friskfrosset plasma (FFP), altså ikke-patogenaktivert plasma, som ble brukt i Finland, men siden 2007 er det utelukkende Octaplas® som benyttes for plasmatransfusjon (www.veripalvelu.fi).

Sverige

I Sverige transfunderes rundt 85.000 plasmaenheter årlig. Hovedsakelig benyttes FFP, men Octaplas® er også noe brukt (www.hemovigilans.se og www.lakemedelsverket.se).

Danmark

I Danmark transfunderes rundt 60.000 plasmaenheter årlig. I følge informasjon fra Sundhedstyrelsens nettsider er det FFP som benyttes (www.sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/blod-og-vaev).

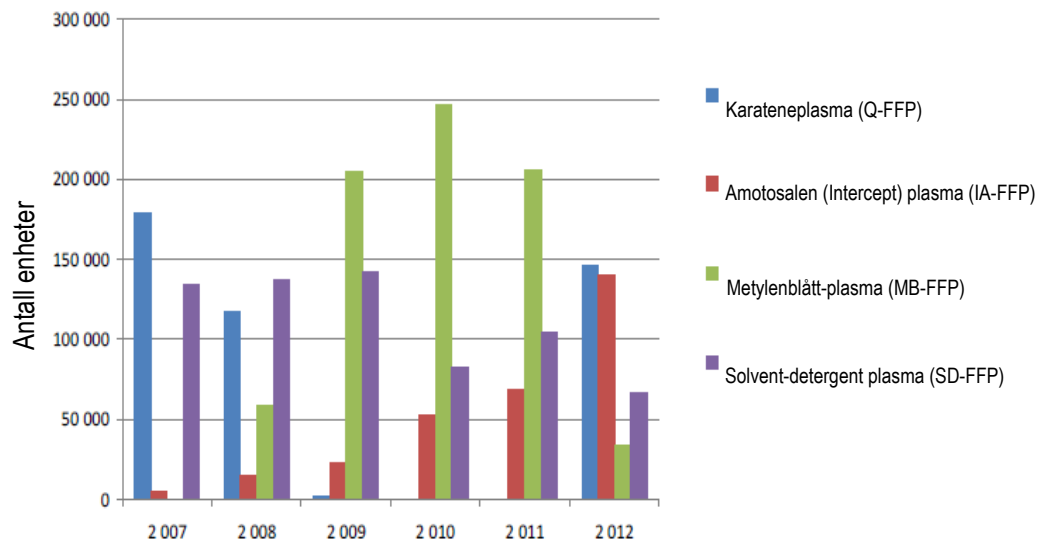
England

I England transfunderes cirka 400 000 plasmaenheter årlig (www.shotuk.org). I 2013 var fordelingen mellom de ulike plasmatypene som var transfundert følgende: 67% FFP, 20% solvent-detergent behandlet FFP (SD-FFP), 3% metylen-behandlet FFP og 10% frysettørret plasma.

Frankrike

I Frankrike transfunderes omtrent 380 000 plasmaenheter årlig (www.anism.sante.fr/Produits-de-sante/Produits-sanguins-labiles). Tre ulike patogenaktivertingmetoder av plasma brukes: solvent-detergent (SD), Intercept (IA) og metylenblått (MB), i tillegg til karateneplasma (Q). Men fordelingen mellom de ulike typene plasma har variert fra år til år. I tillegg er det regionale forskjeller. Figur 1 under viser antall plasmaenheter av de ulike typene som har vært transfundert i perioden 2007 til 2012.

Mesteparten av plasmaet som er transfundert er patogeninaktivert siden 2008, men Mirasol er ikke blant de typene som er brukt. Karateneplasma ble ikke benyttet i 2009, 2010 og 2011, men står for en tredjedel av plasmatransfusjonene i 2012. Dette skyldes trolig at metylenblått ikke skulle brukes mer fra mars 2012 grunnet mistanke om kobling mellom økt antall allergier og bruk av Metylenblått for patogeninaktivering.



Figur 1. Antall plasmaenheter transfundert i Frankrike 2007 - 2012 (44)

Nederland

Sanquin er organisasjonen som håndterer alle blodprodukter i Nederland (www.sanquin.nl). Fra og med 2015 vil Sanquin kun bruke Omniplasma (Octaplas plus) istedenfor Q-FFP, som har vært brukt hittil (personlig kommunikasjon, Anders Holtan OUS).

Metode

Generelt om arbeidsformen og metodene

Vi har utarbeidet en metodevurdering som inneholder kapitler om klinisk effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av eller innføring av ulike alternativer for plasma for transfusjon til pasienter. Som beskrevet i prosjektplanen inneholder ikke metodevurderingen egne kapitler om konsekvenser for organisering og etiske aspekter. Disse beskrives der hvor det er relevant i resultat-delen av metodevurderingen, samt i diskusjonen. Vi har med andre ord ikke utført noen egne søk for å vurdere disse aspektene, men forholdt oss til innspill fra faggruppen.

I metodevurderingen har vi har vurdert dagens praksis i Norge, nemlig bruk av Octaplas® (som benytter SD-metoden for patogeninaktivering), opp mot de alternative plasmaproduktene behandlet med Intercept-, Mirasol-, Metylenblått-teknologi, samt karanteneplasma, friskfrosset plasma og frysetørret plasma.

For vurdering av klinisk effekt og sikkerhet har vi fulgt metodene og arbeidsformen som er beskrevet i Kunnskapssenterets håndbok ”Slik oppsummerer vi forskning”(17). I Kunnskapssenterets arbeid med å oppsummere effekt og sikkerhet av tiltak bygger vi videre på andres systematiske oversikter, der det er mulig. Dersom det ikke foreligger systematiske oversikter som besvarer effektspørsmålene eller om kvaliteten på oversikten(e) ikke er tilfredsstillende, søker vi etter primærlitteratur.

For vurdering av kostnader har vi gjort en samfunnsøkonomisk analyse der vi har sammenlignet de aktuelle syv plasmaproduktene. Imidlertid er det viktig å notere seg at ifølge veileder for transfusjonstjenesten i Norge fra 2014, er det kun tillatt med virusinaktivert batchprosessert plasma og enkeldonor plasmaenheter som er separat patogenreduert (4). Det innebærer at friskfrosset og karanteneplasma ikke er tillatt, og heller ikke pooleet donorplasma fra 3 til 10 giver også kalt «minipools» som er et alternativ ved IA-FFP metoden. Vi har allikevel inkludert disse i våre analyser, da det var et ønske fra faggruppen. I denne analysen har vi vurdert tre produksjonsstrategier sammenlignet med dagens oppkjøp av plasma: 1) sentral produksjon på ett sykehus, 2) regional produksjon ved de fire regionale helseforetakene og 3) produksjon på helseforetaksnivå (19 stk.).

For vurdering av organisatoriske konsekvenser er disse omtalt i resultatkapittelet i relasjon til kostnader der hvor det er aktuelt og i diskusjonen. Etske og juridiske konsekvenser ble bestemt at skulle drøftes i diskusjonen dersom det ble funnet spesielle forhold vurdert viktig for beslutningstaking (dette var ikke presisert i prosjektplanen). Etske eller juridiske konsekvenser er ikke omhandlet i rapporten.

Klinisk effekt

Litteratursøk

I juni 2014 søkte vi etter systematiske oversikter, men fant ikke noen av tilfredstillende kvalitet vi kunne formidle. Vi søkte derfor etter prospektive kontrollerte studier og inkluderte studiene som hadde vurdert bruk av Octaplas® eller andre varianter av SD-behandlet plasma opp mot de alternative plasmaproduktene Intercept, Mirasol, Metylenblått, karateneplasma, friskfrosset plasma og frysetørret plasma.

Søkestrategi var tilpasset den enkelte database og utarbeidet av forskningsbibliotekar (GHS) i samarbeid med prosjektgruppen og faggruppen (se Vedlegg 2). I juni 2014 søkte vi etter systematiske oversikter og enkeltstudier i følgende databaser:

- Cochrane Database of Systematic Reviews
- CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials Register)
- CRD Centre for Reviews and Dissemination (DARE, HTA)
- Medline (Ovid)
- Embase (Ovid)
- Web of Knowledge

Inklusjonskriterier

Populasjon: pasienter med behov for plasmatransfusjon

Intervensjon: plasmaprodukter fremstilt ved bruk av følgende patogenreduksjon eller inaktivering, annen behandling og/eller oppbevaring:

- Intercept (IA-FFP)
- Mirasol
- Metylenblått (MB-FFP)
- Karateneplasma (Q-FFP)
- Friskfrosset plasma (FFP)
- Frysetørret plasma

Sammenligning: Octaplas® eller solvent-detergent (SD) patogeninaktivering

Utfallsmål:

For klinisk effekt:

- Fibrinogeninnhold i blod
- Stopp av blødning, blodtap, dvs. hemostase eller hemostatisk effekt

For sikkerhet/bivirkninger:

- Død og overlevelse
- TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury)*
- Allergiske reaksjoner
- TTI (Transfusion Transmitted Infections)**
- Antibiotikabruk
- Rødme (“flushing”)
- Feber
- Anafylaktisk reaksjon
- Lavt blodtrykk
- Kløe
- Pustevansker
- Behov for premedikasjon
- Liggetid, forsinkelse i behandling, operasjonstid

*TRALI: transfusjonsrelatert akutt lungeskade er definert som akutt lungeskade som skjer innen seks timer etter transfusjon og ikke er forklart av andre risikofaktorer for lungeskade. Den eksakte mekanismen er ikke kjent men kan ha sammenheng visse faktorer i blodet som antistoff og biologiske responsmodifiserende midler. I tillegg kan risikofaktorer i en pasientens sykdom predisponere for tilstanden (18). Utredning bør skje ved et samarbeid mellom behandlende lege og blodbanken ev. transfusjonsenheten (4). Behandlingen er organstøttende, i de fleste (70 - 90%) tilfeller med respiratorbehandling. Den TRALI-relaterte dødeligheten er mellom 5 og 10% og generelt høyest blant kritisk syke og kirurgiske pasienter (18).

**TTI (transfusion transmitted infections): hepatitt B, hepatitt C og HIV (human immunodeficiency virus)

Studiedesign: systematiske oversikter. Dersom systematisk(e) oversikt(er) ikke var tilgjengelig(e) eller av lav kvalitet eller ikke dekkende nok, inkluderte vi kontrollerte studier, dvs. randomiserte kontrollerte studier (RCT), kvasi-randomiserte studier, prospektive kontrollerte kohortstudier og kasus-kontrollstudier.

Språk: Skandinaviske språk, engelsk, fransk, tysk og spansk

Eksklusjonskriterier

Laboratorie (*in vitro*) - og dyrestudier

Andre språk enn skandinavisk, engelsk, fransk, tysk eller spansk

Utvelgelse og vurdering av litteratur fra søkene

Litteraturutvelgelse

To prosjektmedarbeidere (KF og LG), uavhengig av hverandre, vurderte tittel og sammendrag på identifiserte referanser opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Relevante og mulig relevante publikasjoner ble bestilt inn i fulltekst. Vi leste disse mulig relevante artiklene, og vurderte dem i forhold til inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Vi fylte ut et inklusjonsskjema for hver publikasjon. Videre kvalitets-

vurdering av eventuelle systematiske oversikter, og vurdering av risiko for systematiske skjevheter (RoB) for primærstudier ble utført av to medarbeidere uavhengig av hverandre ved bruk av Kunnskapssenterets sjekklister (17). Uenighet om inklusjon, eksklusjon og/eller kvalitetsvurderingene ble løst ved diskusjon og eventuell ny gjennomlesning av publikasjonene.

Dataauthenting

Vi benyttet oss av datauttrekksskjema og tok ut data om publikasjonen(e)s formål, førsteforfatter, publikasjonsår, studiedesign, deltakere, tiltak, sammenlignende tiltak, utfall og resultater. To medarbeidere samarbeidet med å ekstrahere og dobbeltsjekke hverandres uthentede data.

Sammenstilling og gradering

Vi vurderte om det kunne være aktuelt å slå sammen resultatene fra noen av studiene. Vi sammenstilte og oppsummerte resultatene både i form av tekst og i tabeller der dette var relevant. Når hensiktsmessig, presenterte vi resultatene som «forest plots» ved hjelp av programvaren Review Manager 5.0 (RevMan 5). Vi brukte relativ risiko (RR) som effektestimater for dikotome utfallsmål og standardisert eller vektet gjennomsnittsdifferanse (SMD/WMD) som effektestimater for kontinuerlige utfallsmål. Vi rapporterte konfidensintervall (KI) for effektestimaterne.

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

For å vurdere hvilken tillit vi hadde til resultatene, benyttet vi oss av verk-tøyet GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (17). Denne metoden hjelper oss til å vurdere hvilken grad av tillit vi har til den oppsummerte dokumentasjonen (se Tabell 2 under). Vurderingen gjøres for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. GRADE inkluderer en vurdering av studiekvalitet/risiko for skjevhet («risk of bias»), samsvar (konsistens) av resultater mellom studier, sammenliknbarhet og generaliserbarhet (overførbarhet: hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor presise resultatestimatene er, og om det er risiko for publiseringskjevheter. GRADE tar også hensyn til om det er sterke sammenhenger mellom intervensjon og utfall, om det er stor/svært stor dose-responseeffekt, eller om andre parametre (confounders eller tredjevariabelsfeil) ville ha redusert effekten.

Tabell 2. GRADE-kategorier for betydning av påliteligheten til effektestimater

Kvalitetsvurdering	Betydning
Høy	Vi har stor tillit til at effektestimateret ligger nær den sanne effekten.
Moderat	Vi har moderat tillit til effektestimateret: effektestimateret ligger sannsynlig nær den sanne effekten.
Lav	Vi har begrenset tillit til effektestimateret: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimateret.
Svært lav	Vi har svært liten tillit til effektestimateret: det er sannsynlig at den sanne effekten er betydelig forskjellig fra effektestimateret.

Sikkerhet

Vi brukte en noe annen tilnærming for finne rapporter om bivirkninger og sikkerhetsaspekter enn for kliniske effekter. I tillegg til å hente ut data om bivirkninger og sikkerhetsaspekter fra studier som omhandlet kliniske effekter, gjentok vi søket som beskrevet over, men denne gangen uten å legge inn begrensninger for studiedesign. Vi fant meget begrenset med dokumentasjon, og valgte derfor også å se på nasjonale hemovigilans-rapporter. I disse informers det årlig om bruk av ulike blodprodukter og uønskede hendelser som følge av bruk av de ulike produktene. Slik informasjon kan gi en indikasjon på forekomst av eventuelle bivirkningene som følge av transfusjon. I tillegg til å inkludere data om uønskede hendelser fra de norske hemovigilans-rapportene, så vi på de nasjonale hemovigilans-rapportene fra Frankrike, da disse er regnet blant de mest grundige og omfattende i europeisk sammenheng.

Økonomisk analyse

Litteratursøk om økonomiske evalueringer

Forskningsbibliotekar Gyri Hval Straumann utarbeidet og utførte søk i følgende databaser:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- The Cochrane Database of Systematic Reviews
- Embase
- MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present
- Web of Knowledge

Det ble søkt etter alle typer kostnadsstudier. Søket ble avsluttet juni 2014, med forskningsbibliotekar Marit Johansen som fagfelle. Fullstendig oversikt over søkene finnes i Vedlegg 3. To prosjektmedarbeidere (MKK og ASS) gikk gjennom abstrakter og titler uavhengig av hverandre, samt selekterte studiene i fulltekst. Uenigheter rundt hvilke studier som skulle inkluderes ble diskutert og løst mellom de to medarbeiderne.

Metode og økonomisk analyse

Type analyse

I tillegg til litteratursøket og gjennomgang av eksisterende litteratur, har vi gjort en samfunnsøkonomisk analyse der vi har sammenlignet de syv plasmaproduktene Octaplas®, plasma behandlet med Intercept-, Mirasol-, metylenblått-teknologi, karanteneplasma, friskfrosset plasma og frysetørret plasma. Den metoden vi har benyttet kan overordnet klassifiseres som kostnadsvirkningsanalyse. I en kostnadsvirkningsanalyse beregnes kostnadene ved tiltakene, mens nyttevirkningene beskrives best

mulig, men ikke i kroner (19). For helseøkonomiske evalueringer er «cost utility assessment» (CUA) anbefalt metode (20). For vår problemstilling er ikke forskningsgrunnlaget tilstrekkelig for å kunne gjennomføre en god CUA. Vi har ikke informasjon om hvilke pasienter som får plasmatransfusjon (alder, diagnose, bidiagnoser) samt forventet levetid etter en plasmatransfusjon. Dokumentasjonen fra litteraturgjennomgangen er heller ikke tilstrekkelig for å fylle kriteriene for en kostnadsminimeringsanalyse (CMA). Denne type analyse anbefales når det er dokumentert likhet i helseeffekt mellom sammenlikningsalternativene (20). Analysen kan beskrives som en kostnadsanalyse. Resultatet fra litteraturgjennomgangen tidligere i rapporten gir ikke grunnlag for å anta ulik klinisk effekt av de ulike plasmatypene med hensyn til fibrinogenninnhold i blod og blødningstid. Derimot viser resultatene at det muligens er forskjeller mellom enkelte plasmatyper med hensyn til noen bivirkninger, men dokumentasjonsgrunnlaget er både sparsomt og mangelfullt. Vi har ikke inkludert effekt da vi ikke har grunnlag for å anta ulik klinisk effekt av de ulike plasmatypene.

Bivirkninger

I standardanalysen sammenligner vi kostnader unntatt bivirkninger. Sannsynligheter og kostnader for bivirkninger presenteres separat. Dette gjøres fordi det er stor usikkerhet knyttet til forekomsten av bivirkninger, og fordi vi ikke har komplette tall for å belyse alle inkluderte alternativene. Vi presenterer sannsynligheter for hepatitt B, hepatitt C, HIV og TRALI samt tilhørende kostnadsestimat.

Perspektiv

Vi har valgt et samfunnsperspektiv hvor alle vesentlige kostnader og konsekvenser inkluderes uansett hvem de tilfaller (20). I realiteten innebærer dette at vi inkludert inntekter og utgifter for staten, RHF og HF. Nullalternativet er dagens situasjon som de øvrige tiltakene skal sammenlignes med (19). Nullalternativet representerer i dette tilfellet en videreføring av bruk av Octaplas®. Vi presenterer alle plasmaproduksjonsalternativer i et tre-års perspektiv. For beregning av kostnader knyttet til patogeninaktiveringsteknologier har vi benyttet et tre-års leieperspektiv. Begrunnelsen er at vi antok at RHF og HF vil leie den nye teknologien i en periode før en beslutning tas om eventuell investering. Det er mulig at noen RHF/HF vil ønske å kjøpe ny teknologi umiddelbart, men vi har antatt at de fleste ønsker å leie først. Vi har valgt å presentere det første året adskilt fra de to påfølgende årene fordi det første året medfører oppstarts- og investeringskostnader.

Kilder

For vurdering av kostnadskomponentene til de ulike alternativene har vi basert oss på informasjon fra medlemmer i faggruppen som har vært hjelpelige med å fylle ut skjema hvor de ulike kostnadskomponentene beskrives. Priser for materiale samt arbeidstidsestimat har vi fått fra respektive produsenter. Kostnader for arbeidstimer hentet vi fra Norges Ingeniør og Teknologi Organisasjon (NITO), Statistisk Sentral-

byrå (SSB) samt fra Oslo universitetssykehus (OUS) HF (OUS, personlig kommunikasjon med Anette Emilie Røkholt, Spesialrådgiver, Direktørens HR stab, OUS). Tabeller med enhetskostnader og volumtall (Tabell 4 og 5) viser samtlige kostnader brukt i analysen samt deres kilder.

Vi vet at per i dag benytter noen blodbanker patogeninaktiveringsteknologier til behandling av trombocytter, og at belyningsapparater som allerede er i bruk også kan brukes til patogeninaktivering for plasma. Vi har valgt å holde de analyserte produksjonsstrategiene uavhengige av dagens tilgang til patogeninaktiveringsutstyr. Begrunnelsen er at vi ønsker å forholde oss nøytralt til alle produsenter og metoder og ikke gi fortrinn til noen fremfor andre.

Alle vekslingsrater i foreliggende rapport er basert på konverteringer fra XE Currency converter i august 2014.

Produksjonsstrategier

Vi har analysert tre strategier vedrørende sted for landsdekkende produksjon av plasma til transfusjon. Med produksjon menes samtlige prosesser som fører til ferdigstilling av plasma til transfusjon, selv om prosessene for ferdigstilling varierer blant de vurderte alternativene. De tre strategiene er valgte i samråd med fagekspertgruppen.

1. Sentral produksjon på ett sykehus. Kostnadsestimatet er hentet fra OUS men vi presiserer at produksjonen kan foregå på andre sykehus i landet. Denne strategien er ikke hensiktsmessig for friskfrosset plasma og karanteneplasma.
2. Regional produksjon ved ett helseforetak (HF) innenfor hvert av de fire regionale helseforetakene (RHF). Kostnadsestimatet er hentet fra OUS, Haukeland universitetssjukehus, St. Olavs Hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), men produksjonen kan foregå på andre sykehus under forutsetningen: ett sykehus i hvert RHF. Denne strategien er ikke hensiktsmessig for friskfrosset plasma og karanteneplasma.
3. Produksjon på helseforetaksnivå. Vi antok at produksjonen skjer ved 19 HF (Tabell 3).

Tabell 3. Oversikt over RHF og HF: forbruk av plasma i 2012

	RHF/ HF	Antall brukte enheter plasma à 200 ml per år
	Helse Vest RHF	10 321
1	Helse Stavanger HF	2 120
2	Helse Fonna HF	678
3	Helse Bergen HF	7 213
4	Helse Førde HF	310
	Helse Midt-Norge RHF	6 090
5	Helse Møre og Romsdal HF	1 432
6	St. Olavs Hospital HF	3 780
7	Helse Nord-Trøndelag HF	878

	Helse Nord RHF	5 365
8	Helgelandssykehuset HF	321
9	Finmarkssykehuset HF	163
10	Nordlandssykehuset HF	1 477
11	Universitetssykehuset Nord-Norge HF	3 404
	Helse Sør-Øst RHF	27 962
12	Akershus universitetssykehus HF	2 907
13	Oslo universitetssykehus HF	17 488
14	Sykehuset i Vestfold HF	717
15	Sykehuset Innlandet HF	812
16	Sykehuset Telemark HF	851
17	Sykehuset Østfold HF	924
18	Sørlandet sykehus HF	1 782
19	Vestre Viken HF	2 481
	Hele landet	49 738

Felles kostnader for alle produksjonsmetoder

Transport

Vi har fått prisestimat på transportkostnader fra Bring Frigo AS. Det er det samme firmaet som i dag henter og distribuerer plasma på oppdrag fra Octapharma.

Strategi 1. For produksjon av patogeninaktivert plasma ved ett sentralt sykehus antok vi at det kreves innhenting av tappet plasma fra samtlige HF i den aktuelle helseregionen i tillegg til det som tappes. Vi regner med kun mannlig plasma i vår analyse og inkluderer relaterte transportkostnader. En mulig innenting av plasma fra mer enn to RHF på grunn av blodtype (AB) er ikke innberegnet. Innhentingene koster kr 127 629 per år. Etter produksjon skal ferdig plasma distribueres til 19 HF. Distribusjonen koster kr 263 748 per år. Total transportkostnad blir kr 391 377 per år.

Strategi 2. Ved regional produksjon antok vi at det kreves innhenting av tappet plasma fra den andre største blodbanken i hver region. Innhentingene koster kr 55 404. Distribusjon av patogeninaktivert plasma skjer til hvert HF i regionen og koster kr 214 476. Total transportkostnad blir kr 269 880 per år i dette scenariet.

Strategi 3. Ved produksjon ved hvert enkelt HF antar vi ingen kostnader for innhenting av tappet plasma eller for distribusjon av plasma til transfusjon. Vi antar at produksjon av plasma kan skje ved hvert HF. Kostnader for transport innenfor HFene er heller ikke inkludert ved sentral- eller regional produksjon.

Lagerkapasitet

Octapharma har i dag et sentralt lager med oppbevaring av ca. 15-20 000 enheter Octaplas® for nødsituasjoner (personlig kommunikasjon med John Erik Ørn, Octapharma). Vi har fått prisestimat på lagerkostnader fra Bring Frigo AS. Det er det samme firmaet som i dag lagrer plasma på oppdrag fra Octapharma.

Strategi 1. Ved sentral produksjon antok vi at det er ønskelig med et lager på ca. 15 000 enheter plasma til enhver tid, slik man har per i dag. Denne mengden plasma dekker landets totale behov i 3-4 måneder. Lagerkostnaden for et sentralt lager for hele landet ble estimert til kr 63 789 per år. Ved oppbygging av et slikt lager må mengden plasma som blir tilgjengelig for salg reduseres tilsvarende. Det er ikke inkludert i de årlige kostnadene.

Strategi 2. Ved regional produksjon antok vi at det bør finnes et sentralt lager men at antall enheter plasma kan reduseres til 8 200. Lagerkostnaden for et sentralt lager for hele landet ble estimert til kr 36 281 per år. Ved oppbygging av et slikt lager må mengden plasma som blir tilgjengelig for salg reduseres tilsvarende. Det er ikke inkludert i de årlige kostnadene.

Strategi 3. Ved produksjon ved hvert HF la vi ikke til noen kostnad for et sentralt lager. Vi antok at dette løses lokalt ved det enkelte HF.

Areal

Strategi 1. For produksjon et sentralt sted, har vi beregnet en økning av arealet for oppbevaring av produksjonsutstyr og fryserer på totalt 28m². Det er beregnet 16m² til fryserom og 12m² til produksjon. En økning i arealet ved OUS kan la seg gjøre hvis et vaktrom og et møterom som ligger vegg i vegg med blodbanken, bygges om til produksjons- og fryserom. Kostnaden for en økning i arealet ved OUS er ca. kr 150 000 for både strategi 1 og 2 (personlig kommunikasjon med Jørn Svendsen, Eiendomsforvalter, Forvaltning/Eiendom/Oslo sykehuservice, OUS). Kostnadsestimatet forutsetter at det er mulig å utvide mot dagens møterom.

Strategi 2. Produksjon ved ett HF innenfor hvert av de fire RHF. Månedsförbruket ved Helse Sør-Øst RHF er ca. 2 330 enheter og lagringskapasiteten er ca. 3 000-4 000 enheter per i dag. Vi har beregnet en økning av arealet ved OUS med totalt 20m² for regional produksjon. Det er beregnet 8m² til fryserom og 12m² til produksjon. Månedsförbruket i Helse Vest RHF utgjør ca. 860 enheter. Helse Vest RHF har en lagringskapasitet ved Haukeland universitetssykehus på 2 850 enheter. Her antar vi ikke at det er nødvendig med en utvidelse av arealet. Månedsförbruket i Helse Midt-Norge RHF er ca. 508 enheter. Lagringskapasiteten ved St. Olavs hospital er ca. 400 enheter. Her har vi antatt en kostnad for økning av arealet for produksjon og lager, tilsvarende kostnaden for arealutvidelsen ved OUS, dvs. ca. kr 150 000. Månedsförbruket i Helse Nord RHF er ca. 447 enheter. For Helse Nord antar vi også en nødvendig utvidelse/ombyggnad for ca. kr 150 000. Total kostnad for arealøkningen blir derfor ca. kr 450 000 for produksjon ved fire RHF.

Strategi 3. For produksjon ved 19 HF har vi beregnet ekstra areal. Vi antok at halvparten av alle HF trenger utbygging for å øke arealet til patogeninaktiveringsutstyr og oppbevaring av plasma.

Fryserom og fryser

I dagens situasjon med fremstilling av plasma som selges til fraksjonering, har blodbankene en del utstyr for nedfrysning og oppbevaring av nedfrosset plasma (sjokkfrysere, fryserer og fryserom). Vi antar at dette fortsatt kan brukes og inkluderer kun kostnadene for det ekstra utstyr som beregnes å bli nødvendig ved en alternativ produksjon av plasma til transfusjon.

Strategi 1 og 2. Ved sentral og regional produksjon kreves det innredning av to fryserom à kr 685 000, totalt 1 370 000. For strategi 2 trenger vi i tillegg to ekstra fryserer à kr 70 000.

Strategi 3. Ved produksjon ved hvert HF har vi ikke antatt ekstra kostnader for fryserom men istedet en ekstra fryser per HF, à kr 70 000. Det blir totalt kr 1 330 000. Vi har antatt behov for 1/4/0 ekstra sjokkfryserer for strategi 1/2/3 for samtlige strategier unntatt nullalternativet.

Variable kostnader knyttet til forskjellige produksjonsmetoder

Ved innføring av en ny teknologi kreves det omstillinger, både vedrørende personale og lokaler. Prosessen med å innføre den nye teknologien må planlegges. Ved sentral produksjon har vi antatt at det kreves seks måneders planlegging av en person i lederstilling. Dette kan fordeles på to personer, tre måneder hver. Ved regional produksjon tenkte vi oss at det kreves minst fire personer, to måneder hver. Dette kan fordeles på åtte personer, en måned hver. Hvis produksjonen skal skje på HF-nivå antok vi at det blir nødvendig med 38 personer (to ved hvert HF) og en måneds tid hver. Lønnskostnaden for en leder ved et helseforetak er hentet fra Statistisk sentralbyrå og utgjorde kr 58 100 per måned i 2013 (21). Bruttolønnen har vi multiplisert med 1,428 for å inkludere pensjonskostnader, arbeidsgiveravgift og feriepenger (22). Vi har antatt at ny teknologi medfører nyansettelse av personell. Rekrutteringskostnadene innebærer lønnskostnader for en enhetsleder og en tillitsvalgt; 15 timer pluss 5 timer. I tillegg har vi inkludert utlysningskostnader (personlig kommunikasjon med Anette Emilie Røkholt, Spesialrådgiver, Oslo Universitetssykehus HF). Ved sentral produksjon har vi antatt at to nye bioingeniører må anses, ved regional produksjon fire nyansettelser og ved HF-produksjon har vi antatt ti nyansettelser totalt. Planleggings-, og rekrutteringskostnader har vi antatt er engangskostnader som vi implementerer i det første året. I år to og tre har vi ikke inkludert planleggings- eller rekrutteringskostnader. I tillegg kan det bli aktuelt med eventuelle tilpasninger av datasystemer. Dette har vi ikke innberegnet i analysen.

Vi brukte timer som enhet for beregning av arbeidstidskostnader. Vi antok at det blir bioingeniører som skal bruke den nye teknologien for å produsere plasma. Gjennomsnittlig årslønn for en bioingeniør var 456 384 kr i 2013 (personlig kommunikasjon med Norges Ingeniør- og Teknologiorganisasjon). Bruttolønnen har vi multiplisert med 1,428 for å inkludere pensjonskostnader, arbeidsgiveravgift og feriepenger (22).

Antall arbeidstimer som kreves for å produsere patogeninaktivert plasma har vi fått fra produsentene av respektive patogeninaktiveringsteknologi. For sentral produksjon ett sted har vi antatt to superbrukere og to vanlige brukere av patogeninaktiveringsteknologi. Vi doblet opplæringstiden ved sentral produksjon sammenlignet med produsentenes estimering fordi vi ville unngå sårbarhet. For produksjon ved de fire RHFene har vi antatt fire superbrukere og fire vanlige brukere. For produksjon ved 19 HF har vi antatt 19 superbrukere og 19 vanlige brukere. Vi har antatt at opplæringstiden for en superbruker er tre dager og en dag for en vanlig bruker.

Antall arbeidstimer som kreves for å produsere friskfrosset og karanteneplasma har vi estimert etter samtaler med ansvarlig personell ved blodbanken i Oslo. For friskfrosset og karanteneplasma har vi også antatt to ansvarlige bioingeniører ved hvert HF. Vi har antatt en dags opplæring for to personer for friskfrosset plasma og to dagers opplæring for to personer for karanteneplasma.

I en sensitivitetsanalyse har vi antatt en dobling av alle arbeidstidskostnader.

Tabell 4. Enhetskostnader

Kostnadsbeskrivelse	Takstkode/Annen	Norske kroner	Kilde
Forbruksmateriale per enhet - Intercept	Kostnad per kit for strategi 1 / 2 / 3	257 / 261 / 300	Cerus, konvertert til kroner etter XE.com, lest 19.08.14
Pooling kit per enhet plasma	Kostnad per kit for strategi 1 / 2 / 3	8,22 / 8,22 / 8,22	Cerus, konvertert til kroner etter XE.com, lest 19.08.14
Forbruksmateriale per enhet - Metylenblått	Kostnad per kit for samtlige strategier	274	Macopharma, konvertert til kroner etter XE.com, lest 19.08.14
Forbruksmateriale per enhet - Mirasol	Kostnad per kit for samtlige strategier	270	TerumoBCT, konvertert til kroner etter XE.com, lest 19.08.14
Octaplas 0, A og B infusjonsvæske, 200 ml	Maksimal utsalgspris fra apotek (AUP), eks. MVA	620	Statens Legemiddelverk, 2014 (5)
Gjennomsnittlig arbeidskostnad per time, bioingeniør		234 x 1,428*	Norges Ingeniør- og Teknologiorganisasjon 2013 og Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN)
Gjennomsnittlig arbeidskostnad per time, leder i helsetjenesten		358 x 1,428*	Anette Emilie Røkholt, Spesialrådgiver, OUS og UNN
Rekrutteringskostnad		11 055	Anette Emilie Røkholt, Spesialrådgiver, OUS
Fryseroms innredning		685 000	Elisabeth Rosvold, Daglig leder i Blodbanken, OUSHF etter Oslo Kulde AS
Fryser		70 000	Elisabeth Rosvold, Daglig leder i Blodbanken, OUS
Sjokkfryser		500 000	Elisabeth Rosvold, Daglig leder i Blodbanken, OUS
Areal ombyggnad		150 000	Jørn Svendsen, Eiendomsforvalter, Forvaltning/Eiendom/Oslo sykehus-service, OUS
Mirasol utstyr leie		33 901	TerumoBCT, konvertert til kroner etter XE.com, 19.08.14
Mirasol utstyr service/vedlikehold-		16 885	TerumoBCT, konvertert til kroner etter XE.com, 19.08.14
Transport	Kostnad per år i scenario 1 / 2	391 377 / 269 880	Bring Frigo / Termotransport

Nødlager for 15 000 / 8 200 enheter	Kostnad per år i scenario 1 / 2	63 789 / 36 281	Bring Frigo / Termolager
-------------------------------------	---------------------------------	-----------------	--------------------------

*inkluderer sosiale kostnader: pensjonskostnader, arbeidsgiveravgift og feriepenger

Tabell 5. Volumtall per år for forskjellige teknologier for fremstilling av plasma i strategi 1 / 2 / 3.

Kostnads beskrivelse	Intercept	Mirasol	Metylenblått	Karantene FFP	FFP
Forbruksmateriale, enheter	50 000	50 000	50 000	0	0
Opplæringstid 1 superbruker + 1 vanlig bruker, timer	64/128/608	64/128/608	64/128/608	-/-/304	-/-/152
Merarbeidstimer, bioingeniør	868/1736/1736	3571/3571/4847	2083/3875/8333	-/-/4940	-/-/1235
Merarbeidstimer, leder i helsetjenesten (år 1)	972/1300/6174	972/1300/6174	972/1300/6174	-/-/4112	-/-/3086
Rekruttering, antall nye personer	2/4/10	2/4/10	2/4/10	-/-/10	-/-/5
Fryserom innredning	2/2/-	2/2/-	2/2/-	-/-/	-/-/
Antall nye fryserer	-/2/19	-/2/19	-/2/19	-/-/19	-/-/19
Antall nye sjokkfrysere	1/4/-	1/4/-	1/4/-	-/-/	-/-/
m ² ekstra areal (produksjons og fryserom)	28/28/28	28/28/28	28/28/28	-/-/28	-/-/28

Produksjonsmetoder

Octaplas

Prisen for Octaplas® varierer noe med blodtype. Prisen er den samme for blodtype A,B og O (kr 620 per 200 ml, AUP (Apotekernes utsalgspris) eks. MVA) men er noe høyere for blodtype AB (kr 628,5 per 200 ml, AUP eks. MVA) (5). Vi har standardisert prisen til kr 620 per 200 ml på grunn av usikker fordeling av forbruk mellom blodtyper og lav prisforskjell (1%).

Intercept

En maskin kan behandle og ferdigstille 36 enheter plasma per time forutsatt at man kan kjøre «minipools» av plasma, altså plasma fra 3 til 10 givere. Man behøver i utgangspunktet kun én maskin for sentral produksjon men vi antok to maskiner når produksjonen skal skje ett sted, for å sikre kontinuitet i tilgjengelighet av plasma. Produksjon på 50 000 enheter dekkende landets totale behov, ble antatt å være lik 868 timer når produksjonen skjer på ett sted. Da antok vi at man kan kjøre to maskiner parallelt. Hvis produksjonen skjer på RHF-nivå eller HF-nivå estimerte vi antall timer til 1 736. Det ble flere timer sammenlignet med ett sentralt produksjonssted, fordi man kjører en maskin av gangen ved hvert RHF eller HF (Tabell 6). Ved RHF eller HF produksjon har vi kun antatt en maskin per produksjonssted. Det innebærer 4 respektive 19 maskiner totalt. I tilfelle en maskin blir i ustand har vi regnet med at behovet for plasma kan dekkes fra lokale lager eller nærliggende HF inn-til maskinen er reparert eller ny maskin er på plass. Arbeidstid forbundet med minipooling er inkludert. Vi har tillegg inkludert arbeidstid for separering av plasma fra mannlige og kvinnelige givere, merking av plasmaposer og registrering.

For å produsere 50 000 enheter à 200 ml ferdig plasma trenger vi 7-10% mer ubehandlet plasma, har vi fått oppgitt fra leverandør. Det innebærer 220 ml ubehandlet plasma per 200 ml ferdig behandlet plasma. Vi har estimert totalt behov for plasma til behandling til 11 000 liter. Utstyret for å produsere plasma med Intercept antok vi leies, og kostnadene for forbruksmateriale innbefatter leie, vedlikehold og service. Vi har fått oppgitt kostnader for tre og fem års leiekontrakt fra leverandør i tillegg til innkjøpspris.

Vi antok at den totale mengden plasma som ble levert til fraksjonering fra norske sykehus og blodbanker, ca. 51 124 liter i 2013, minus 11 000 liter til produksjon av ferdig plasma, kan selges. Det utgjør 40 124 liter (13).

Metylenblått

En maskin kan produsere seks enheter ferdig plasma per time. Det ble estimert at åtte maskiner er nødvendig for sentral produksjon på ett sted. Det gir en produksjonskapasitet på 48 enheter per time. Dette krever to personer. Produksjon på 50 000 enheter dekkende landets totale behov, antok vi å være lik 2 083 timer ved sentral produksjon. Hvis produksjonen fordeles på fire RHF, fordeles de åtte maskinene på de forskjellige RHFene, og det totale antallet arbeidstimer øker til 3 875, fordi det kreves fire personer. Hvis produksjonen skal fordeles på 19 HF, kreves 8 333 arbeidstimer, fordi det da ikke er mulig å ha parallellproduksjon. Ved HF produksjon har vi kun antatt en maskin per produksjonssted. Det innebærer 19 maskiner totalt. I tillegg en maskin blir i stand har vi regnet med at behovet for plasma kan dekkes fra lokale lager eller nærliggende HF inntil maskinen er reparert eller ny maskin er på plass. Vi har inkludert ekstra arbeidstid for separering av plasma fra mannlige og kvinnelige givere, merking av plasmaposer og registrering.

Kostnadene for forbruksmateriale omfatter leie, vedlikehold og service. Vi har fått oppgitt kostnader for 3 og 5 års leiekontrakt fra leverandør i tillegg til innkjøpspris. For å produsere 50 000 enheter à 200 ml ferdig behandlet plasma trenger vi 5-7 % mer ubehandlet plasma, har vi fått oppgitt fra leverandør. Vi har estimert 220 ml ubehandlet plasma per 200 ml ferdig plasma og totalt behov av ubehandlet plasma til 11 000 liter.

Vi antok at den totale mengden ubehandlet plasma som ble levert fra norske sykehus og blodbanker, ca. 51 124 i 2013, minus 11 000 liter til produksjon av ferdig plasma, kan selges. Det utgjør 40 124 liter.

Mirasol

En maskin kan produsere sju enheter ferdig plasma per time. Det er estimert at seks maskiner er nødvendig for sentral produksjon på ett sted. Det gir en kapasitet på 42 enheter per time. For denne produksjonen anbefaler leverandøren tre personer. Produksjon på 50 000 enheter dekkende landets totale behov, ble antatt å være lik 3 571 timer ved sentral produksjon. Hvis produksjonen fordeles på fire RHF, fordeles åtte

maskiner på de forskjellige RHFene, og det totale antallet arbeidstimer blir det samme som ved sentral produksjon. Hvis produksjonen skal fordeles på 19 HF kreves 4 847 arbeidstimer. Vi har inkludert ekstra arbeidstid for separering av plasma fra mannlige og kvinnelige givere, merking av plasmaposer og registrering.

Kostnadene for forbruksmateriale (kit) innefatter ikke leie av utstyr, vedlikehold eller service. Disse kostnadene kommer i tillegg. Vi har fått oppgitt kostnader for leie med 3 års kontrakt i tillegg til innkjøpspris fra leverandør.

For å produsere 50 000 enheter à 200 ml ferdig patogeninaktivert behandlet plasma trenger vi samme mengde ubehandlet plasma, har vi fått oppgitt fra leverandør. Det innebærer 200 ml ubehandlet plasma per 200 ml ferdig plasma. Vi har estimert totalt behov av ubehandlet plasma til 10 000 liter.

Vi antok at den totale mengden plasma som ble levert til fraksjonering fra norske sykehus og blodbanker, ca. 51 124 liter i 2013, minus 10 000 liter til produksjon av ferdig plasma kan selges. Det utgjør 41 124 liter.

Tabell 6. Produksjonstimer per patogeninaktivering-/reduksjonsteknologi for tre strategier. 1. Sentralt produksjonssted, 2. Produksjon ved fire RHF 3. Produksjon ved 19 HF

Produksjonsstrategi	Intercept			Mirasol			Metylenblått		
	1.	2.	3.	1.	2.	3.	1.	2.	3.
Prod.kapasitet/maskin/h	36	36	36	7	7	7	6	6	6
Antall maskiner	2	4	19	6	10	23	8	8	19
Antall personer/operatører	1	4	19	3	5	19	2	4	19
Produksjons timer totalt	868	1736	1736	3571	3571	4847	2083	3875	8333

Karanteneplasma

Mange av utgiftene knyttet til produksjon av karanteneplasma eksisterer allerede med dagens tapping og levering av friskfrosset plasma til Octapharma. Det gjelder prøvetaking og testing av plasmagivere som i dag skjer før hver blodgivning. Utstyr som allerede finnes på blodbankene for fremstilling av plasma og andre blodprodukter er vipper, presser, blodsentrifuger, aferesemaskiner og sveiser. Vi har identifisert de kostnader som kommer i tillegg ved produksjon av karanteneplasma. Det er ekstra arbeidstimer for en eller flere bioingeniører. Det ekstra arbeidet innebærer separering av plasma fra mannlige og kvinnelige givere, ekstra merking av plasmaposer og ekstra registrering. Vi har antatt at det kun er hensiktsmessig med HF produksjon for ferdigstilling av karanteneplasma. Vi har antatt 19 ekstra arbeidstimer per dag og en ekstra fryser à kr 70 000 per HF. Fryserkostnaden blir totalt kr 1 330 000.

Omstillingskostnader for å planlegge ny produksjonsmetode og gjennomføre rekrutteringer tilkommer som ved produksjon med inaktiveringsteknologi. Vi har antatt 2/3 av omstillingskostnaden sammenlignet med innføring av inaktiveringsteknologi. Denne antagelsen er begrunnet med at karanteneplasma er en enklere teknisk metode sammenlignet med inaktiveringsteknologi, men samtidig kreves det planlegging vedrørende logistikk. Rekrutteringskostnadene blir sannsynligvis noe høyere

ved produksjon av karanteneplasma enn ved inaktiveringsteknologi på grunn av mer manuelt arbeid. Vi har antatt 10 nyansettelser.

For å produsere 50 000 enheter à 200 ml ferdig behandlet plasma har vi estimert at det trengs 25 % mer ubehandlet plasma fordi noen blodgivere ikke møter til en andre testing innen ett år. Vi har estimert 250 ml ubehandlet plasma per 200 ml ferdig plasma og totalt behov av plasma til behandling til 12 500 liter.

Vi antok at den totale mengden plasma som ble levert til fraksjonering fra norske sykehus og blodbanker, ca. 51 124 liter i 2013, minus 12 500 liter til produksjon av ferdig plasma kan selges. Det utgjør 38 624 liter.

Friskfrosset plasma

Som ved karanteneplasma eksisterer i dag mange av utgiftene knyttet til produksjon av friskfrosset plasma. De kostnader som vi antok tilkommer ved produksjon av friskfrosset plasma er ekstra arbeidstimer for en eller flere bioingeniører. Det ekstra arbeidet innebærer separering av plasma fra mannlige og kvinnelige givere, merking av plasmaposer og registrering. Vi antok at det ekstra arbeidet blir mindre sammenlignet med produksjon av karanteneplasma. Vi har antatt at det kun er hensiktsmessig med ved HF produksjon for ferdigstilling av friskfrosset plasma. Vi har antatt en ekstra halvtime per dag per HF (ni og en halv time per dag). Vedrørende ekstra fryse gjorde vi samme antagelser som ved karanteneplasma.

Omstillingskostnader for å planlegge ny produksjonsmetode og gjennomføre rekrutteringer tilkommer. Vi har antatt halve omstillingskostnaden sammenlignet med innføring av inaktiveringsteknologi. Denne antagelsen begrunner vi med at friskfrosset plasma er en betydelig enklere teknisk metode sammenlignet med inaktiveringsteknologi men det kreves planlegging vedrørende logistikk. Vi antar også at kun halve rekrutteringskostnaden tilkommer sammenlignet med de øvrige produksjonsmetodene. Vi har antatt fem nyansettelser.

For å produsere 50 000 enheter à 200 ml ferdig plasma har vi antatt at det trengs samme mengde ubehandlet plasma. Vi antok at den totale mengden plasma som ble levert til fraksjonering fra norske sykehus og blodbanker, ca. 51 124 liter i 2013, minus 10 000 liter til produksjon av ferdig plasma, kan selges. Det utgjør 41 124 liter.

Frysetørret plasma

Frysetørret plasma produseres av det Tyske Røde Kors (Deutsches Rotes Kreuz - DRK) og det Franske Forsvaret (personlig kommunikasjon med Tor Audun Hervig ved Haukeland universitetssjukehus). DRK fremstiller et kommersielt tilgjengelig produkt som heter LyoPlas N-w (11). Enhetsprisen er € 99,5, eksklusive transport. I følge DRK (personlig kommunikasjon med Edgar Scheel ved DRK Blutspendedienst West) skulle etablering av egen produksjon involvere krevende og omfattende prosesser, og kjøp av svært dyrt utstyr. Nødvendig utstyr består av aseptiske rom, sterile

medier (luft, vann, damp, nitrogen), vanlige medier (strøm, trykkluft) og selve frysetørkeapparatet. Frysetørkeapparater er estimert å koste ca. € 1,5 millioner men kostnadene knyttet til hele anlegget er vanskelige å estimere (personlig kommunikasjon med Edgar Scheel ved DRK Blutspendedienst West). På grunn av de høye kostnadene har vi ekskludert egenprodusert frysetørret plasma som hovedkilde til plasma for transfusjon i landet.

Bivirkninger

I forbindelse med hver blodgivning vil etablerte blodgivere testes for følgende infeksjonsparametere: Humant immunsviktvirus (anti-HIV), Hepatitt B virus s-antigen (HBsAg) og Hepatitt C virus antistoff (anti-HCV). I tillegg tas anti-HBc dersom en person har hatt et opphold i blodgivning på over et halvt år (4). Det var i mange år et krav i Norge at det skulle gjøres PCR-undersøkelse med tanke på hepatitt C av blodgivere ved hver tapping. For noen år tilbake ble dette tatt opp til diskusjon og man valgte da å fravike dette kravet. Dette innebærer en kalkulert risiko for smitteoverføring av hepatitt C i det man kaller «vindusfasen», det vil si i perioden mellom en person er smittet til vedkommende utvikler antistoff mot viruset. Vi har ikke antatt noen endringer av smittetesting ved de alternative metodene for plasmafremstilling.

I samsvar med modellen som er beskrevet fra CADTH, det kanadiske HTA-senteret, har vi beskrevet kostnader for TRALI, HBV, HCV og HIV, men vi presenterer kostnader for bivirkninger separat fra kostnader knyttet til plasmaproduksjon (23, 24). Den kanadiske modellen inkluderte i tillegg HAV og parvovirus B19 (P-B19), men studien antok i standardanalysen at risikoen relatert til HAV og P-B19 var den samme for Octaplas® og FFP. Vi antar at HBV, HCV og HIV kun forekommer i transfusjoner av FFP. Dette innebærer at vi antar at det ikke er økt sannsynlighet for å få HBV, HCV og HIV hvis en plasmatransfusjon er basert på plasma produsert ved hjelp av Intercept, Mirasol, Metylenblått eller karanteneplasma, sammenlignet med Octaplas®.

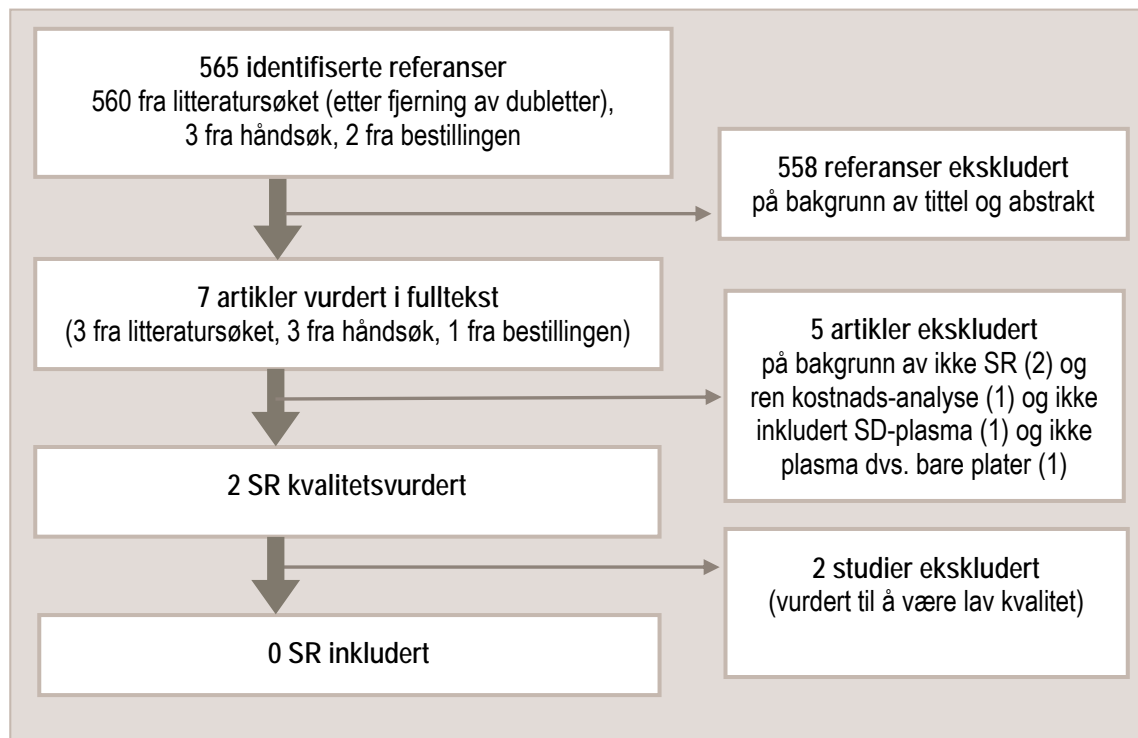
Resultat

Klinisk effekt

Utvelgelse av litteratur

Systematiske oversikter

Flytskjemaet under viser fremgangsmåten for å identifisere relevante systematiske oversikter (Figur 2).



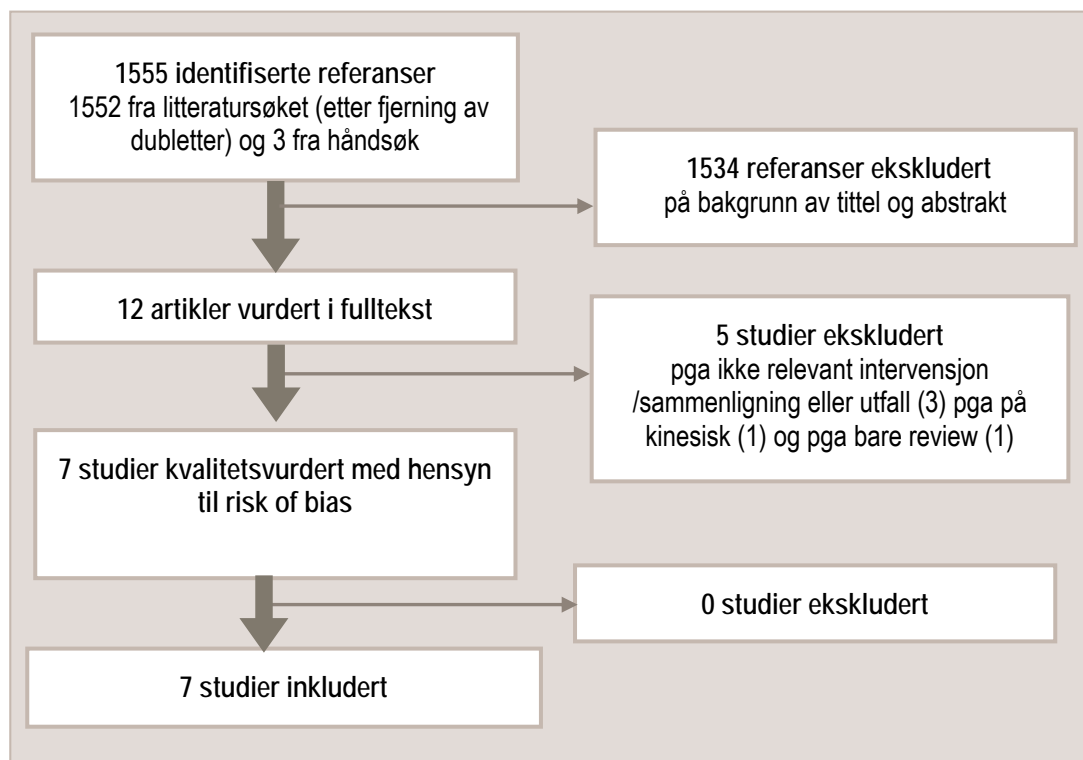
Figur 2. Flytskjema som viser utvelgelse av systematiske oversikter (SR) som oppsummerer klinisk effekt

Vi fant ingen systematiske oversikter av middels eller høy kvalitet som sammenlignet ulike alternativer for plasma patogeninaktivering med SD-plasma eller produktet Octaplas®. Vi identifiserte i utgangspunktet syv relevante oversikter på bakgrunn av tittel og abstrakt, og vurderte disse videre i fulltekst. To av disse ekskluderte vi på bakgrunn av at de ikke var systematiske oversikter, én av dem fordi det var en ren kostnadsanalyse, én annen på grunn av manglende relevant komparator (altså ikke Octaplas® eller annen SD-plasma) og én siste fordi den bare omtalte

blodplatekonsentrater, og ikke plasma. Vedlegg 4 viser kvalitetsvurderingen av de oversiktene som var potensielt aktuelle. Mens den ene oversikten viste ikke hadde utført noe systematisk litteratursøk, hadde den andre et tilfredsstillende søk, men ikke systematisk oppsummert utfallene som var relevante for vår rapport.

Kontrollerte studier (primærstudier)

Flytskjemaet under viser hvordan vi gikk frem for å identifisere mulige aktuelle primærstudier (Figur 3). Vi identifiserte i utgangspunktet tolv relevante publikasjoner, men etter lesning av artiklene i fulltekst, viste det seg at tre av studiene ikke gjaldt aktuell sammenligning, at én av dem var på kinesisk og at én bare var en narrativ review-artikkel. Dette resulterte altså i eksklusjon av fem av de tolv potensielle artiklene, og videre vurdering av syv studier. Disse sistnevnte ble vurdert å ha tilfredsstillende kvalitet etter vurdering av risiko for skjevheter (se RoB konklusjon i Vedlegg 4). Utvelgelsen av primærstudier resulterte dermed i inklusjon av til sammen syv studier.



Figur 3. Flytskjema som viser utvelgelse av prospektive studier med kontrollgruppe for klinisk effekt

Inkluderte studier

Litteratursøkene resulterte i inklusjon av syv prospektive kontrollerte studier, hvorav seks var RCTer (1, 2, 25-28) og én ikke-randomisert kontrollert studie (2). Studiene var publisert i perioden 1997 til 2013 og inkluderte til sammen 553 pasienter. To av studiene var kun presentert i form av abstrakter til konferanser (1, 29). Se Vedlegg 5 for beskrivelse av studiene (evidenstabeller).

To studier omhandlet pasienter som gjennomgikk levertransplantasjon, Freeman 1998 og Bartelmaos 2013 (27, 28), to andre studier omhandlet pasienter under hjerte-tekirurgi, Wieding 1999 og Haubelt 2000 (1, 2), mens tre studier så på pasienter med koagulopati ved leversykdom, Williamson 1999, Lerner 2000 og Fisher 1997 (25, 26, 29). I Williamsons studie inngikk både pasienter med levertransplantasjon og leversykdom (25). Pasientene med levertransplantasjon var imidlertid omhandlet også i studien til Freeman et al. (27). Vi har derfor bare trukket ut resultatene for pasientene med leversykdom fra Williamsons studie (25).

Studien til Bartelmaos et al. hadde to armer, der henholdsvis MB-FFP (n=100) og Q-FFP (n=100) var sammenliknet med SD-FFP (n=100) (28). Kun én annen studie sammenliknet MB-FFP med SD-FFP (Wieding 1999, n=71) (1). De øvrige studiene sammenliknet FFP med SD-FFP (Fisher 1997, n=21, Freeman 1998, n=25, Haubelt 2002, n=67, Lerner 2000, n=45, Williamson 1999, n=24) (2, 25-27, 29). Ingen av de inkluderte studiene omhandlet patogeninaktiveringsmetodene brukt med Intercept eller Mirasol. Seks av studiene omhandlet SD-behandlet plasma uten å nevne om det gjaldt produktet Octaplas® eller ikke, mens én (Fisher 1997) omhandlet produktet Octaplas® (29).

Utfallsmålene som var undersøkt i de inkluderte studiene var fibrinogen målt i gram per liter (g/l) (fem studier), protrombin-tid målt i sekunder (PT) (seks studier), aktivert partiell tromboplastintid (APTT) målt i sekunder (tre studier) og tap av hemoglobin (Hb) målt i gram (g) for monitorering av intraoperativ blødning (én studie). Fibrinogen er et protein i blodet viktig for koagulering og som er produsert av leveren. Lav konsentrasjon av fibrinogen medfører økt blødningstendens, og sees ved for eksempel leverlidelser. PT og APTT er koagulasjonstester som er følsomme for spesifikke koagulasjonsfaktorer. Forekommer disse i nedsatt konsentrasjon, forlenges PT og APTT.

To RCTer, Bartelmaos 2013 og Lerner 2000 (26, 28), har beregnet gjennomsnittlig forskjell mellom plasmagruppene etter transfusjon, og resultatene er presentert i figurene 5 – 12. I tre studier, to RCTer, Williamson 1999 og Freeman 1998 (25, 27) og én kontrollert studie, Haubelt 2002 (2), ble effektestimater oppgitt i median (IQR/bredde). Gjennomsnittlig forskjell mellom gruppene var derfor ikke mulig å beregne. To RCTer (Wieding 1999 og Fisher 1997) er bare publisert som abstrakter, og har ikke oppgitt effektestimater (1, 29).

Kvalitetsvurdering

Figur 4 under viser vår vurdering av risiko for skjevheter for hver av de inkluderte studiene.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bartelmaos 2013	+	+	+	+	+	?	?
Fisher 1997	?	?	?	?	?	?	?
Freeman 1998	+	+	?	?	?	?	?
Haubelt 2002	-	-	?	?	?	?	?
Lerner 2000	+	+	+	+	?	?	?
Wieding 1999	?	?	?	?	?	?	?
Williamson 1999	+	+	?	?	?	?	?

Figur 4. Vurdering av risiko for skjevheter for de syv inkluderte studiene

Med unntak av to studier (Bartelmaos 2013 og Lerner 2000) har studiene høy risiko for systematiske skjevheter. De vesentligste årsakene var manglende eller ufullstendig blinding, og uklarheter rundt randomiseringsprosedyrene.

Funn

Fibrinogen

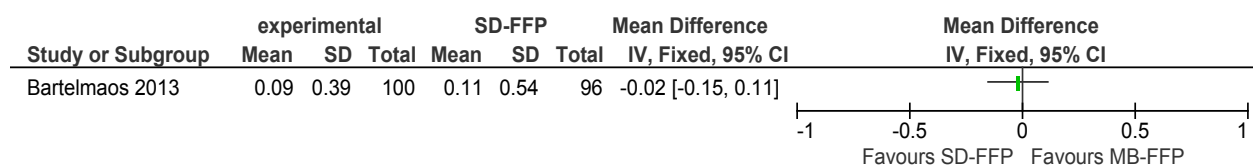
Ingen av studiene (Bartelmaos 2013, Freeman 1998, Haubelt 2002 og Lerner 2000) fant statistisk signifikante forskjeller av fibrinogeninnhold i blod når transfusjon av henholdsvis MB-FFP, Q-FFP eller FFP ble sammenlignet med SD-FFP (2, 25-28).

Unntaket er studien til Wieding et al. (1), der de rapporterte en statistisk signifikant økning i fibrinogen i MB-FFP gruppen sammenliknet med SD-FFP gruppen (Tabell 7), men dette er kun et abstrakt med svært ufullstendig rapportering. Nedenfor er en nærmere presisering av resultatene.

MB-FFP versus SD-FFP

I studien til Bartelmaos et al. var gjennomsnittlig forskjell i endring i fibrinogen etter transfusjon av MB-FFP versus SD-FFP -0,02 (95% KI: fra -0,15 til 0,11) g/l (Figur 5). Forskjellen var ikke statistisk signifikant. Wieding et al. oppga ingen effektestimat (se Tabell 7).

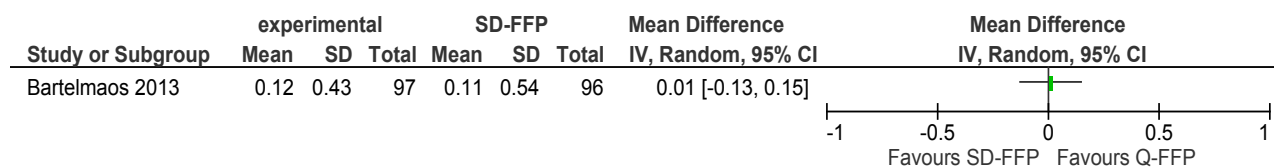
Kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert til å være lav fordi antall deltakere i Bartelmaos' studie var lavt. Vi har svært liten tillit til de rapporterte resultatene i Wiedings studie fordi det er et abstrakt uten effektestimat. Resultatene fra Bartelmaos' studie tillegges derfor størst vekt, og den samlede kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert til å være lav (Vedlegg 5).



Figur 5. Endring i fibrinogen (g/l) etter transfusjon av MB-FFP versus SD-FFP versus hos pasienter under lever transplantasjon i en RCT, n=293, (28)

Q-FFP versus SD-FFP

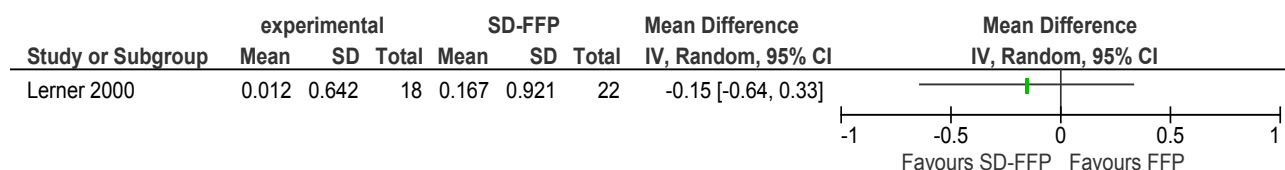
I den andre armen av Bartelmaos' studie var gjennomsnittlig forskjell i endring i fibrinogen 0,01 (95% KI: fra -0,13 til 0,15) g/l (Figur 6) etter transfusjon av Q-FFP sammenlignet med SD-FFP. Kvaliteten av dokumentasjonen ble vurdert til å være lav (Vedlegg 5).



Figur 6. Endring i fibrinogen (g/l) etter transfusjon av Q-FFP versus SD-FFP hos pasienter under levertransplantasjon i en RCT, n=193, (28)

FFP versus SD-FFP

Som vist i Figur 7, var gjennomsnittlig forskjell i endring i fibrinogen etter transfusjon -0,15 (95% KI: fra -0,62 til 0,31) g/l, n=45, for FFP sammenliknet med SD-FFP i følge Lerner et al. (26).



Figur 7. Endring i fibrinogen (g/l) etter transfusjon av SD-FFP versus FFP under operasjon hos pasienter med leversykdom (LD) i en RCT, n=45, (26).

Resultatene for de to andre studiene (Freeman 1998 og Haubelt 2000) er vist i Tabell 7. Som for studien til Lerner et al., fant forfatterne ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene, men gjennomsnittlig forskjell var ikke oppgitt.

Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen ble vurdert til å være svært lav. I Lerner's studie var antall deltakere svært lavt og konfidensintervallet bredt (Vedlegg 5). I de øvrige studiene var det også risiko for skjevhet (Vedlegg 5).

Tabell 7. Endring av mengde fibrinogen (g/l) målt i fire RCTer og én ikke-randomisert kontrollert studie (observasjonsstudie) etter transfusjon av MB-FFP, Q- FFP eller FFP versus SD-FFP hos pasienter med leversykdom (LD) /-transplantasjon (LT) eller hjertesykdom

Studie	SD-FFP	FFP	MB-FFP	Q-FFP
Bartelmaos 2013 RCT N=293 Pop= LT	N=96 Gjennomsnitt (SD*) Median (IQR**)		N=100 Gjennomsnitt (SD) Median (IQR**)	N=97 Gjennomsnitt (SD) Median (IQR**)
Før transfusjon	1.70 (1.02) 1.47 (1.00-2.04)		1.50 (0.79) 1.27 (1.02-1.92)	1.58 (0.82) 1.50 (1.10-1.90)
Endring etter transfusjon	0.11 (0.54) 0.20 (-0.18-0.45)		0.09 (0.39) 0.16 (-0.10-0.30)	0.12 (0.43) 0.15 (-0.09-0.39)
Endring ved operasjonsslutt	0.00 (0.76) 0.04 (-0.38-0.45)		0.09 (0.63) 0.16 (-0.26-0.42)	0.09 (0.68) 0.16 (-0.20-0.50)
Freeman 1998 RCT N=25 Pop=LT	N=12 Median (range)	N=13 Median (range)		
Før transfusjon	1.6 (0.6-2.9)	1.4 (0.4-2.7)		
Etter transfusjon	1.3 (0.8-2.7)	1.5 (0.4-2.9)		
24 timer etter transfusjon	2.0 (1.1-3.3)	2.5 (1.2-4.7)		
Haubelt 2002 Ikke randomisert CT N=67 Pop= åpen hjerteoperasjon	N=36 Median (range)	N=31 Median (range)		
Før transfusjon	2.7 (0.8-7.8)	2.6 (0.55-8.8)		
60 min etter transfusjon	2.95 (1.25-7.55)	2.95 (0.8-6.1)		
Lerner 2000 RCT N=45 Pop= LD og koagulopati, inkludert pasienter på warfarin eller med Vit K mangel	N=22 Gjennomsnitt (SD*)	N=23 Gjennomsnitt (SD)		
Baseline	3.693 (1.635)	3.983 (1.696)		
Endring etter første transfusjon	(N=18) 0.167 (0.921)	(N=22) 0.012 (0.642)		
Wieding 1999 RCT N=71, kun abstrakt Pop=Cardiopulmonar by-pass operasjon	N=35		N=36	
Forfatterne rapporterer en signifikant økning i fibrinogen i MB-FFP vs SD-FFP	Data ikke gitt		Data ikke gitt	

* SD standard deviasjon

** IQR interkvartil bredde

Protrombin tid (PT)

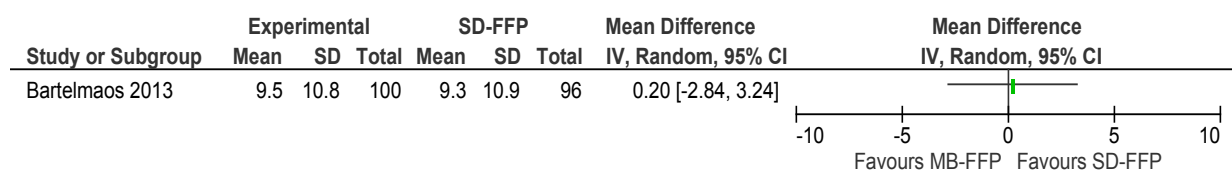
Ingen av de seks studiene (Bartelmaos 2013, Fisher 1997, Freeman 1998, Haubelt 2002, Lerner 2000 og Williamson 1999) som målte PT fant statistisk signifikante

forskjeller mellom pasienter som fikk henholdsvis MB-FFP, Q-FFP eller FFP versus SD-FFP (2, 25-29). Resultatene er nærmere presentert nedenfor.

MB-FFP versus SD-FFP

I studien til Bartelmaos et al. har gjennomsnittlig forskjell i endring i PT 0,20 (95 % KI: -2,84 til 3,24) sekunder etter transfusjon av MB-FFP sammenlignet med SD-FFP gruppen (Figur 8).

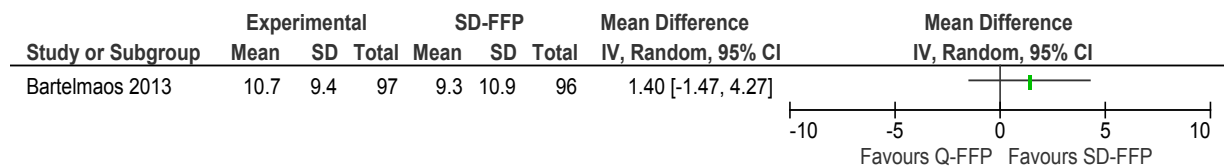
Kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert til å være lav fordi antall deltakere var lavt (Vedlegg 5).



Figur 8. Endring i PT (sek) etter transfusjon av MB-FFP versus SD-FFP hos pasienter under levertransplantasjon (LT) i en RCT, n=196 (28)

Q-FFP versus SD-FFP

I den andre armen av Bartelmaos' studie var gjennomsnittlig forskjell i endring i PT 1,40 (95 % KI: -1,47 til 4,27) sekunder etter transfusjon av Q-FFP sammenlignet med SD-FFP (Figur 9).

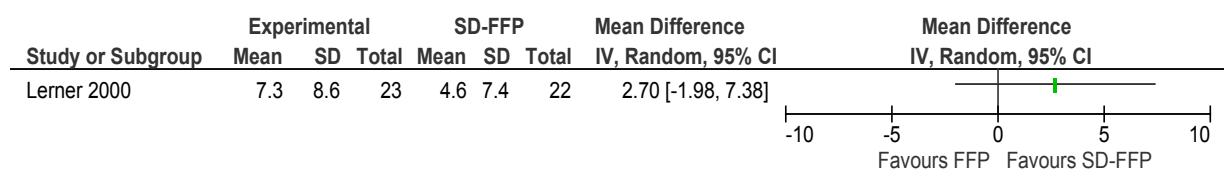


Figur 9. Endring i PT (sek) etter transfusjon av Q-FFP versus SD-FFP hos pasienter under levertransplantasjon (LT) i en RCT, n=193, (28)

Kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert til å være lav fordi antall deltakere var lavt (Vedlegg 5).

FFP versus SD-FFP

Gjennomsnittlig forskjell i endring i PT i studien til Lerner et al. var 2,70 (95 % KI: -1,98 til 7,38) sekunder (Figur 10) etter transfusjon av FFP sammenlignet med SD-FFP (26).



Figur 10. Endring i PT (sek) etter transfusjon av SD-FFP versus FFP under operasjon hos pasienter med leversykdom (LD) i en RCT, n=45 (26)

Resultatene for de øvrige studiene (Fisher 1997, Freeman 1998, Haubelt 2002 og Williamson 1999) som sammenlignet FFP med SD-FFP, er listet opp i Tabell 8 (2, 25, 27, 29). Forfatterne rapporterer ingen forskjell mellom gruppene i PT etter transfusjon.

Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen ble vurdert til å være svært lav fordi antall deltakere var lavt, konfidensintervallet bredt og det var risiko for skjevhet (Vedlegg 5).

Tabell 8. PT (sekunder) målt i seks RCTer etter transfusjon av MP-FFP, Q-FFP eller FFP versus SD-FF hos pasienter med leversykdom (LD) /-transplantasjon (LT) eller hjertesykdom. Resultatene er gitt som endring i antall sekunder eller som absolutt tid

Studie	SD-FFP	FFP	MB-FFP	Q-FFP
Bartelmaos 2013 RCT N=293 Pop= LT	N=96 Gjennomsnitt (SD*) Median (IQR**)		N=100 Gjennomsnitt (SD) Median (IQR**)	N=97 Gjennomsnitt (SD) Median (IQR**)
Før transfusjon	34.8 (12.9) 34.0 (25.0-42.0)		32.3 (12.7) 32.0 (22.5-39.0)	33.3 (13.5) 33.0 (27.0-39.0)
Endring etter transfusjon	9.3 (10.9) 11.0 (3.0-17.0)		9.5 (10.8) 10.5 (4.0-17.0)	10.7 (9.4) 11.0 (5.0-17.0)
Endring ved operasjonsslutt	3.5 (14.9) 3.0 (-7.0-15.0)		6.4 (14.8) 6.0 (-2.0-16.0)	6.7 (13.9) 7.0 (-3.0-16.0)
Fisher 1997 RCT=21, kun abstrakt Pop=LD og koagulopati	N=12 Median (range)	N=9 Median (range)		
Før transfusjon	30.5 (18-60)	21 (17-28)		
Etter full FFP dose	22.5 (17-32)	18 (16-23)		
3.Freeman 1998 RCT N=25 Pop=LT	N=12 PT: INR*** values Median (range)	N=13 PT: INR*** values Median (range)		
Før transfusjon	1.5 (1.0-3.9)	1.5 (0.9-3.9)		
Etter transfusjon	1.6 (1.0-3.2)	1.6 (1.0-2.5)		
24 timer etter transfusjon	1.8 (1.0-2.6)	1.6 (1.3-2.8)		
Haubelt 2002 Ikke randomisert CT N=67 Pop= åpen hjerteoperasjon	N=36 Median (range)	N=31 Median (range)		
Før transfusjon	16.5 (13-36)	16.5 (13-44.5)		
60 min etter transfusjon	15.5 (13-26.5)	16 (13-25)		
Lerner 2000 RCT N=45 Pop= LD og koagulopati, in- kludert pasienter på warfarin eller med Vit K mangel	N=22 Mean (SD*)	N=23 Mean (SD*)		
Baseline	20.7 (8.2)	23.3 (10.2)		
Endring etter første transfu- sjon	-4.6 (7.4)	-7.3 (8.6)		
Williamson 1999 RCT N=24 Pop=LD og koagulopati	N=13 PT (INR*** verdier) Median (range)	N=11 PT (INR*** vverdier) Median (range)		
Før Transfusjon	3.0 (1.5-5.8)	2.0 (1.4-3.1)		
Etter transfusjon	2.3 (1.5-3.3)	1.8 (1.4-2.4)		
24 timer etter transfusjon	2.5 (1.6-4.3)	1.7 (1.3-2.4)		

* SD standard deviasjon

** IQR interkvartil range

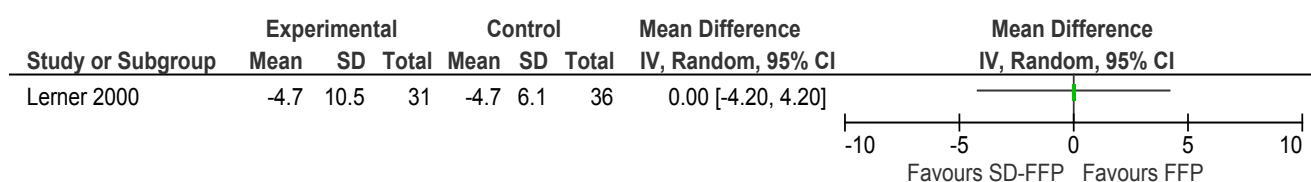
*** INR international normalized ratio

Aktivert partiell tromboplastin tid (APTT)

Ingen av de tre studiene (Lerner 2000, Haubelt 2002 og Williamson 1999) som målte APTT (sekunder) etter transfusjon av FFP sammenliknet med transfusjon av SD-FFP fant statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene (2, 25, 26).

FFP versus SD-FFP

I den ene studien av Lerner et al. (26), der vi kunne beregne gjennomsnittlig forskjell i endring i APTT var denne på 0,0 (95 % KI: -4,20 til 4,20) sekunder (Figur 11).



Figur 11. Endring i APTT (sek) etter transfusjon av FFP versus SD-FFP under operasjon hos pasienter med leversykdom (LD) i en RCT, n=45, (26).

Resultatene for de to andre studiene er presentert i tabell 9. Forfatterne rapporterte ingen statistisk signifikante forskjell mellom gruppene.

Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for de tre studiene vurderte vi til å være svært lav (Vedlegg 5).

Tabell 9. Aktivert partiell tromboplastintid (APTT) (sekunder) målt i tre studier etter transfusjon av FFP sammenliknet med SD-FFP hos pasienter med leversykdom (LD) eller som gjennomgikk åpen hjertekirurgi

Studie	SD-FFP	FFP	MB-FFP	Q-FFP
Haubelt 2002 Ikke randomisert CT N=67 Pop= Åpen hjerteoperasjon	N=36 Median (range)	N=31 Median (range)		
Før transfusjon	50 (32-112)	50 (35-200)		
60 min etter transfusjon	43 (27-103)	47 (35-111)		
Lerner 2000 RCT N=45 Pop= LD og koagulopati, inkludert pasienter på warfarin eller med Vit K mangel	N=22 Gjennomsnitt (SD)	N=23 Gjennomsnitt (SD)		
Endring etter første transfusjon	-4.7 (6.1)	-4.7 (10.5)		
Williamson 1999 RCT N=24 Pop=LD and koagulopati	N=13 APTT forlengelse Median (range)	N=11 APTT forlengelse Median (range)		
Før transfusjon	27 (7-100)	13 (-12-90)		

Studie	SD-FFP	FFP	MB-FFP	Q-FFP
Etter transfusjon	27 (7-60)	14 (-3-74)		
24 timer etter transfusjon	22 (5-41)	2 (-5-15)		

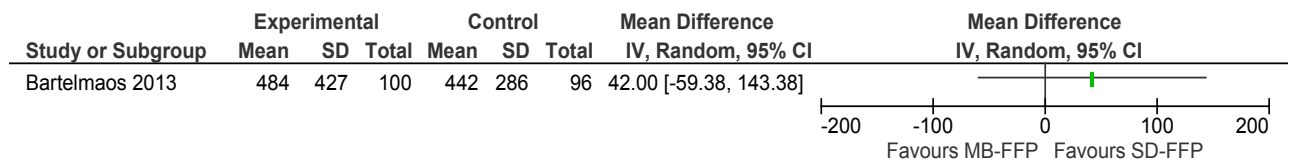
* SD standard deviasjon (avvik)

Blødning

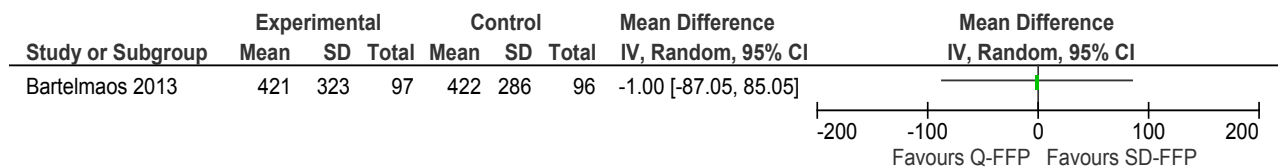
Bartelmaos-studien var den eneste som hadde målt tap av hemoglobin som mål på intraoperativ blødning (28). De fant ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene, verken for MB-FFP (gjennomsnittlig forskjell: 42, 95 % KI: -59,38 til 143,38) (Figur 12a) eller Q-FFP (gjennomsnittlig forskjell: -1,00, 95 % KI: -87,05 til 85,05) (Figur 12b) versus SD-FFP.

Kvaliteten på dokumentasjonen for både MB-FFP og Q-FFP versus SD-FFP vurderte vi til å være lav (Vedlegg 5).

a)



b)



Figur 12. Endring i tap av hemoglobin (Hb) målt i gram (g) etter transfusjon av a) MB-FFP eller b) Q-FFP versus SD-FFP hos pasienter under levertransplantasjon i en RCT, n=293 (28).

Sammenfatning av kliniske funn

Vi fant ingen påviselig forskjell i fibrinogen (g/l), PTT (sek), ATT (sek) og tap av hemoglobin som mål på intraoperativ blødning (g) mellom gruppene etter transfusjon av henholdsvis MB-FFP, Q-FFP og FFP versus SD-FFP. Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for disse utfalssmålene var lav for både MB-FFP og Q-FFP versus SD-FFP, og vi har lav tillit til effektestimaterne. Vi har svært lav tillit til kvaliteten på dokumentasjonen for sammenligningene mellom gruppene som fikk transfundert FFP versus SD-FFP, og vi kan derfor ikke utelukke at det likevel kan finnes en forskjell.

Planlagte og pågående studier

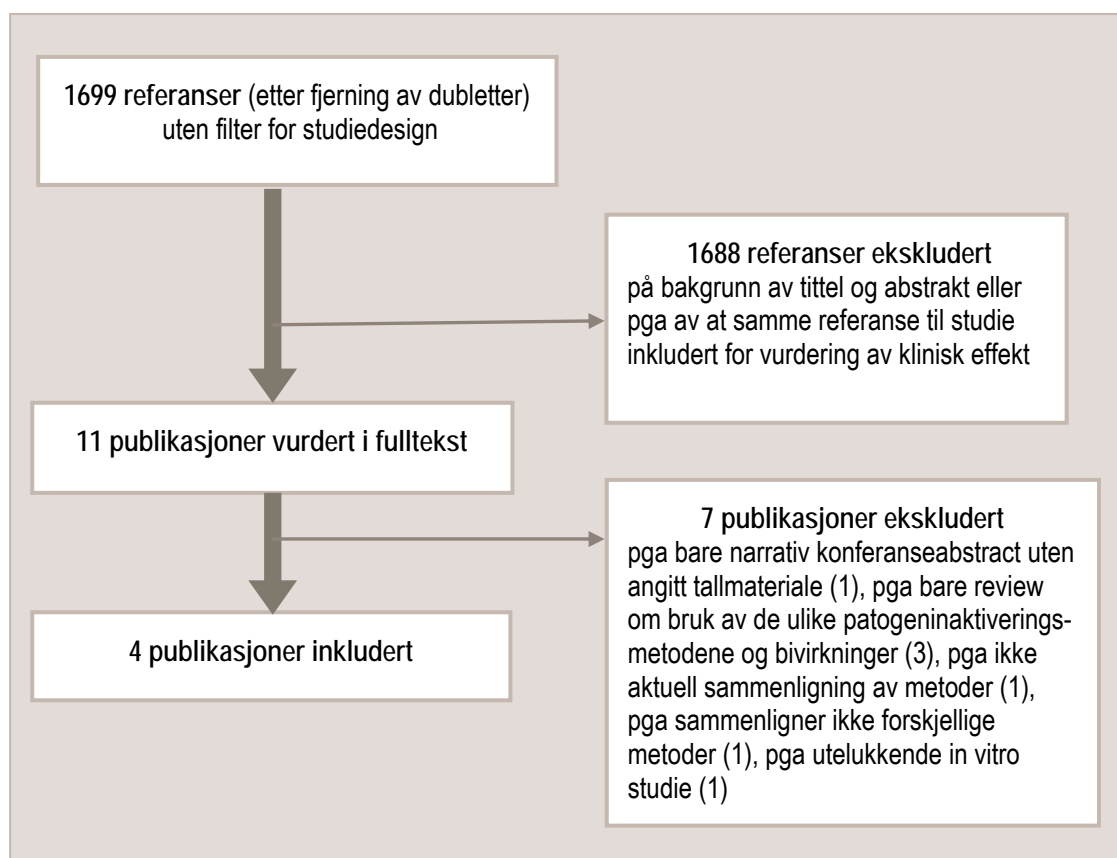
Vi har søkt etter planlagte og pågående studier på www.clinicaltrials.gov. Vi benyttet søkeordene «plasma transfusion» eller «Octaplas» og fant to pågående studier (Vedlegg 5).

Bivirkninger og sikkerhet

Utvelgelse av litteratur

Vi undersøkte om de syv studiene som var inkludert for vurdering av klinisk effekt hadde rapportert om bivirkninger, og valgte å rapportere disse dersom data om aktuelle uønskede hendelser forelå.

I tillegg, for å fange opp alle publikasjoner som hadde gjennomført sammenligninger i samsvar med inklusjonskriteriene våre, valgte vi å søke etter studier uten bruk av filter for kontrollerte studier (som for vurdering av klinisk effekt). Her identifiserte vi 1699 referanser (Figur 13). På bakgrunn av tittel og abstrakt fant vi elleve mulig relevante publikasjoner. Etter gjennomlesning av fulltekst, ekskluderte vi syv av disse elleve publikasjonene. Begrunnelsene for eksklusjon vises i flytskjemaet og endte altså opp med inklusjon av ytterligere fire studier, som omhandlet bivirkninger ved transfusjon av SD-FFP, FFP, IA- FFP, MB-FFP og Q-FFP.



Figur 13. Flytskjema for utvelgelse av artikler for vurdering av bivirkninger

Inkludert litteratur

De syv studiene som inngikk i vurderingen av klinisk effekt, hadde alle (mer eller mindre omfattende) rapportert uønskede hendelser ved bruk av de ulike plasmaalternativene (1, 2, 25-29).

Videre inkluderte vi fire retrospektive publikasjoner som viste seg å være basert på nasjonale hemovigilansrapporter fra hhv. Frankrike, Hellas og Finland (30-33). Én studie var basert på hemovigilansdata fra én region i Frankrike og den eneste som var i form av en peer-reviewet vitenskapelig artikkel (32). Én power-point-presentasjon og én poster rapporterte fra nasjonale franske hemovigilansdata (31, 33) og et konferanseabstrakt var basert på finske hemovigilansdata (30).

Til slutt inkluderte vi tolv hemovigilansrapporter fra Frankrike og Norge fra 2007 frem til 2012 for å prøve å få en indikasjon på hyppighet av de ulike bivirkningene og eventuelle forskjeller mellom de ulike plasmaproduktene (34-44).

Kvalitetsvurdering

Vi har ikke foretatt noe kvalitetsvurdering av dokumentasjonsgrunnlaget for vurdering av bivirkningene, da alle resultatene baserer seg på innrapportering av uønskede hendelser og disse stort sett er veldig få og til dels mangelfulle.

Funn

Fra de syv studiene inkludert for vurdering av klinisk effekt

Studien av Bartelmaos et al. registrerte bivirkninger under levertransplantasjonen og 15 dager etter operasjonen (28). Bivirkninger besto av vanlige komplikasjoner forbundet med levertransplantasjon (f. eks. lungeemboli, trombose og akutt avstøtning), mens det ikke oppsto noen uønskede hendelser av typene nevnt i inklusjonskriteriene for vår rapport (f.eks. TRALI, allergiske reaksjoner og TTI). Dødsraten var tilsvarende som den observert ved levertransplantasjoner, og det var ingen forskjell med hensyn til bivirkninger mellom de tre plasma-typene SD-FFP, MB-FFP og Q-FFP.

Studien av Freeman et al. registrerte bivirkninger under - og 24 timer etter levertransplantasjonen (27). Pasientene ble monitorert med hensyn til puls, blodtrykkfall (over 30 mmHg ble notert), temperatur, endringer på hudoverflaten, og alle alvorlige hendelser og dødsfall ble rapportert. Det var ingen dødsfall etter 24 timer, ingen feberreaksjoner eller andre uønskede hendelser. Pasientene ble testet før og 6-21 måneder etter transplantasjonen for HIV, HBV og HCV, samt HAV og B19, og det ble ikke påvist noen forskjell mellom plasmaene.

Studien av Fisher et al. registrerte bivirkninger, men ga ingen informasjon om hvor lang oppfølgingstiden var (29). Forfatterne rapporterte at det oppsto ingen alvorlige

uønskede hendelser og at de ikke kunne påvise at det hadde oppstått overføring av infeksjoner forbundet med plasmatransfusjonene.

Studien av Haubelt et al. registrerte bivirkninger, men oppga ikke oppfølgingstid (2). Forfatterne opplyser at fire pasienter døde i SD-FFP-gruppen og 10 i FFP-gruppen mellom dag 1 og dag 32 etter studien, men at disse dødsfallene ikke var knyttet til plasmatransfusjonene. Ellers observerte de ingen feberreaksjoner eller andre uønskede hendelser.

Studien av Lerner et al. registrerte bivirkninger (26). Etter 90 dager var 16 pasienter døde (8 i hver gruppe), men ingen av dødsfallene var relatert til plasmatransfusjonenes eller plasmatypenes manglende effekt. Det oppsto ikke noen alvorlige uønskede hendelser, men 2 FFP-pasienter fikk feber, mens 1 SD-FFP-pasient fikk bryst- og ryggmerter og 1 SD-FFP-pasient fikk diaré under transfusjonen, i tillegg til at 1 SD-FFP- og 2 FFP-pasienter fikk blodtrykksfall med mer enn 20 mm Hg. Pasientene ble testet 3 mnd. etter transplantasjonen for HIV, HBV og HCV, og det var ingen forskjell mellom plasmatypene.

Studien av Wieding et al. registrerte bivirkninger, men oppga ikke under hvilket tidsrom (1). Forfatterne informerer ikke om hvilke bivirkninger de så etter, men opplyser at de ikke observerte noen uønskede hendelser som kunne knyttes spesifikt til type plasma/type virus-inaktivering som var benyttet.

Studien av Williamson et al. registrerte bivirkninger (25). Temperatur, puls, blodtrykk, endringer i huden ble notert før behandlingen og 30, 60, og 120 minutter samt 4 timer etter at infusjonen startet. Uønskede hendelser var definert som økning i temperatur på over 1°C over baseline, økning i puls på over 10 slag i minuttet, blodtrykksfall på mer enn 10 mm Hg eller endringer i huden inntil 24 timer etter infusjonen. Etter 9 dager hadde 3 pasienter dødd (1 i FFP-gruppen og 2 i SD-FFP-gruppen), men årsaken var ikke knyttet til plasmatransfusjonen. Alle pasienter gjennomgikk behandlingen uten bivirkninger, og det oppsto ingen feberreaksjoner. Én av pasientene fikk en mild reaksjon mot SD-FFP plasma bestående i kvalme og kløe. Pasientene ble testet før og 6-21 mnd. etter transplantasjonen for HIV, HBV og HCV, samt HAV og B19, og det ble ikke påvist noen forskjell mellom plasmaene.

Fra de fire publikasjonene som retrospektivt sammenlignet én eller flere av plasma-alternativene med Octaplas (SD-plasma)

I power-point presentasjonen av Alvarez og medarbeidere (Macopharma) fra 2013 var resultatene tatt fra AFSSAPS/ANSM hemovigilans rapportene fra Frankrike i perioden 2005-2011 (Tabell 11) (33). Forfatterne ekstraherte data om allergiske reaksjoner med alvorlighetsgrad 2-3 (moderat til alvorlig) og med et imputabilitetsnivå over nivå 1. Imputabilitetsnivå sier noe om hvor sikker man er på at et blodprodukt har ført til den uønskede hendelsen, hvor nivå 1 er «mulig», nivå 2 er «sannsynlig»

og nivå 3 er «sikker»). Forfatterne rapporterte «ingen signifikant assosiasjon» mellom de ulike plasmatype med hensyn til reaksjon-frekvensen med alvorlighetsgrad 2-3 og imputabilitetsnivå 2-3 for perioden 2005-2011, 2008-2011 eller 2009-2011.

I studien til Bost et al. fra 2013 ble fire typer friskfrosset plasma (FFP) sammenliknet retrospektivt over en 10 års periode i en region i Frankrike: metylenblått (MB)-, amotosalen (IA)-, karantene (Q)- og solvent-detergent (SD)-plasma (32). Utfallsmålet var antall uønskede hendelser (Adverse Events, AE) som var oppgitt som antall hendelser i forhold til antall enheter brukt, og som antall hendelser per 10⁴ enheter. Sammenlikningene var utført parvis. Den eneste forskjellen som ble funnet var statistisk signifikant flere uønskede hendelser ved transfusjon av Q-FFP enn SD-FFP (Tabell 11). Forfatterne konkluderer med at for alle plasmatyper var antall uønskede hendelser svært lavt, og at FFP var meget trygt uansett i forhold til alvorlige uønskede hendelser eller «Serious Adverse Events» (SAE).

Resultater fra hemovigilans-studien i Frankrike fra en 10 års periode (2000-2011) er blitt presentert i en poster av Kientz et al. i 2011 (31). Tre plasmaprodukter var sammenliknet: SD-FFP (38%), MB-FFP (55%) og amotosalen /UVA light plasma eller IA-FFP (6%). Forfatteren rapporterte redusert nivå av fibrinogen ved MB-FFP og redusert SD-FFP protein S. Antall alvorlige uønskede hendelser (SAE) var 4 (0,28 per 10 000 enheter) for SD-FFP (alle allergier), null for FFP og 12 (0,58 per 10 000) for MB-FFP. Blant de 12 alvorlige uønskede hendelsene ved transfusjon av MB-FFP var 8 allergier, 2 volum overload, 1 TRALI og 1 ukjent (Tabell 11). Tre alvorlige reaksjoner knyttet til transfusjon av MB-FFP ble også rapportert separat ved senere oppfølgingsundersøkelser. Forfatteren konkluderer med at det bare er noen forskjeller funnet med hensyn til koagulasjonsfaktorer etter MB-FFP behandling, men påpeker at det er grunn til bekymring når det gjelder den mulige sterke assosiasjonen av alvorlige allergiske reaksjoner knyttet til transfusjon av MB-FFP.

Resultater fra det nasjonale blodprogrammet Finnish Red Cross Blood Service (FRC BS) ble presentert i et abstrakt av Krusius og medarbeidere fra 2010 (30). Hensikten med studien det vises til var å undersøke frekvensen av alvorlige uønskede hendelser (SAE) relatert til transfusjon av SD-FFP sammenliknet med vanlig FFP (Tabell 11). Forfatterne rapporterte at antall alvorlige uønskede hendelser ble redusert fra 22/90372 ved transfusjon av FFP i 2005 til 5/135750 ved transfusjon av SD-FFP i 2009, og reduksjonen var signifikant, $p < 0,00014$. I Tabell 11 er antall hendelser presentert for hvert år. Totalsummen forfatterne angir er fremkommet ved at antall hendelser per år er summert over antall enheter brukt.

Tabell 11. Uønskede hendelser (adverse events) /allergiske reaksjoner (AR)

Studie	SD-FFP	FFP	MB-FFP	Q-FFP
Alvarez 2013, PPT presentasjon, Macopharma Frankrike, AFSSAPS Hemovigilance report 2005-2011				

Studie		SD-FFP	FFP	MB-FFP	Q-FFP
<i>Utvikling per år, per 10⁵ enheter, imputabilitet 3-4, Grade 2-3 AR</i>					
	2005	2,6			1,7
	2006	0,8			1,8
	2007	2,2			4,5
	2008	5,1		8,5	0,9
	2009	2,8		3,9	
	2010	4,8	IA**: 3,8	4,1	
	2011	2,9	IA**: 1,5	0,5	
Bost 2013, retrospektiv studie Frankrike, region, over 10 år		Totalt 105964 enheter			
		17,9%	AI: 34%	9,7%	38,4%
Totalt antall uønskede hendelser per 10 ⁴ over en 10-års periode		4,86	4,16	1,05	7,14*
Imputabilitet 1-3	antall hendelser per 10 ⁴ enheter	2 /16015 1 /10000	15 /36035 4,1 /10000	5 /10283 4,8 /10000	29 /40631* 7 /10000
Totalt:	antall hendelser per 10 ⁴ enheter	48 /105964 4,5 /10000			
Imputabilitet 2-3	antall hendelser per 10 ⁴ enheter	1 /19015 0,5 /10000	3 /10283 2,9 /10000	8 /36035 2,2 /10000	23 /40631* 5,7 /10000
Totalt:	antall hendelser per 10 ⁴ enheter	35/105964 3,3/10000			
Kientz 2011 Poster Frankrike					
Enheter transfusert fra 2000-2011		142 533	22 933	204 814	
SAE Imputabilitet 2-4 antall hendelser (per 10 ⁴)		57 (3,99)	12 (5,23)	136 (6,64)	
Allergiske reaksjoner: antall allergiske reaksjoner (per 10 ⁴)		48 (3,36)	7 (3,05)	114 (5,56)	
SAE. Grade 3-4 og imputabilitet 3-4		4 ^a (0,28)	0(0)	12 ^b (0,58)	
a= allergier, b= 8 allergier, 2 volum overload, 1 TRALI og 1 ukjent					
Krusius 2010 abstract Finland		Antall SAE	Antall SAE		
	2005	n.a./5482	8/38173		
	2006	n.a./8461	7/37732		
	2007	1/32280	7/14467		
	2008	2/52917	-		
	2009	2/50553	-		
Totalt (FFP vs Octoplas: p<0.000014)		5/135750	22/90372		
Fra 2005 til 2009: SAE sank fra 22/90372 til 5/135750 (FFP vs Octoplas, p<0,000014)					
AR= allergisk reaksjon AE= uønsket hendelse (adverse event) SAE= alvorlig uønsket hendelse (serious adverse event) *= signifikant forskjellig fra SD FFP Imputabilitet 1-3 (mulig, sannsynlig og sikker) i Bost 2013 Imputabilitet 2-3 (sannsynlig og sikker) i Bost 2013 Imputability 2-4 (mulig, sannsynlig og sikker) i Kientz 2011 Imputability 3-4 (sannsynlig, sikker) i Alvarez 2013, Kientz 2011 **IA (Intercept amotosalen) er det som er vist i denne presentasjonen (ikke FFP som i resten av denne kolonnen i tabellen)					

Fra hemovigilansrapporter

ANSM (Frankrike)

Frankrike har gjennom flere år benyttet de ulike metodene for patogeninaktivering av plasma i tillegg til at de har et omfattende hemovigilans-apparat og system for melding av uønskede hendelser (se Innledning om «Praksis i andre land»). Derfor valgte vi å se nærmere på de årlige franske rapportene, for å se om dataene kunne indikere eventuelle forskjeller i bivirkninger mellom plasmatype.

Tabell 12 viser antall uønskede hendelser meldt inn hvert år. Tallene i Tabell 12 er ekstrahert fra de franske årlige hemovigilansrapportene fra 2008 til 2014, altså som dekker årene 2007 frem til 2012 (39-44). Total antall hendelser øker for hvert år, men de er meget få tatt i betraktning antall plasmaenheter transfundert.

Tabell 12. Antall uønskede hendelser forbundet med transfusjon av plasma rapportert 2007-2012 i Frankrike (39-44)

År	Total	Patogeninaktiverte (PI) enheter			Karantene (Q)	Uønskede hendelser				
		SD	IA	MB		Totalt	TRALI	FNHTR	Allergiske reaksjoner	TTI
2012	388630	67413	140006	33987 ^(c)	146570	280	7 ^(a)	12	260	1 ^(b)
2011	379922	104826	68440	206578	78	222	5 ^(d)	20	194 ^(e)	3 ^(b)
2010	382449	83163 ^(h)	52692	246460	134	204	8 ^(d)	5	191 ^(f)	0 ^(g)
2009	371658	142533	22933	204814	1378	187	2 ^(d)	15	170	0
2008	328562	137996 ⁽ⁱ⁾	15928 ⁽ⁱ⁾	57498 ⁽ⁱ⁾	117140	132	5	6	121	0
2007	313459	131652 ⁽ⁱ⁾	2372 ⁽ⁱ⁾	0	179435	142	7	7	128	0

- (a) To av de sju tilfellene man kunne fastslå med sikkerhet at årsak skyldtes plasmaproduktet: 1 tilfelle med MB og 1 med karantene, og videre opplyser ANSM en forekomst av TRALI på 1,4/100.000 enheter for karateneplasma og 2,9/100.000 enheter for MB (44)
- (b) Av de 4 tilfellene i 2011 og 2012 av overføring VHE (virus hepatitt E) via plasmatransfusjon, var 2 med SD, 1 med Q og 1 med amotosalen (44)
- (c) MB ble bestemt tatt ut av bruk i Frankrike fra 1. mars 2012 hvorav endring av profil ift. tidligere år (44)
- (d) Ingen info om hvilke type plasma var involvert (40, 43)
- (e) ANSM-rapporten for 2011 viser til 3,5 ganger flere allergiske reaksjoner ved bruk av MB sammenlignet med SD og amotosalen i de tilfellene de er sikre på at reaksjonen skyldes plasmatransfusjonen (43)
- (f) Afssaps-rapporten for 2010 viser til 2,5 ganger flere allergiske reaksjoner ved bruk av MB sammenlignet med SD i tidsrommet 2005-2010, dog er de alvorlige reaksjonene sjeldne (42)
- (g) Bare bakterielle infeksjoner (og ikke virale) er rapportert (42), så har antatt at ingen rapporterte virale TTI
- (h) Afssaps rapporterer at vanskeligheter med produksjon av SD-plasma i 2010 forklarer endring i forhold av bruk mellom plasmatype dette året sammenlignet med andre år (42)
- (i) Estimert ut i fra grafen fordi eksakt antall enheter ikke oppgitt (39)

I hemovigilansrapporter klassifiseres uønskede hendelser i forhold til alvorlighetsgrad 1, 2 og 3 (mindre alvorlig, alvorlig og livstruende) og i forhold til imputabilitet (1, 2 og 3), det vil si hvor sikker man er på at et blodprodukt har ført til den uønskede hendelsen (mulig, sannsynlig og sikker). Ved bruk av tall angitt i Tabell 12 og data om antall og type hendelser meldt inn for årene 2007 til 2012 har vi sammenstilt i Tabell 13. Tallene i Tabell 13 er altså ekstrahert fra de franske årlige hemovigilansrapportene fra 2008 til 2014 (39-44). Rapporteringen varierer til dels fra år til år. Noen år fokuseres det spesielt på spesifikke typer hendelser, andre bare

på alvorlige hendelser, og andre bare der imputabiliteten er sannsynlig eller sikker dvs. 2 til 3 (I:2-3). Dette gjør det vanskelig å sammenstille dataene, men man kan gjøre observasjoner.

Tabell 13. Antall uønskede hendelser per 100.000 enheter plasma transfundert

Plasma	Alle diagnosene						TRALI				FNHTR		Allergi				TTI (VHE)			
	Imput. Grad	I:1-3 G:Alle	I:1-3 G:3	I:2-3 G:2-3	I:1-3 G:Alle	I:2-3 G:2-3	I:1-3 G:Alle	I:2-3 G:2-3	I:1-3 G:Alle	I:2-3 G:2-3	I:1-3 G:Alle	I:2-3 G:2-3	I:1-3 G:Alle	I:2-3 G:2-3	I:1-3 G:Alle	I:2-3 G:2-3	I:1-3	I:2-3		
2012																				
SD	72,0	-	7,2	-	4,1	-	1,8	-	1,0	0	3,1	-	0,3	66,9	-	44,0	-*	0,5	0,3	1,5
IA		-		-		-		-		0		-			-		-*			0
MB		-		-		-		-		2,9		-			-		-*			0
Q		-		-		-		-		1,4		-			-		-*			0
2011																				
SD	58,4	-	6,1	-	-	-	1,3	-	0,8	-	5,0	-	-	52,1	-	12,4	4,8	-	0,8	1,0
IA		-		-		-		-		-		-			-		5,8			1,5
MB		-		-		-		-		-		-			-		8,2			0
Q		-		-		-		-		-		-			-		-			0,5
2010																				
SD	53,3	42,1	4,7	6,0	4,7	6,0	2,1	0	0	0	1,3	2,4	-	49,9	28,9	4,2	4,8	-		
IA		41,8		5,7		3,8		1,9		0		1,9			36,1		3,8			
MB		56,8		9,3		4,5		2,4		0		0			50,3		4,1			
Q		-		-		-		-		-		-			-		-			
2009																				
SD	50,3	40,0	5,9	3,5	4,3	2,8	0,5	0,7	0,3	0	4,0	2,1	-	45,6	33,8	3,2	2,8	-		
IA		52,3		0		0		0		0		17,4			30,5		0			
MB		36,6		8,3		5,8		0,5		0,5		3,9			55,6		3,9**			
Q		-		-		-		-		-		-			-		-			
2008																				
SD	40,1	30,4	6,4	-	4,3	4,3	1,5	0,7	0,6	0	4,0	1,4	-	36,8	23,2	3,0	3,6	-		
IA		25,1		-		0		0		0		6,3			12,6		0			
MB		55,7		-		7,0		0		0		0			52,2		7,0			
Q		37,4		-		3,4		3,4		1,7		2,6			48,7		0,9			
2007																				
SD	39,2	21,7	8,9	3,0	6,7	2,3	3,1	0	-	-	2,6	2,2	-	35,7	17,2	-	-	-		
IA		-		-		-		-		-		-			-		-			
MB		-		-		-		-		-		-			-		-			
Q		52,4		13,4		9,5		5,6		-		2,8			49,6		-			

* Under utredning (44)

** Ett dødsfall grunnet allergisk reaksjon etter MB-patogen-inaktivert plasma transfusjon tilsvarende 0,30 per 100.000 enheter MB-plasma med imputabilitet = 2 (41)

Fra 2007 til 2012 har det vært en jevn økning av rapporterte uønskede hendelser forbundet med plasmatransfusjon (fra 39,2 til 72,0 per 100.000 enheter transfundert), men forekomsten er generelt sett meget lav. Tallene kan tyde på at TRALI skjer hyppigere i ikke patogeninaktivert plasma da forekomsten er 3,4-5,6/100.000 enheter karateneplasma sammenlignet med 0-2,9/100.000 enheter patogeninaktivert plasma. Tallmaterialet er for mangelfullt til å si noe om eventuelle variasjoner mellom type patogeninaktiveringsmetode som er benyttet, kanskje med unntak av allergier som ligger høyere ved bruk av metylenblått-plasma sammenlignet med SD og IA. I 2009 var det 114 tilfeller av allergiske reaksjoner med imputabilitet 2-3 som ble meldt inn i forbindelse med transfusjon av MB-plasma tilsvarende en forekomst på 56 hendelser per 100.000 enheter MB-plasma transfundert. Derimot, når det gjaldt de alvorlige tilfellene (grad 2-3) og de sikreste (imputabilitet 2-3) (altså 8 tilfeller), var forekomsten ned på 4 per 100.000 MB-plasma enheter transfundert (41).

Rapportering av enkelttilfeller ved bruk av plasma som årsak til død i Frankrike 2012: Ingen dødsfall rapportert forbundet ved bruk av plasma (44)

2011: Ingen dødsfall rapportert forbundet ved bruk av plasma (43)
 2010: Ingen dødsfall er rapportert forbundet ved bruk av plasma (42)
 2009: Ingen dødsfall er rapportert forbundet ved bruk av plasma (41)
 2008: Ett dødsfall av alvorlig allergi som trolig (Imputabilitet=2) skyldes MB-plasma (40)
 2007: Ett dødsfall av TRALI var sikkert (Imputabilitet=3) forbundet med karantene plasma transfusjon og ett annet dødsfall (ikke beskrevet) trolig (Imputabilitet=2) forbundet med karanteneplasma transfusjon (39)

Hemovigilans (Norge)

Tabell 14. Uønskede hendelser forbundet med transfusjon av SD-plasma (Octaplas®) rapportert i Norge 2005-2012

År	Ant. enheter transfundert	TRALI	FNHTR (alle)	FNHTR (alv.)	Milde allergiske reaksjoner	Anafylaksi	TTI
2012	49733	0	?	0	3	1	0
2011	48671	0	?	1	0	1	0
2010*	45085	0	?	0	4	0	0
2009	45344	0	2	?	3	1	0
2008	47690	0	3	?	6	0	0
2007	39867	0	6	?	6	0	0

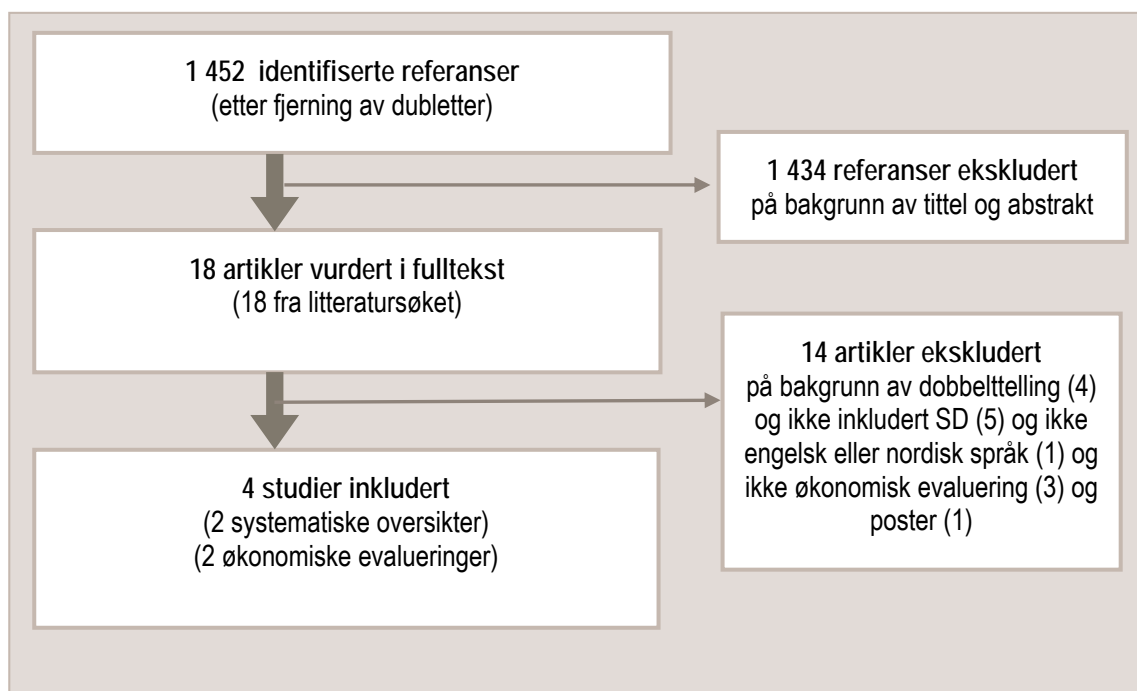
*Fra 2010 meldtes ikke lenger alle FNHTR, men bare de alvorlige tilfellene (36).

Tallene i Tabell 14 er ekstrahert fra de norske årlige hemovigilansrapportene fra 2008 til 2013, altså som dekker årene 2007 frem til og med 2012 (34-38, 45). I Norge benyttes bare Octaplas® og vi kan derfor ikke sammenligne med andre metoder for patogeninaktivering på basis av overvåkingsrapportene fra hemovigilansgruppen ved Kunnskapssenteret. Som vist i Tabell 14 er uønskede hendelser meget få. Forekomst av TRALI er null (0/100.000 enheter). Forekomst av febrile non-hemolytiske transfusjonsreaksjoner (FNHTR) varierer mellom null og 6 tilfeller per år (0-15,1/100.000 enheter). De siste tre årene er det bare de alvorlige tilfellene som meldes inn og forekomster har variert mellom null til ett tilfelle per år (0-2,1/100.000 enheter). Antall innmeldte tilfeller av alvorlig allergi har variert mellom 0 til 6 tilfeller per år (0-15,1/100.000 enheter). Det har maksimalt vært registrert ett tilfelle per år av anafylaksi (0-2,2/100.000 enheter). Det er ikke meldt inn noen tilfeller av smitteoverføring (TTI) i løpet av denne tidsperioden.

Vi fant ikke noe dokumentasjon på de predefinerte utfallene antibiotikabruk, behov for premedikasjon, liggetid, forsinkelse i behandling eller operasjonstid.

Helseøkonomiske resultater

Etter litteratursøket identifiserte vi 1 452 referanser (Figur 14). Bare 18 publikasjoner vurderte vi som muligirelevante og innhentet i fulltekst. Fjorten ble ekskludert på grunn av dobbelttelling, ikke inklusjon av Octaplas, ikke engelsk eller nordisk språk, ikke økonomisk evaluering eller kun poster presentasjon.



Figur 14. Flytskjema som viser utvalgelse av systematiske oversikter (SR) som oppsummerer klinisk effekt og sikkerhet/ bivirkninger

Helseøkonomiske systematiske oversikter

Det er publisert to helseøkonomiske systematiske oversikter ved «Canadian Agency of Drugs and Technologies in Health» (CADTH), henholdsvis i 2009 og i 2011 (23, 24). Den siste systematiske oversikten inkluderte tre tidligere studier, fra 1994, 1999 og 2003 (46-48). Den første av disse tre studiene var en kostnad-per-kvalitetsjustert leveår (QALY)-analyse (CUA) fra USA som sammenlignet solvent-detergent frosset plasma (SD-FP) med ubehandlet plasma for forskjellige kohorter av plasmamottagere. De kliniske endepunktene var virus overføring inkludert HIV, HBV og HCV. Resultatene viste en inkrementell kostnad per QALY på US\$ 289 300 (kr 1 792 076). Prisen på SD-FP var av betydning for resultatet (46). Den andre av de identifiserte studiene var fra Spania. Pereira og kolleger publiserte en CUA hvor de sammenlignet SD-FFP med friskfrosset plasma (FFP) for forskjellige kohorter av plasma mottagere opp til 70 år. De brukte samme kliniske utfallsmål som den tidligere studien; HIV, HBV og HCV. I samsvar med den tidligere studien viste resultatene en liten QALY-gevinst til en høy kostnad. Resultatene ble forklarte med en lav risiko for transfusions-overførte virus kombinert med en høy alder og lav forventet levetid for de fleste plasma-mottagere. Den estimerte kostnaden per QALY var \$2 156 398 (kr 13 338 241) (47). I de to studiene publisert før 2000 var ikke «transfusion-related acute lung injury» (TRALI) inkludert i de kliniske endepunktene. Den siste av de identifiserte studiene var fra Storbritannia og publisert i 2003. Utfallsmålene i studien inkluderte som i de tidligere HIV, HBV og HCV. I tillegg var TRALI inkludert, med en insidensrate på 1:5 000 transfunderte enheter av FFP. Effektmålet var kostnad per spart leveår (LYS). Resultatene viste en inkrementell kostnad per LYS på £22 728

(kr 232 398) for nyfødte og £98 465 (kr 1 006 954) for 70 år gamle pasienter. Resultatene viste at TRALI var den største kostnadsdriveren, på grunn av en høy insidens rate. Studien konkluderte med at i Storbritannia er SD-FP kostnadseffektiv for pasienter < 48 år og for eldre pasienter med en god klinisk prognose (48).

Publikasjonen fra Canada inneholdt, i tillegg til oppsummeringen av tidligere studier, også en metodebeskrivelse og resultater fra en egen helseøkonomisk analyse. Analysen var basert på en Markov-modell som inneholdt seks mulige transfusjonsrelaterte komplikasjoner: hepatitt A virus (HAV), HIV, HBV, HCV, P-B19 og TRALI. Hver simulert pasient ble antatt å motta i gjennomsnitt fire enheter Octaplas eller FFP. Videre antakelser var at en enhet Octaplas® var terapeutisk lik en enhet FFP, at risikoen for å få HAV og P-B19 var den samme med Octaplas som med FFP samt at det ikke var noen sannsynlighet for å få HIV, HBV, HCV eller TRALI ved bruk av Octaplas®. Det kan stilles spørsmål til om risikoen for å få HAV og P-B19 er lik ved de to produktene fordi man har en fortykningseffekt pluss nøytraliserende antistoffer i Octaplas®. Antagelig er dette uten betydning for regnestykket. Forfatterne antok også at pasientene har lik og normal resterende forventet levetid. Sannsynligheten for TRALI var estimert til 1,4 per 100 000 enheter (basert på data fra røde blodlegemer) og sannsynligheten for akutt død på grunn av TRALI var 0,1. Kostnaden per enhet Octaplas® var US\$141 (kr 873) og kostnaden per enhet FP eller FFP var US\$96 (kr 595). I standardanalysen var pasientene 50 år og diskonteringsraten 5%. Resultatene viste at Octaplas® var dyrere enn FP/FFP og gav kun en marginal økning i QALYs; 12,4784 versus 12,4786. Det gav en inkrementell kostnad per QALY på US\$934 000 (kr 5 785 686) og en inkrementell kostnad per leveår på US\$1 300 000 (kr 8 052 882). Sensitivitetsanalysene viste at resultatene var mest sensitive for kostnad per enhet Octaplas®. Hvis kostnad per enhet Octaplas ble redusert til US\$100 (kr 619), skulle kostnaden per QALY bli US\$77 000 (kr 476 978) (24).

Økonomiske evalueringer

En kostnadseffektivitetsanalyse ble utført i 2010 av van Eerd og kollegaer (49) som sammenlignet Octaplas® med ubehandlet FFP hos kritisk syke pasienter i Storbritannia. Analysen var basert på modellen utviklet i Canada av Membe og kollegaer (23) og adaptert til britiske forhold. Modellen besto av to deler: et beslutningstre for en akutt fase etter transfusjon og en Markov-modell for en langvarig fase. Alle simulerte pasienter fikk en transfusjon bestående av fire enheter Octaplas® eller FFP. Modellen inkluderte ni tilstander etter transfusjon: ingen komplikasjoner, HAV, TRALI, HBV, HCV, HIV, P-B19, prionsykdom og alvorlige allergiske reaksjoner. Kostnaden per enhet Octaplas® var £70 (kr 716) og kostnaden per enhet FFP var £28,42 (kr 291). TRALI var kun assosiert med bruk av FFP. Sannsynligheten for TRALI brukt i standardanalysen var 1 100 per 100 000 enheter FFP (0 per enhet Octaplas®). Transfusjon med Octaplas® resulterte i 0,03 QALYs sammenlignet med FFP. Den diskonterte inkrementelle kostnaden per QALY var £1 030 (kr 10 533). Sensitivitetsanalysene viste at resultatene var sensitive for sannsynligheten for TRALI ved bruk av FFP. I den første sensitivitetsanalysen var sannsynligheten for

TRALI noe redusert til 650 per 100 000 enheter når kun FFP fra mannlige givere var brukt. Da ble de totale kostandene ved bruk av FFP noe lavere, sparte leveår ble 0,02 og den inkrementelle kostnaden per QALY ble £5 246 (kr 53 636). I den andre sensitivitetsanalysen bruktes en enda lavere sannsynlighet for TRALI ved bruk av FFP: 1 per 98 362 enheter FFP, som er basert på data fra det britiske hemovigilansprogrammet «Serious Hazards of Transfusion» (SHOT). Da ble de ytterlige QALYs kun 0,00019 og den inkrementelle kostnaden per QALY £868 172 (kr 8 875 783) ved bruk av Octaplas® versus FFP. Studien ble finansiert av Octapharma.

En annen analyse basert på den samme kanadiske modellen ble nylig utført av Huisman og van Eerd med kollegaer (50). Den opprinnelige modellen ble utvidet med nye mulige komplikasjoner og analyserte kostnadseffektivitet og budsjettvirkninger for innføring av Octaplas® sammenlignet med FFP hos alle pasienter som får plasmatransfusjon i Canada. Følgende utfall ble rapportert: komplikasjoner som konsekvens av plasmatransfusjon per 10 000 transfunderte pasienter, totale leveår, totale QALYs og totalkostnad per pasient. Bruk av Octaplas® resulterte i 0,005 inkrementelle leveår og 0,021 inkrementelle QALYs sammenlignet med FFP. Totalkostnaden per pasient ved bruk av Octaplas® var CA\$613 (kr 3 454) mens totalkostnaden for FFP var CA\$916 (kr 5 162). Totalkostnader for FFP var altså høyere enn for Octaplas®, selv om kostnader knyttet til selve produktet var høyest for Octaplas® (CA\$558 (kr 3 154) - Octaplas® vs. CA\$ 384 (kr 2 164) - FFP). Men kostnader relatert til komplikasjoner etter transfusjon per pasient var høyere for transfusjoner med FFP (CA\$532 (kr 2 998) enn transfusjoner med Octaplas® som ble estimert til kun CA\$25 (kr 140). Studien ble finansiert av Octapharma.

Antakelser som gjelder innvirkning på TRALI-hyppighet er av vesentlig betydning for utfallet i økonomiske analyser av bruk av forskjellige typer plasma. I vår økonomiske analyse har vi ikke lagt inn antakelser om at de forskjellige plasmatypene har forskjellig innvirkning på noen klinisk viktige endepunkter.

Standardanalyse

I vår standardanalyse har vi vurdert tre strategier; 1) Sentral produksjon på ett sykehus 2) Regional produksjon ved ett HF innenfor hvert av de fire RHFene, 3) Produksjon på helseforetaksnivå. Vi har inkludert produksjonskostnader for fremstilling av plasma til transfusjon og ekskludert kostnader knyttet til mulige bivirkninger. Vi presenterer resultatene for det første året og de to påfølgende årene separat på grunn oppstartskostnader i det første året (Tabell 15a, 16a, 17a). Investeringskostnader presenteres i egen tabell (Tabell 18). I tilfelle vi undervurderte hvor mye ekstra tid som kreves for de ulike produksjonsmetodene har vi gjort en sensitivitetsanalyse hvor vi antatt dobbelt arbeidstid (Tabell 19-21).

Vi har endt opp med å presentere detaljerte kostnadsberegninger for seks plasma-produkter; Octaplas®, Intercept, Mirasol, Metylenblått, karanteneplasma og friskfrosset plasma. Resultatene viser at produktene grupperer seg i tre grupper i forhold

til kostnad per enhet plasma. Friskfrosset plasma og karanteneplasma gir lavest kostnader, plasma produsert ved hjelp av patogeninaktiveringsteknologi legger seg i et mellomstøkt og Octaplas® gir høyest kostnader. Friskfrosset plasma gir de laveste kostnadene av samtlige vurderte produksjonsmetoder. Av de tre patogeninaktiveringsteknologiene framstår Intercept som det rimeligste alternativet forutsatt bruk av «minipools» av plasma fra 3-10 givere.

Resultatene viser at strategi 1, sentral produksjon ved ett sykehus, gir lavest kostnader for bruk av patogeninaktiveringsteknologi for produksjon av plasma til transfusjon (Tabell 15-17). Etter det første året blir kostnadsforskjellene små mellom strategi 1 og 2. For Octaplas er kostnaden konstant siden den ikke produseres i Norge. Generelt er det første året mer kostbart enn de påfølgende årene grunnet investeringskostnader (Tabell 18). Investeringskostnader, inkludert planleggings- og rekrutteringskostnader, areal, fryserom og fryserer er høyest for strategi 2 (Tabell 18).

Tabell 15a. Strategi 1, Sentral produksjon ved ett sykehus. Sammendrag resultater år 1. Ett års inntekter og utgifter (NOK). Salgspris for plasma til Octapharma er oppgitt i intervallet kr 700 – 800 per liter i henhold til avtale med Helseforetakenes innkjøpsservice (HINAS)

	Octaplas®	Intercept	Mirasol	Metylenblått	Karantene plasma	Friskfrosset plasma
Inntekter i NOK (salgspris 700; 800)	35 786 520; 40 898 880	28 086 520; 32 098 880	28 786 520; 32 898 880	28 086 520; 32 098 880	-	-
Salg av plasma, antall liter	51 124	40 124	41 124	40 124	-	-
Utgifter i NOK	31 000 000	16 717 797	18 166 038	17 590 043	-	-
Kostnad per enhet à 200 ml	620	334	363	352	-	-
Netto gevinst, inntekter-utgifter (salgspris 700;800)	4 786 520; 9 898 880	11 368 723; 15 381 083	10 620 482; 14 732 842	10 496 477; 14 508 837	-	-

Tabell 15b. Strategi 1, Sentral produksjon ved ett sykehus. Sammendrag resultater år 2 og 3. Ett års inntekter og utgifter (NOK). Salgspris for plasma til Octapharma er oppgitt i intervallet kr 700 – 800 per liter i henhold til avtale med HINAS

	Octaplas®	Intercept	Mirasol	Metylenblått	Karantene plasma	Friskfrosset plasma
Inntekter i NOK (salgspris 700; 800)	35 786 520; 40 898 880	28 086 520; 32 098 880	28 786 520; 32 898 880	28 086 520; 32 098 880	-	-
Salg av plasma, antall liter	51 124	40 124	41 124	40 124	-	-
Utgifter i NOK	31 000 000	14 156 496	15 604 737	15 028 742	-	-
Kostnad per enhet à 200 ml	620	283	312	301	-	-
Netto gevinst, inntekter-utgifter (salgspris 700;800)	4 786 520; 9 898 880	13 930 024; 17 942 384	13 181 783; 17 294 143	13 057 778; 17 070 138	-	-

Tabell 16a. Strategi 2, Regional produksjon ved fire RHF. Sammendrag resultater år 1. Ett års inntekter og utgifter (NOK). Salgspris for plasma til Octapharma er oppgitt i intervallet kr 700 – 800 per liter i henhold til avtale med HINAS

	Octaplas®	Intercept	Mirasol	Metylenblått	Karantene plasma	Friskfrosset plasma
Inntekter i NOK (salgspris 700; 800)	35 786 520; 40 898 880	28 086 520; 32 098 880	28 786 520; 32 898 880	28 086 520; 32 098 880	-	-; -
Salg av plasma, antall liter	51 124	40 124	41 124	40 124	-	-
Utgifter i NOK	31 000 000	19 426 833	20 441 830	20 363 062	-	-
Kostnad per enhet à 200 ml	620	389	409	407	-	-
Netto gevinst, inntekter-utgifter (salgspris 700;800)	4 786 520; 9 898 880	8 359 687; 12 372 047	8 344 690; 12 457 050	7 723 458; 11 735 818	-	-

Tabell 16b. Strategi 2, Regional produksjon ved fire RHF. Sammendrag resultater år 2 og 3. Ett års inntekter og utgifter (NOK). Salgspris for plasma til Octapharma er oppgitt i intervallet kr 700 – 800 per liter i henhold til avtale med HINAS

	Octaplas®	Intercept	Mirasol	Metylenblått	Karantene plasma	Friskfrosset plasma
Inntekter i NOK (salgspris 700; 800)	35 786 520; 40 898 880	28 086 520; 32 098 880	28 786 520; 32 898 880	28 086 520; 32 098 880	-	-
Salg av plasma, antall liter	51 124	40 124	41 124	40 124	-	-
Utgifter i NOK	31 000 000	14 716 098	15 731 095	15 652 327	-	-
Kostnad per enhet à 200 ml	620	294	315	313	-	-
Netto gevinst, inntekter-utgifter (salgspris 700;800)	4 786 520; 9 898 880	13 370 422; 17 382 782	13 055 425; 17 515 367	12 434 193; 16 794 135	-	-

Tabell 17a. Strategi 3, produksjon ved 19 HF. Sammendrag resultater år 1. Ett års inntekter og utgifter (NOK). Salgspris for plasma til Octapharma er oppgitt i intervallet kr 700; 800 per liter i henhold til avtale med HINAS

	Octaplas®	Intercept	Mirasol	Metylenblått	Karantene plasma	Friskfrosset plasma
Inntekter i NOK (salgspris 700; 800)	35 786 520; 40 898 880	28 086 520; 32 098 880	28 786 520; 32 898 880	28 086 520; 32 098 880	27 036 520; 30 898 880	28 786 520; 32 898 880
Salg av plasma, antall liter	51 124	40 124	41 124	40 124	38 624	41 124
Utgifter i NOK	31 000 000	23 041 256	23 159 979	23 5535 621	6 719 995	5 212 154
Kostnad per enhet à 200 ml	620	461	463	471	134	104
Netto gevinst, inntekter-utgifter (salgspris 700;800)	4 786 520; 9 898 880	5 045 264; 9 057 624	5 626 541; 9 738 901	4 550 899; 8 563 259	20 316 525; 24 178 885	23 574 366; 27 686 726

Tabell 17b. Strategi 3, produksjon ved 19 HF. Sammendrag resultater år 2 og 3. Ett års inntekter og utgifter (NOK). Salgspris for plasma til Octapharma er oppgitt i intervallet kr 700 – 800 per liter i henhold til avtale med HINAS

	Octaplas®	Intercept	Mirasol	Metylenblått	Karantene plasma	Friskfrosset plasma
Inntekter i NOK (salgspris 700; 800)	35 786 520; 40 898 880	28 086 520; 32 098 880	28 786 520; 32 898 880	28 086 520; 32 098 880	27 036 520; 30 898 880	28 786 520; 32 898 880
Salg av plasma, antall liter	51 124	40 124	41 124	40 124	38 624	41 124
Utgifter i NOK	31 000 000	16 819 762	16 938 485	17 314 127	1 651 015	825 507
Kostnad per enhet à 200 ml	620	336	339	346	33	17
Netto gevinst, inntekter-utgifter (salgspris 700;800)	4 786 520; 9 898 880	11 266 758; 15 279 118	11 848 035; 16 785 902	10 772 393; 15 610 261	25 385 505; 29 247 865	27 961 013; 32 073 373

Tabell 18. Investeringskostnader (planleggings- og rekrutteringskostnader, areal, fryserom og fryserer) i NOK ved forskjellige alternativer år 1.

	Intercept	Mirasol	Metylenblått	Karantene plasma	Friskfrosset plasma
Strategi 1, sentral produksjon ved ett sykehus	2 561 301	2 561 301	2 561 301	-	-
Strategi 2, regional produksjon ved fire RHF	4 710 735	4 710 735	4 710 735	-	-
Strategi 3, produksjon ved 19 HF	6 221 494	6 221 494	6 221 494	5 068 980	4 386 646

Sensitivitetsanalyse

Arbeidstid inkludert i standardanalysen er et estimat basert på antakelser om produksjonsprosesser og på informasjon mottatt fra produsentene til patogeninaktiveringsteknologier. Det vil si at den innebærer en grad av usikkerhet. For å undersøke innflytelsen av arbeidstid på resultatene har vi i sensitivitetsanalysen antatt en dobling av antall arbeidstimer både i det første og de påfølgende årene (Tabell 19-21). I det første året har en økt arbeidskraftsinnsats relativt liten betydning på grunn av investeringskostnader (Tabell 22a). Den reelle innvirkningen på kostnadene fremkommer derfor i år 2 og 3 da ingen investeringskostnader tilkommer (Tabell 22b). Resultatene viser at arbeidstidsøkningen har begrenset innvirkning på kostnadene for patogeninaktiveringsteknologiene. Arbeidskraftkostnader utgjør en mindre andel av de totale kostnadene for patogeninaktiveringsteknologiene enn kostnader for forbruksmateriale. For Intercept innebærer en dobling av antall arbeidstimer kun en endring på mellom 3 og 8% av kostnadene, beroende på strategi. For Mirasol er endringen mellom 9 og 14% og for Metylenblått mellom 6 og 21%. Arbeidstidskostnader utgjør hele kostnaden for friskfrosset og karanteneplasma etter det første året. En dobling i antall arbeidstimer påvirker derfor kostnadene mye mer enn for patogeninaktivert plasma (Tabell 22b).

Tabell 19a. Dobbel arbeidstid. Strategi 1, Sentral produksjon ved ett sted. Sammendrag resultater år 1. Ett års inntekter og utgifter (NOK). Salgspris for plasma til Octapharma er oppgitt i intervallet kr 700 – 800 per liter i henhold til avtale med Helseforetakenes innkjøpsservice (HINAS).

	Octaplas®	Intercept	Mirasol	Metylenblått	Karantene plasma	Friskfrosset plasma
Inntekter i NOK (salgspris 700; 800)	35 786 520; 40 898 880	28 086 520; 32 098 880	28 786 520; 32 898 880	28 086 520; 32 098 880	-	-
Salg av plasma, antall liter	51 124	40 124	41 124	40 124	-	-
Utgifter i NOK	31 000 000	17 181 704	19 533 448	18 460 112	-	-
Kostnad per enhet à 200 ml	620	344	391	369	-	-
Netto gevinst i NOK, inntekter- utgifter (salgspris 700; 800)	4 786 520; 9 898 880	10 904 816; 14 917 176	9 253 072; 13 365 432	9 626 408; 13 638 768	-	-

Tabell 19b. Dobbel arbeidstid. Strategi 1, Sentral produksjon ved ett sted. Sammendrag resultater år 2 og 3. Ett års inntekter og utgifter (NOK). Salgspris for plasma til Octapharma er oppgitt i intervallet kr 700 – 800 per liter i henhold til avtale med HINAS.

	Octaplas®	Intercept	Mirasol	Metylenblått	Karantene plasma	Friskfrosset plasma
Inntekter i NOK (salgspris 700; 800)	35 786 520; 40 898 880	28 086 520; 32 098 880	28 786 520; 32 898 880	28 086 520; 32 098 880	-	-
Salg av plasma, antall liter	51 124	40 124	41 124	40 124	-	-
Utgifter i NOK	31 000 000	14 620 402	16 972 147	15 898 811	-	-
Kostnad per enhet à 200 ml	620	292	339	318	-	-
Netto gevinst i NOK, inntekter- utgifter (salgspris 700; 800)	4 786 520; 9 898 880	13 466 118; 17 478 478	11 814 373; 15 626 584	12 187 709; 16 200 069	-	-

Tabell 20a. Dobbel arbeidstid. Strategi 2, Regional produksjon ved fire RHF. Sammendrag resultater år 1. Ett års inntekter og utgifter (NOK). Salgspris for plasma til Octapharma er oppgitt i intervallet kr 700 – 800 per liter i henhold til avtale med HINAS.

	Octaplas®	Intercept	Mirasol	Metylenblått	Karantene plasma	Friskfrosset plasma
Inntekter i NOK (salgspris 700; 800)	35 786 520; 40 898 880	28 086 520; 32 098 880	28 786 520; 32 898 880	28 086 520; 32 098 880	-	-
Salg av plasma, antall liter	51 124	40 124	41 124	40 124	-	-
Utgifter i NOK	31 000 000	20 354 647	21 983 032	22 005 722	-	-
Kostnad per enhet à 200 ml	620	407	440	440	-	-
Netto gevinst i NOK, inntekter- utgifter (salgspris 700; 800)	4 786 520; 9 898 880	7 731 873; 11 744 233	6 803 488; 10 915 848	6 080 798; 10 093 158	-	-

Tabell 20b. Dobbel arbeidstid. Strategi 2, Regional produksjon ved fire RHF. Sammendrag resultater år 2 og 3. Ett års inntekter og utgifter (NOK). Salgspris for plasma til Octapharma er oppgitt i intervallet kr 700 – 800 per liter i henhold til avtale med HINAS.

	Octaplas®	Intercept	Mirasol	Metylenblått	Karantene plasma	Friskfrosset plasma
Inntekter i NOK (salgspris 700; 800)	35 786 520; 40 898 880	28 086 520; 32 098 880	28 786 520; 32 898 880	28 086 520; 32 098 880	-	-
Salg av plasma, antall liter	51 124	40 124	41 124	40 124	-	-
Utgifter i NOK	31 000 000	15 643 911	17 272 296	17 294 986	-	-
Kostnad per enhet à 200 ml	620	313	345	346	-	-
Netto gevinst i NOK, inntekter- utgifter (salgspris 700; 800)	4 786 520; 9 898 880	12 442 609; 16 454 969	11 514 224; 15 626 584	10 791 534; 14 803 894	-	-

Tabell 21a. Dobbel arbeidstid. Strategi 3, produksjon ved 19 HF. Sammendrag resultater år 1. Ett års inntekter og utgifter (NOK). Salgspris for plasma til Octapharma er oppgitt i intervallet kr 700; 800 per liter i henhold til avtale med HINAS.

	Octaplas®	Intercept	Mirasol	Metylenblått	Karantene plasma	Friskfrosset plasma
Inntekter i NOK (salgspris 700; 800)	35 786 520; 40 898 880	28 086 520; 32 098 880	28 786 520; 32 898 880	28 086 520; 32 098 880	27 036 520; 30 898 880	28 786 520; 32 898 880
Salg av plasma, antall liter	51 124	40 124	41 124	40 124	38 624	41 124
Utgifter i NOK	31 000 000	24 446 995	25 605 300	27 146 241	8 269 409	6 037 661
Kostnad per enhet à 200 ml	620	489	512	543	165	121
Netto gevinst i NOK, inntekter- utgifter (salgspris 700; 800)	4 786 520; 9 898 880	3 639 525; 7 651 885	3 181 220; 7 293 580	940 279; 4 952 639	18 767 111; 22 629 471	22 748 859; 26 861 219

Tabell 21b. Dobbel arbeidstid. Strategi 3, produksjon ved 19 HF. Sammendrag resultater år 2 og 3. Ett års inntekter og utgifter (NOK). Salgspris for plasma til Octapharma er oppgitt i intervallet kr 700 – 800 per liter i henhold til avtale med HINAS.

	Octaplas®	Intercept	Mirasol	Metylenblått	Karantene plasma	Friskfrosset plasma
Inntekter i NOK (salgspris 700; 800)	35 786 520; 40 898 880	28 086 520; 32 098 880	28 786 520; 32 898 880	28 086 520; 32 098 880	27 036 520; 30 898 880	28 786 520; 32 898 880
Salg av plasma, antall liter	51 124	40 124	41 124	40 124	38 624	41 124
Utgifter i NOK	31 000 000	18 225 501	19 383 806	20 924 747	3 302 030	1 651 015
Kostnad per enhet à 200 ml	620	365	388	418	66	33
Netto gevinst i NOK, inntekter- utgifter (salgspris 700; 800)	4 786 520; 9 898 880	9 861 019; 13 873 379	9 402 714; 13 515 074	7 161 773; 11 174 133	23 734 490; 27 596 850	27 135 505; 31 247 865

Tabell 22a. Innvirkning av dobbelt antall arbeidstimer på resultatet. Endringer er angitt i % av standardanalysen år 1 med antatt salgspris for plasma til Octapharma på kr 700 per liter.

Strategi	Intercept			Mirasol			Metylenblått			Karantene plasma			Friskfrosset plasma		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Innvirkning på totalkostnader	3	5	6	8	8	11	5	8	15	-	-	23	-	-	16
Innvirkning på enhetskostnader	3	5	6	8	8	11	5	8	15	-	-	23	-	-	16
Innvirkning på netto resultat	-4	-11	-28	-13	-18	-43	-8	-21	-79	-	-	-8	-	-	-4

Tabell 22b. Innvirkning av dobbelt antall arbeidstimer på resultatet. Endringer er angitt i % av standardanalysen år 2 og 3 med antatt salgspris for plasma til Octapharma på kr 700 per liter.

Strategi	Intercept			Mirasol			Metylenblått			Karantene plasma			Friskfrosset plasma		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Innvirkning på totalkostnader	3	6	8	9	10	14	6	10	21	-	-	100	-	-	100
Innvirkning på enhetskostnader	3	6	8	9	10	14	6	10	21	-	-	100	-	-	100
Innvirkning på netto resultat	-3	-7	-12	-10	-12	-21	-7	-13	-34	-	-	-7	-	-	-3

Kostnader for bivirkninger

Vi har gjort en estimering av kostnad per behandling av TRALI og per transfusjonsrelaterte smittetilfelle. Kostnaden for transfusjonrelatert smitte er beregnet per år i de tre første årene etter smitte. Det blir ikke store totale kostnader å behandle smitte i et så kort perspektiv på grunn av lave sannsynligheter for smitteoverføring. For å gjøre resultatene mest mulig transparente presenterer vi sannsynligheter for smitteoverføring og kostnader per smittetilfelle separat. Vi poengterer at behandlingskostnaden kun er et estimat og at individuelle variasjoner må påberegnes.

TRALI kan sammenlignes med diagnoserelatert gruppe (DRG) 87 - Respirasjonssvikt & lungeødem ekskl ved hjertesvikt (Tabell 23). Vekt 1,426. Enhetsprisen per DRG-poeng er satt til 40 772 kroner i 2014. Det gir en kostnad på kr 58 141 (51). Ved omfattende reaksjon må ekstra liggedøgn påberegnes.

Tabell 23. Kostnader ved TRALI

Type kostnad	Takstkode/DRG/Annen	Pris per enhet NOK	Totalt NOK
Respirasjonssvikt & lungeødem ekskl. ved hjertesvikt (51)	DRG 87	1,426*40772=58141 ^A	58 141

^A Enhetsprisen per DRG-poeng er satt til 40 772 kroner.

Hepatitt B er en betennelse i leveren forårsaket av Hepatitt B virus (HBV). De fleste som smittes utvikler antistoffer og kvitter seg med virus. Noen få blir veldig syke og krever intensiv behandling, andre merker ikke at de er smittet. Mennesker som ikke klarer å kvitte seg med viruset vil ha aktiv HBV-infeksjon. De kan i flere år ha ingen eller kun lette symptomer. Derfor kan de i stort sett leve helt vanlig liv og være i arbeid. Sykdomsutviklingen er langsom. I senere stadier kan skrumplever og leversvikt utvikles (52). Vi antar at pasienten kommer til kontroll ved et sykehus to ganger i året i de første tre årene (Tabell 24).

Tabell 24. Kostnader ved HBV

Type kostnad	Takstkode/DRG/Annen	Pris per enhet NOK	Totalt NOK
<i>1. gangskonsultasjon</i>			
Poliklinisk konsultasjon vedrørende hepatitt og andre ikke-maligne leverlidelser (51)	DRG 907A	0,037*40 772=1 509 ^A	1 509
Hepatitt B (53)	Personlig kommunikasjon	184	184
<i>Kontroller (1 oppfølging)</i>			
Poliklinisk konsultasjon vedrørende hepatitt og andre ikke-maligne leverlidelser (51)	DRG 907A	0,037*40 772=1 509 ^A	1 509
Full antistofscreening (54)	Takstkode 703d	39/0,4=98	196
<i>Totalt per år</i>			3 398

^A Enhetsprisen per DRG-poeng er satt til 40 772 kroner.

Hepatitt C virus er i likhet med HBV et virus som kan gi betennelse i leveren. De fleste smittede har få eller ingen symptomer. Det naturlige forløpet er bare delvis kjent og ca. 20-50% vil få en spontan remisjon. Sykdomsutviklingen er langsom, og hos pasienter med kronisk HCV-infeksjon kan, i senere stadier, levercirrhose og leversvikt utvikles (55). Alle HCV positive pasienter bør tilbys vurdering av spesialist i infeksjonsmedisin, gastroenterologi eller pediatri hvor antiviral-behandling blir vurdert. Indikasjon for behandling er usikker og vurderes individuelt, og mange av pasientene vil ikke trenge medikamentell behandling (56). Behandling mot HCV er i rask utvikling. Standardbehandling med pegylert interferon alfa og ribavirin er effektiv hos ca. halvparten av pasientene. Behandling med moderne legemidler er veldig effektiv hos mange, men svært kostbar og tilbys til pasienter med avansert sykdom (55). Oversikt over gjennomsnittlige kostnader for HCV-behandling i de første årene presenteres i Tabell 25.

Tabell 25. Kostnader ved HCV

Type kostnad	Takstkode/DRG/Annen	Pris per enhet NOK	Totalt NOK
<i>1. gangskonsultasjon</i>			
Poliklinisk konsultasjon vedrørende hepatitt og andre ikke-maligne leverlidelser (51)	DRG 907A	0,037*40 772=1 509 ^A	1 509
Gastrointestinal leverbiopsi (51)	DRG 807P	0,168*40 772= 6 850	6 850
<i>Medisinsk mikrobiologi</i>			
Virologi, spesialundersøkelser II, infeksjonsserologi (54)	Takstkode 704h	121,2/0,4=303 ^B	606
Aumtoimmun status (54)	Takstkode 703e	71/0,4=178 ^B	178
<i>Klinisk kjemi</i>			
Klinisk kjemi, mer kompliserte eller sammensatte analyser (54)	Takstkode 707b	12/0,4=30 ^B	60
<i>Røntgen og ultralyd</i>			
Ultralyd lever (54, 57, 58)	Takstkode radiologi JJOAK (UL2) Egenandels kode 202	(53+227)/0,4=700 ^B	700
<i>Medikamenter</i>			
HCV behandlingsregime PeglFN + RBV i 12 uker (55)		24 000	24 000
<i>Kontroller (1 oppfølging)</i>			
Poliklinisk konsultasjon vedrørende hepatitt og andre ikke-maligne leverlidelser (51)	DRG 907A	0,037*40 772=1 509 ^A	1 509
Antistoff screening (54)	Takstkode 703d	39/0,4 = 98	196
<i>Totalt per år</i>			35 608

^A Enhetsprisen per DRG-poeng er satt til 40 772 kroner.

^B Tallet omfatter refusjonssatser knyttet til takstkoder, egen andel (40%) og driftstilskudd fra Regionale HF (60%)

For HIV-infeksjon i likhet med HCV-smitte, er indikasjon for behandling usikker og individuelt vurdert (56). Kostnadsestimatet nedenfor er satt sammen ved hjelp av de

nylig oppdaterte faglige retningslinjene for oppfølging og behandling av HIV-smitte samt personlig kommunikasjon (56, 59) (Tabell 26).

Tabell 26. Kostnader ved HIV-smitte

Type kostnad	Takstkode/DRG/Annen	Pris per enhet NOK	Totalt NOK
<i>1. gangskonsultasjon</i>			
Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet (51)	DRG 9160	0,046*40 772=1 876 ^A	1 876
<i>Medisinsk mikrobiologi</i>			
Spesialundersøkelser I HIV-test (54)	Takstkode 704n	26/0,4=65 ^B	65
Referanseundersøkelser I (54) HIV-konfirmasjonstest. Referanseprøve	Takstkode 704p	298/0,4=745 ^B	745
HIV-resistens analyse (54)	Takstkode 704s	1 040/0,4=2 600 ^B	2 600
HIV-RNA kvantitering (teknisk utførelse og tolking) (54)	Takstkode 704r	769/0,4=1 923 ^B	1 923
Komplisert undersøkelse (54) Klamydiadyrking	Takstkode 704f	27/0,4=68 ^B	68
Hepatitt B (53)	Personlig kommunikasjon	184	184
Hepatitt C (53)	Personlig kommunikasjon	92	92
Mantoux Testpris, eksklusive MVA (60) Arbeidstidkostnad for en helsesøster ansatt i kommunesektoren 0,5h ^C (61)	Folkehelseinstituttet Norsk sykepleierforbund	127 164	291
<i>Klinisk kjemi</i>			
Enkle kvantitative undersøkelser (54) Albumin/ALAT/ALP/Amylase/ASAT Bikarbonat/Bilirubin, total eller fraksjon Glukose/GT Hematogram, enkelt (Hb, Hct, EP Kalium/Kalsium (total)/Klorid/Kolesterol total)/Karbamid K, LPK) (urea)/Kreatinin LD/Lipase TIBC/Totalprotein/Triglyserider/Trombocytter/TT	Takstkode 707a	4/0,4 ^B 4/0,4 4/0,4 4/0,4 4/0,4 4/0,4 4/0,4 4/0,4 4/0,4	80
Mer kompliserte eller sammensatte analyser (54) Hormoner, vitaminer, medikamenter og særskilte metabolitter bestemt med fotometriske metoder (inkl. flammefotometri)	Takstkode 707b	12/0,4 ^B	30
<i>Røntgen</i>			
Røntgen thorax (refusjon + egenandel) (54, 57, 58)	Takstkode radiologi RG1, Egenandels kode 202	(29+227)/0,4 ^B	640
<i>Medikamenter</i>			
Atripla 12 mnd, maksimal utsalgspris for apotek eksklusive MVA 12*Boks med 30 stk tabletter (62)		12*(8 314,1/1,25)	79 812
<i>Kontroller (hver 3-6 mnd)</i>			
Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet (51)	DRG 9160	3*(0,046*40 772 ^A =1 876)	5 628
Antistoff screening (54)	Takstkode 703d	39/0,4 = 98	196

<i>Totalt per år</i>			94 230
----------------------	--	--	--------

^A Enhetsprisen per DRG-poeng er satt til 40 772 kroner.

^B Tallet omfatter refusjonssatser knyttet til takstkoder, egen andel (40%) og driftstilskudd fra Regionale HF (60%)

^C inkluderer pensjonskostnader, arbeidsgiveravgift og feriepenger.

Diskusjon

Denne metodevurderingen ble bestilt fordi utgiftene til kjøp av Octaplas® ansees for høye. Det har kommet andre patogenreduksjonsmetoder på markedet, som stort sett er de samme som kan brukes for patogenreduksjon av blodplatekonsentrater, og som i noe grad derfor er kjent for blodbankene. Det er dessuten lite smitteoverføring med blodtransfusjon i Norge. Det kan derfor stilles spørsmål ved om kostnadene ved bruk av Octaplas® er for høye i forhold til gevinsten, om man kan oppnå samme effekt til en lavere pris ved å bruke nye patogenreduksjonsmetoder, eller om man kan slutte helt med patogenreduksjon fordi smitterisikoen er svært lav.

Metodevurderingen oppsummerer tilgjengelig forskningsdokumentasjon som sammenligner ulike alternativer for produksjon av plasma til plasmatransfusjon (dvs. ulike metoder for patogen- eller smittereduksjon eller patogeninaktivering) med Octaplas® (poolet plasma produsert av Octapharma) eller SD-FFP med hensyn til klinisk effekt og sikkerhet, samt utført en kostnadsanalyse.

Mangel på dokumentasjon av høy metodologisk kvalitet hindrer oss i kunne trekke klare konklusjoner med hensyn til klinisk effekt, men resultatene tyder på at det ikke er en noen forskjeller avhengig om hvordan plasmaet patogeninaktiveres.

Et viktig moment er at grunnet manglende informasjon i studiene, kan vi ikke alltid fastslå den SD-FFP som er benyttet er produktet Octaplas®. I tillegg innebærer det at vi ikke kan relatere en eventuell effekt til om plasmaet er poolet eller ikke, og vi kan heller ikke si noe om poolet plasma er å foretrekke fremfor plasma fra én giver.

Når det gjelder sikkerhet og bivirkninger er dokumentasjonsgrunnlaget også sparsomt og mangelfullt. I tillegg er det usikkerhet rundt viktige faktorer som vi vet har innvirkning på forekomst av bivirkninger. For eksempel fremkommer det ikke i studiene om det dreier seg om «male only» plasma eller ikke. I studiene kan det være at plasmaet fra enkeltgivere (altså ikke batchprosessert plasma) kommer fra givere av begge kjønn (tidligere transfunderte eller ikke). Dette har spesielt betydning for forekomst av TRALI. Det er dog viktig å påpeke at selv om vi ikke kan konkludere ut i fra tilgjengelig forskning om eventuelle forskjeller mellom plasmatypene vi har sett på, betyr det ikke at det ikke *er* forskjeller med hensyn til sikkerhet mellom de ulike plasmatypene. Et annet moment er at de fleste land, med unntak av Finland i tillegg

til Norge bruker primært ikke Octaplas® (eller annet poolt SD-plasma), noe som kan forklare mangelen på forskningsdokumentasjon.

På bakgrunn av oppsummert dokumentasjon kan vi ikke si noe om patogeninaktivert plasma påvirker plasmaet på noen måte slik at det er mindre fordelsaktig med hensyn til klinisk effekt sammenlignet med FFP eller Q-FFP. Derimot kan det tyde på at patogeninaktivering er fordelsaktig med hensyn til enkelte bivirkninger. Dette er observert i Sverige med hensyn til allergiske reaksjoner, men ikke TRALI (9).

Octaplas® har hittil ikke forårsaket TRALI, som er en sjelden, men alvorlig transfusjonskomplikasjon. Octaplas ser også ut til å gi færre andre bivirkninger, slik som allergiske reaksjoner. Dette kan skyldes at Octaplas® er fremstilt ved å blande noen hundre liter plasma før virusinaktiveringen, slik at eventuelle skadelige antistoffer i plasmaet fortynnes (Octaplas® er et legemiddel og standardiseringen og kvalitetskontrollen er som for legemidler).

Valg av alternative plasmaprodukt til sammenligning ble gjort i samarbeid med faggruppen. Friskfrosset- og karanteneplasma ble vurdert som aktuelle alternativer på det tidspunkt da vi bestemte hvilke alternativ som skulle utredes. Patogeninaktiverede produkter (Intercept, Mirasol og Metylenblått) ble inkludert for sammenligning med dagens alternativ med innkjøp av Octaplas®. Et annet alternativ kan være å levere norsk plasma for produksjon av «norsk Octaplas®». Det alternativet er ikke undersøkt i detalj fordi sikkerheten ved Octaplas® versus «norsk Octaplas®» ble vurdert som vanskelig å skille og sannsynligvis ikke mulig å kvantifisere. I tillegg er prisen for oppkjøp av Octaplas® hemmelig og et eventuelt pris for «norsk Octaplas®» skulle kun bli spekulasjon.

Tilgjengelighet av plasma kan være et kriterium ved siden av effekt, bivirkninger og kostnader. Med tilgjengelighet menes hvor lang tid som går fra bestilling til produktet kan gies. Dette er relevant for klinikere i akutte situasjoner med pasienter som har store blødninger. Siden Octaplas® er et legemiddel og reguleres under legemiddellovgiving er det begrensninger på hvor lenge det kan oppbevares tint. I praksis betyr det at man ved noen sykehus først tiner plasma når det er bestilt til den konkrete pasienten og at dette kan ta opp mot 30 minutter (personlig kommunikasjon, Anders Holtan, OUS).

Vi har ikke antatt noen endringer i forhold til dagens rutiner for smittetesting men det kan ikke utelukkes at det kan bli aktuelt.

Plasma types etter blodtypesystemet ABO. Hvilken type plasma som transfunderes kan være av betydning. Vi har ikke regionale tall for prosentvis fordeling av ABO typer i blodgiverpopulasjonen. «Plasma velges ABO typelikt med pasienten hvis mulig. Plasma type AB kan gis til alle. Dersom pasienten ikke er typet, eller bare er typet i

en prøve...velg plasma av type AB»(4). Tilgang til plasma fra AB blodtype kan potensielt bli et problem, og det må utarbeides planer for utveksling av AB plasma mellom helseregioner for å sikre nødvendig tilgang på dette. Dette er særlig viktig dersom man sentraliserer plasmaproduksjonen. Kostnadsanalyser i denne rapporten har forutsatt at behovet for AB plasma skal kunne dekkes fra en helseregion.

Vi har ikke tatt hensyn til at noen RHF allerede har erfaring med og bruker patogeninaktiveringsteknologi for behandling av trombocyttkonsentrater. Vi har heller ikke tatt hensyn at metoder for patogeninaktivering av fullblod er under utarbeidelse, og at disse vil endre behovet for patogeninaktivering av enkelt blodkomponenter. Allerede etablerte rutiner for bruk av denne teknologien i blodbanker vil redusere behov for opplæring og antagelig også redusere utgifter til praktisk tilrettelegging av romløsninger og leie av nødvendig utstyr. At vi ikke har innberegnet allerede eksisterende apparater og kompetanse innebærer at kostnadene ved alternativene med produksjon ved hvert RHF eller HF er noe overestimerte i forhold til sentral produksjon.

En økonomisk analyse kan omfatte mange forskjellige modeller for produksjon av plasma. I dag kjøpes det SD-plasma fra en produsent. Alternativer til dagens oppkjøp av SD-behandlet poollet plasma, som vi har vurdert i foreliggende rapport, er å produsere plasma for transfusjon ved ett sentralt sykehus, ett sykehus innenfor hvert RHF eller ved ett sykehus innenfor hvert HF. Et annet alternativ er å sette ut produksjonen til en ideell organisasjon eller et privat firma. I vår analyse har vi antatt at eierskapsmodellen med blodbankene inkluderte i HFene er uendret.

Nasjonal selvforsyning av blodprodukter kan være en målsetting. Med alle vurderte alternativ for plasmaproduksjon, unntatt dagens kjøp av Octaplas®, kan dette realiseres vedrørende plasma for transfusjon. Mulig nasjonal selvforsyning vedrørende andre blodprodukter er ikke vurdert i foreliggende rapport. Det skal imidlertid anmerkes at vi uansett ikke er selvforsynte med plasmaderiverte legemidler som for eksempel immunglobulinkonsentrat og albumin.

I dag produserer blodbankene mer plasma enn det som trengs til fremstilling av plasma for transfusjon til pasienter, og vi har derfor antatt at plasmaet som ikke benyttes til transfusjon, kan selges. Vi har antatt at kun plasma fra mannlige givere brukes til transfusjon. Plasma fra kvinnelige givere bør ikke være problematisk å selge til firmaer som bruker store pooler av givere, som for eksempel Octapharma. Samtaler med HINAS og Baxter AS resulterte i at vi har antatt det som sannsynlig at plasma som ikke er nødvendig for produksjon til nasjonalt forbruk, blir mulig å selge til markedspris. Hvis dette ikke er tilfelle, går alle alternativer unntatt dagens alternativ med underskudd. Hvis plasma derimot kan selges til antatt markedspris, gir alle alternativer et overskudd sammenlignet med dagens alternativ. Denne forutsetningen bør derfor nøye analyseres av beslutningstaker.

Resultatene av kostnadsanalysen tyder på at det er rimeligst å produsere patogeninaktivert plasma på ett sted men det var ikke store økonomiske forskjeller mellom et sentralt produksjonssted versus produksjon ved fire RHF. Det vil være risiko forbundet med kun ett produksjonssted av patogeninaktivert plasma. Hvis en krisesituasjon oppstår, er det mer sårbart med ett produksjonssted enn produksjon ved hvert av de fire RHFene, eller på ett sted ved hvert HF. Ved sentral produksjon har vi imidlertid inkludert et lager på ca. 15 000 enheter plasma til enhver tid, slik man har per i dag. En mulig mellomløsning er å ha produksjon ved to steder i landet for å redusere sårbarheten. Dette har vi ikke undersøkt spesifikt.

Ved produksjon på RHF nivå kan det være logistikkutfordringer knyttet til økt behov for areal til produksjon og oppbevaring. Vi har kontaktet den største blodbankene innenfor hvert RHF for å kunne estimere behov for utbygging av areal på hvert sted. Prisen for utbygging er derimot hentet kun fra ett sted og derfor er det usikkerhet knyttet til det estimatet. Vi har inkludert kostnaden for innhenting av plasma fra samtlige HF innenfor ett sentralt RHF der produksjonen skal ligge og for innhenting fra nærliggende RHF for å oppnå den mengden plasma som kreves for landsproduksjon.

Det kan være andre utfordringer knyttet til produksjon ved flere HF. I noen regioner er det ikke en selvfølge at faglært personell kan rekrutteres til enhver tid. Ved produksjon ved 19 HF har vi antatt kun en patogeninaktiveringsmaskin på de fleste steder. Denne antagelsen er gjort etter anbefaling fra produsentene om antatt behov for patogeninaktiveringsmaskiner. Det kan være ønskelig med minst to maskiner på hvert sted for å ha lokal reserve (back-up). Dette må i tilfelle avklares med produsentene ved en eventuell utprøving av utstyret.

Vi har ikke inkludert effekt eller kostnader av bivirkninger i standardanalysen. På grunn av stor usikkerhet i forekomst av bivirkninger og sannsynlighet for smitteoverføring vurderte vi det som mest hensiktsmessig å presentere sannsynlighet og kostnader for TRALI og smittetilfeller separat. De estimerte kostnadene knyttet til bivirkninger kan være underestimerte. Kostnaden for TRALI er hentet fra regelverket for innsatsstyrt finansiering og representeres av DRG 87 - Respirasjonssvikt & lungeødem ekskl ved hjertesvikt. Kostnaden er et estimat på gjennomsnittskostnad for behandling av diagnosen og det er mulig at TRALI medfører ekstra liggedøgn og/eller andre komplikasjoner. I analysen har vi antatt et tre-års perspektiv og kostnader knyttet til behandling av HCV og HIV blir større etter hvert. Vi understreker at vi ikke har estimert helserelatert livskvalitet eller livslengde knyttet til bivirkninger på grunn av mangel på effektdata. Kostnadene representerer kun helsetjenestekostnader for behandling. For den enkelte pasient kan konsekvensene av smitte være livsvarige og konsekvensen av TRALI kan være død. Vi ikke estimert kostnader

ved alvorlige allergiske bivirkninger (anafylaksi) til tross for at disse er hyppigere en overnevnte bivirkninger. Dette skyldes at vi ikke vet omfanget av slike bivirkninger.

For patogenreduksjon av plasma fra enkeltgivere har vi vurdert produksjon ett sted i landet, ett sted i hver helseregion eller på 19 forskjellige HF. Siden utstyret som brukes er kostbart blir produksjon ett sted billigst, men siden arbeidet i stor grad er manuelt blir forskjellen i kostnader mellom produksjon ett sted, eller flere steder, ikke stor. Beredskapsmessig vil det være stor risiko knyttet til produksjon bare ett sted, eller på noen få steder. Vi har ikke tatt hensyn til at noen HF allerede har erfaring med og bruke patogeninaktiveringsteknologi for behandling av trombocyttkonsentrater. Allerede etablerte rutiner for bruk av denne teknologien i blodbanker vil redusere behov for opplæring og antagelig også redusere utgifter til praktisk tilrettelegging av romløsninger og leie av nødvendig utstyr. At vi ikke har innberegnet allerede eksisterende apparater og kompetanse innebærer at kostnadene ved alternativene med produksjon ved hvert RHF eller HF er noe overestimerte i forhold til sentral produksjon.

Vi har lagt til grunn at plasmaet som ikke brukes til transfusjon kan selges til markedspris og at markedsprisen vil være omtrent som nå. Vi har videre lagt til grunn at blodbankene produserer plasma av forskjellige blodtyper i samme forhold som det brukes.

Konklusjon

Basert på det tilgjengelige datagrunnlaget er det ikke mulig å påvise noen sikker forskjell i klinisk effekt mellom de ulike plasmaalternativene.

Med hensyn til sikkerhet er alle de aktuelle typer plasma generelt sett trygge produkter, og enda tryggere om plasmaet er patogeninaktivert. Det er muligens forskjeller mellom enkelte plasmatyper med hensyn til noen bivirkninger som for eksempel allergi, men dokumentasjons-grunnlaget er både sparsomt og mangelfullt.

Plasmaproduktene samler seg i tre kostnadsnivåer. Friskfrosset plasma og karanteneplasma gir lavest kostnader, egenprodusert plasma ved hjelp av patogeninaktiveringsteknologi legger seg i et mellomsjikt og kjøp av Octaplas® gir høyest kostnader.

Analysen forutsetter at plasma som ikke benyttes til transfusjon kan selges til markedspris. Hvis dette er tilfellet, går alle alternativer med nasjonal produksjon i overskudd sammenlignet med kjøp av Octaplas®. Denne forutsetning bør derfor nøye analyseres av beslutningstaker.

Referanser

1. Wieding JR, J; Zenker, D; Pohl, U; Koehler, M. Prospective, randomized and controlled study on solvent/detergent versus methylene blue/light virus-inactivated plasma. S 86-P1999.
2. Haubelt H, Blome M, Kiessling AH, Isgro F, Bach J, Saggau W, et al. Effects of solvent/detergent-treated plasma and fresh-frozen plasma on haemostasis and fibrinolysis in complex coagulopathy following open-heart surgery. *Vox Sang* 2002;82(1):9-14.
3. Forskrift om tapping, testing, prosessering, oppbevaring, distribusjon og utlevering av humant blod og blodkomponenter og behandling av helseopplysninger i blodgiverregistre (blodforskriften). Helse- og omsorgsdepartementet; 2005.
4. Veileder for transfusjonstjenesten i Norge 7. utgave 2014. Helsedirektoratet; 2014. (IS-1414).
5. Octoplas Blodtype o,A,B. Statens legemiddelverk. [Lest 20.10.2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Default.aspx?searchquery=octoplas&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr>.
6. Svae T-EH, Andrea; Biesert, Lothar; Neisser-Svae, Andrea; Frenzel Wolfgang. Solvent/Detergent Plasma. I: Bertolini JG, Neil; Curling, John, red. *Production of Plasma Proteins for Therapeutic Use*. First: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. s. 345-357.
7. Macopharma - Metylen Blue - treated plasma. Macopharma. [Lest 28.10.2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.macopharma.com/en/faq-about-methylen-blue-situation-in-france/>.
8. Intercept Blood System. Cerus. Tilgjengelig fra: <http://www.interceptbloodsystem.com/product-overview/intercept-plasma>.
9. Vaara I, Nilsson CD. SD-plasma säkrare än färskfrusen plasma. *Läkartidningen* 2010;107(3):106-107.
10. Mirasol Pathogen Reduction Technology. TerumoBCT. [Lest 28.10.2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.terumobct.com/location/north-america/products-and-services/Pages/mirasol-pathogen-reduction-technology.aspx>.

11. Deutsches Rotes Kreuz - Blutspendedienst West. Deutsches Rotes Kreuz. [Lest 06.11.2014]. Tilgjengelig fra: http://www.blutspendedienst-west.de/ueber_uns/zentren_einrichtungen/plasma_en/information/specialist_information_lyoplas.php?dc=1&dc_timestamp=1396960895.
12. Martinaud C, Civadier C, Ausset S, Verret C, Deshayes AV, Sailliol A. In vitro hemostatic properties of French lyophilized plasma. *Anesthesiology* 2012;117(2):339-346.
13. Helseforetakenes innkjøpsservice. Personlig kommunikasjon 03.07.2014.
14. Baxter AS. Personlig kommunikasjon 21.10.2014.
15. Flesland Ø, Sjøberg JJ. Statistikk for 2012, Blodtransfusjonstjenesten i Norge. 2013. (ISSN 1502-7775).
16. Flesland Ø, Sjøberg JJ. Statistikk for 2013, Blodtransfusjonstjenesten i Norge. 2014. (ISSN 1502-7775).
17. Slik oppsummerer vi forskning. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013.
18. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet* 2013;382(9896):984-994.
19. Prinsipper og krav ved utarbeidelse av samfunnsøkonomiske analyser mv. R-109/14.
20. Økonomisk evaluering av helsetiltak – en veileder [Economic evaluation of healthcare interventions - a guide]. IS-1985.
21. Lønn for ansatte i helseforetakene, 1. oktober 2013. Statistisk sentralbyrå. [Lest 17.09.2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.ssb.no/arbeid-og-lonn/statistikker/lonnstasyk/aar/2013-12-05#content>.
22. Regnskap - ompostering. NTNU Økonomiportalen - rutinebeskrivelser og rutine støtte,. [Lest 23.09.2014]. Tilgjengelig fra: <https://innsida.ntnu.no/wiki/-/wiki/Norsk/Regnskap+-+ompostering>.
23. Membe SK, Coyle D, Husereau D, Cimon K, Tinmouth A, Normandin S. Octaplas compared with fresh frozen plasma to reduce the risk of transmitting lipid-enveloped viruses: an economic analysis and budget impact analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2009.
24. Membe SK, Coyle D, Husereau D, Cimon K, Tinmouth A, Normandin S. Octaplas compared with fresh frozen plasma to reduce the risk of transmitting lipid-enveloped viruses: an economic analysis and budget impact analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2011.
25. Williamson LM, Llewelyn CA, Fisher NC, Allain JP, Bellamy MC, Baglin TP, et al. A randomized trial of solvent/detergent-treated and standard fresh-frozen plasma in the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *Transfusion (Paris)* 1999;39(11-12):1227-1234.

26. Lerner RG, Nelson J, Sorcia E, Grima K, Kancherla RR, Zarou-Naimo CM, et al. Evaluation of solvent/detergent-treated plasma in patients with a prolonged prothrombin time. *Vox Sang* 2000;79(3):161-167.
27. Freeman JW, Williamson LM, Llewelyn C, Fisher N, Allain JP, Bellamy M, et al. A randomized trial of solvent/detergent and standard fresh frozen plasma in the treatment of the coagulopathy seen during Orthotopic Liver Transplantation. *Vox Sang* 1998;74 Suppl 1:225-229.
28. Bartelmaos T, Chabanel A, Leger J, Villalon L, Gillon MC, Rouget C, et al. Plasma transfusion in liver transplantation: a randomized, double-blind, multicenter clinical comparison of three virally secured plasmas. *Transfusion (Paris)* 2013;53(6):1335-1345.
29. Fisher NC, Neuberger JM, Nightingale PG, Smith N, Williamson LM. Fresh-frozen plasma in clinical usage - a comparison of octaplas and standard FFP [EASL abstract]. *J Hepatol* 1997;26(Suppl 1):S247.
30. Krusius T, Auvinen MK, Tuimala J. Introduction of Octaplas in clinical use decreased the rate of serious adverse reactions. *Vox Sang* 2010;99:461.
31. Kientz D. Critical evaluation of available pathogen inactivated plasma products in France. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2011;38:46.
32. Bost V, Odent-Malaure H, Chavarin P, Benamara H, Fabrigli P, Garraud O. A regional haemovigilance retrospective study of four types of therapeutic plasma in a ten-year survey period in France. *Vox Sang* 2013;104(4):337-341.
33. Alvarez IR, S. Methylene blue-treated fresh frozen plasma and related adverse reactions in France: the longer the experience the more robust the results. 2013. (15th INTERNATIONAL HAEMOVIGILANCE SEMINAR).
34. Steinsvåg CT, Espinosa A, Flesland Ø. Hemovigilans 2008: Hemovigilansrapport for 2008 Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2009
35. Steinsvåg CT, Espinosa A, Flesland Ø. Hemovigilans 2009: Hemovigilansrapport for 2009 Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2010
36. Steinsvåg CT, Espinosa A, Flesland Ø. Hemovigilans 2010: Hemovigilansrapport for 2010: Transfusjonskomplikasjoner Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2011
37. Flesland Ø, Steinsvåg CT, Espinosa A. Hemovigilans 2012: Overvåkning av blod i Norge. Andre uønskede hendelser 2011. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013
38. Flesland Ø, Steinsvåg CT, Espinosa A. Hemovigilans 2011: Overvåkning av blod i Norge. Delrapport 5 Andre uønskede hendelser. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2012
39. Afssaps 2008. Tilgjengelig fra: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e92822f8ff7cb27d5f2009c9ac27bf1c.pdf.

40. Afssaps 2009. Tilgjengelig fra:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8cd23a5c28ff824c5ea95e1974b6b19.pdf.
41. Afssaps 2010. Tilgjengelig fra:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/365a97e590280fb1192c05a838cb97bb.pdf
42. Afssaps 2011. Tilgjengelig fra:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/94eaed87fcb1d3c9d2187f4945256875.pdf
43. ANSM 2012. Tilgjengelig fra:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/94eaed87fcb1d3c9d2187f4945256875.pdf.
44. ANSM 2014. Tilgjengelig fra:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b893629101bd8fdb10d446fabf34768b.pdf.
45. Flesland Ø, Steinsvåg CT, Espinosa A. Hemovigilans 2013: Overvåking av blod i Norge. Blodtransfusjonstjenesten i Norge. Andre uønskede hendelser 2012. Rapport fra Hemovigilansgruppen. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013
46. AuBuchon JP, Birkmeyer JD. Safety and cost-effectiveness of solvent-detergent-treated plasma. In search of a zero-risk blood supply. *JAMA* 1994;272(15):1210-1214.
47. Pereira A. Cost-effectiveness of transfusing virus-inactivated plasma instead of standard plasma. *Transfusion (Paris)* 1999;39(5):479-487.
48. Riedler GF, Haycox AR, Duggan AK, Dakin HA. Cost-effectiveness of solvent/detergent-treated fresh-frozen plasma. *Vox Sang* 2003;85(2):88-95.
49. van Eerd MC, Ouwens JNM, de Peuter MA. Cost-effectiveness study comparing pharmaceutically licensed plasma for transfusion (OctaplasLG (R)) versus fresh frozen plasma (FFP) in critically ill patients in the UK. *Transfus Apher Sci* 2010;43(3):251-259.
50. Huisman EL, van Eerd MC, Ouwens JN, de Peuter MA. Cost-effectiveness and budget impact study of solvent/detergent (SD) treated plasma (octaplasLG(R)) versus fresh-frozen plasma (FFP) in any patient receiving transfusion in Canada. *Transfus Apher Sci* 2013:epub.
51. Innsatsstyrt finansiering. Helsedirektoratet; 2014. (Regelverk IS-2162).
52. Hepatitt B. Oslo universitetssykehus. [Lest 04.11.2014]. Tilgjengelig fra:
<http://www.oslo-universitetssykehus.no/pasient/diagnoser-og-sykdommer/hepatitt-b>.
53. Personlig kommunikasjon med Kjetil K. Melby, MD PhD Professor, Head of Department, Department of Microbiology, OSLO University Hospital. 2012.

54. Forskrift om godtgjørelse av utgifter til helsehjelp som utføres poliklinisk ved statlige helseinstitusjoner og ved helseinstitusjoner som mottar driftstilskudd fra regionale helseforetak. FOR-2007-12-19-1761.
55. Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt C. September 2014
Norsk Forening for infeksjonsmedisin, Norsk Forening for Medisinske Mikrobiologi og Norsk Gastroenterologisk Forening i Den norske Legeforening; 2014
56. Personlig kommunikasjon med Dag Kvale, Avdelingsleder, prof. dr. med. Infeksjonsmedisinsk avdeling, OSLO University Hospital. 2014.
57. Zhou M, Zhong H-j, Wu X-y. Changes of ultrastructure and function of the aortic endothelium in streptozotocin-diabetic rats and effect of perindopril. Hunan Yike Daxue Xuebao 2001;26(1):41-44.
58. Radiologikodeverket - NCRP 2014. Helsedirektoratet. [Lest 29.10.2014].
Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/kvalitet-planlegging/helsefaglige-kodeverk/radiologikodeverket-ncrp/Sider/radiologikodeverket-ncrp.aspx>.
59. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv. Norsk forening for infeksjonsmedisin, Den norske legeforening; 2014
60. Thompson MD, Gallagher WJ, Iaizzo PA, Lanier WL. The effect of chronic dexamethasone-induced hyperglycemia and its acute treatment with insulin on grain glucose and glycogen concentrations in rats. Anesthesiology 2000;93(5):1279-1284.
61. Tall og fakta om sykepleiere, statistikk 2014. Norsk sykepleierforbund; 2014
62. Atripla. Statens legemiddelverk. [Lest 04.11.2014]. Tilgjengelig fra:
<http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=586a4bcb-91ce-4b30-ab7a-c1e11771afea&searchquery=atripla&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr&pane=0>.

Vedlegg 1

Rundskriv fra Helsetilsynet

Til:
Landets blodbanker
Landets fylkesleger
Landets sykehus
Statens helseinstitusjoner

RUNDSKRIV IK-45/92
92/06116 14. desember 1992

Overgang til virusaktivert, friskfrosset plasma

Ifølge Helsedirektørens handlingsplan mot AIDS-sykdommen skal transfusjonstjenesten legges om til bruk av virusinaktiverte plasmaprodukter. Inntil nylig har det ikke vært mulig å virusinaktivere helplasma. De ca. 20.000 enhetene plasma som årlig har vært transfundert i Norge, har derfor ikke vært virusinaktivert.

Transfusjonstjenestens fraksjoneringspartner OctaPharma har nå utviklet en metode for virusinaktivering av helplasma med bruk av "solvent-detergent" teknikk, som også brukes for våre fraksjonerte produkter. Produktet kalles OctaPlas og har vært testet klinisk ved Rikshospitalet med tilfredsstillende resultat. OctaPlas må derfor antas å være tilgjengelig i løpet av kort tid. Helsedirektoratet ønsker at det snarest skal tas i bruk ved alle norske sykehus.

Overgang til OctaPlas vil belaste sykehusene økonomisk, ettersom virusinaktiveringen koster ca. kr 135,- pr. enhet. Siden det ikke foreligger tilstrekkelig innarbeidede retningslinjer for bruk av friskfrosset plasma i Norge, er det grunn til å anta at et mulig overforbruk forekommer. Man antar at forbruket vil gå ned når det nye preparatet blir introdusert, og at belastningen på sykehusene vil bli mindre enn prisen skulle tilsi. Noen kompensasjon vil sykehusene også kunne få ved at det fremstilles salgbart F VIII fra plasma som leveres til fraksjonering i stedet for å bli transfundert.

Overgangen til virusinaktivert, friskfrosset plasma vil bli pålagt Blodbankrådet å organisere.

Kjell Røynesdal e.f. fung. avd.direktør

Per-Bernhard Wright spesiallege

Vedlegg 2

Søkestrategi

	Tekstord	Mesh	Emtree	Kommentarer
Overordnet emneordsøk		Plasma/	Plasma/	Vanligvis ville jeg ha kombinert emneordene sammen med tekstordene, men lurer på om det her kan være hensiktsmessig å begrense til kun emneordsøk for disse generelle begrepene? Prosjektgruppa er på jakt etter spesifikke produkter, derfor tenker at dette kan være hensiktsmessig. Emnordsøket blir kun en forsikring. Plasma/ osv kombinert med Virus Inactivation/ ga 250 treff i Medline før filterbruk.
		Blood Platelets/	Thrombocyte/	
		Blood component transfusion/	Blood Component/	
		Blood preservation/	Blood Storage/	
		Virus Inactivation/	Virus Inactivation/	
Octaplas			Octaplas/	
	octaplas*			
	sd treated plasma			
	solvent detergent treated plasma			
Intercept	intercept			
		Ficuin/		Brukt for psoralen
		Psoralens/		Foreslått for S-59
	ficuin			
	psoralen*			
	furocoumarins			
	furanocoumarins			
	S 59			
Mirasol		Riboflavin/		

			Pathogen reduction system/	
	mirasol			
	riboflavin			
	vitb2			
	vit b2			
	vit b 2			
	vitamin b2			
	vitamin b 2			
	vitamin g			
Metylenblått		Methylene Blue/		
	mb plasma			
	methylene blue			
	blue methylene			
	methylthionine chloride			
	blue n methylene			
	n blue methylene			
	methylene blue n			
	urolene blue			
	methylthionium chloride			
	blue swiss			
	swiss blue			
	chromosmon			
Karantene-plasma				
	quarantine plasma			
	quarantined plasma			
Friskfrosset plasma			Fresh frozen plasma/	
	fresh frozen plasma			
	ffp			Deler forkortelse med flere andre begreper, men få treff.
	uniplas			
Frysertørret plasma		Plasma/ AND Freeze Drying/		Unntak fra emneordsøkprinsippet fordi det er presist.
			Plasma/ AND Freeze Drying/	
	freeze dried plasma			

	(freeze drying) adj5 plasma			

Søkehistorikk for klinisk effekt

Systematiske oversikter

Database: Centre for Reviews and Dissemination

Dato for søk: 26. juni 2014

1	MeSH DESCRIPTOR Plasma EXPLODE ALL TREES	82
2	MeSH DESCRIPTOR Virus Inactivation EXPLODE ALL TREES	2
3	(((pathogen* or virus*) adj2 (inactiv* or reduc*)))	2
4	#2 OR #3	28
5	#1 AND #4	1
6	(octaplas*)	6
7	(sd treated plasma)	1
8	(solvent detergent treated plasma)	5
9	#6 OR #7 OR #8	11
10	#5 OR #9	11
11	* IN DARE, HTA	53209
12	#10 AND #11	6

Database: Cochrane Database of Systematic Reviews

Dato for søk: 26. juni 2014

#1	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	548
#2	MeSH descriptor: [Virus Inactivation] explode all trees	5
#3	(((pathogen* or virus*) near/2 (inactiv* or reduc*)):ti,ab	334
#4	#2 or #3	335
#5	#1 and #4	15
#6	octaplas*:ti,ab	13
#7	sd treated plasma:ti,ab	521
#8	solvent detergent treated plasma:ti,ab	39
#9	#6 or #7 or #8	561
#10	#5 or #9 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	70

Database: Embase 1974 to 2014 June 25**Dato for søk: 26. juni 2014**

1	exp Plasma/	107991
2	Virus Inactivation/	4930
3	((pathogen* or virus*) adj2 (inactiv* or reduc*)).ti,ab.	11238
4	2 or 3	14391
5	1 and 4	829
6	octaplas.ti,ab.	93
7	sd treated plasma.ti,ab.	15
8	sd treated plasma.ti,ab.	15
9	exp octaplas/	91
10	6 or 7 or 8 or 9	151
11	5 or 10	956
12	exp methodology/	3699394
13	search:.tw.	293959
14	review.pt.	1958321
15	(data adj2 extract*).ab.	33016
16	selection criteria.ab.	19449
17	(medline or pubmed or embase or central or cochrane).ab.	769410
18	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	5981961
19	11 and 18	279

Database: MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present**Dato for søk: 26. juni 2014**

1	exp Plasma/	16099
2	Virus Inactivation/	936
3	((pathogen* or virus*) adj2 (inactiv* or reduc*)).ti,ab.	9829
4	2 or 3	10374
5	1 and 4	248
6	octaplas.ti,ab.	35
7	sd treated plasma.ti,ab.	12
8	sd treated plasma.ti,ab.	12
9	6 or 7 or 8	44
10	5 or 9	279
11	search:.tw.	245354
12	meta analysis.mp,pt.	79647

13	review.pt.	1896282
14	di.xs.	4437197
15	associated.tw.	2347414
16	(data adj2 extract*).ab.	27062
17	selection criteria.ab.	20222
18	(medline or pubmed or embase or central or cochrane).ab.	569680
19	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	7764880
20	10 and 19	93

Database: Web of Knowledge

Dato for søk: 26. juni 2014

# 7	#6 AND #1	147
# 6	#5 OR #4 OR #3 OR #2	4,705,949
# 5	TOPIC: (selection NEAR/0 criteria)	74,454
# 4	TOPIC: (medline or pubmed or embase or central or cochrane)	3,975,658
# 3	TOPIC: (data NEAR/1 extract*)	118,115
# 2	TOPIC: (((systematic* or literature) NEAR/2 (search* or review* or overview)))	791,177
# 1	TOPIC: (((plasma AND ((pathogen* or virus*) NEAR2 (inactive* or reduc*))) OR (octaplas* or sd treated plasma or solvent detergent treated plasma)))	7,348

Kontrollerte studier

Database: Central

Dato for søk: 26. juni 2014

#1	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	548
#2	MeSH descriptor: [Virus Inactivation] explode all trees	5
#3	((pathogen* or virus*) near/2 (inactiv* or reduc*))	406
#4	#2 or #3	406
#5	#1 and #4	15
#6	octaplas*	16
#7	sd treated plasma	1304
#8	solvent detergent treated plasma	45
#9	#6 or #7 or #8	1350
#10	#5 or #9 in Trials	508

Database: Embase 1974 to 2014 June 25**Dato for søk: 26. juni 2014**

1	exp Plasma/	107991
2	Virus Inactivation/	4930
3	((pathogen* or virus*) adj2 (inactiv* or reduc*)).ti,ab.	11238
4	2 or 3	14391
5	1 and 4	829
6	octaplas.ti,ab.	93
7	sd treated plasma.ti,ab.	15
8	sd treated plasma.ti,ab.	15
9	exp octaplas/	91
10	6 or 7 or 8 or 9	151
11	5 or 10	956
12	Randomized Controlled Trial/	346642
13	Quasi Experimental Study/	1931
14	Pretest Posttest Control Group Design/	202
15	Time Series Analysis/	13998
16	Experimental Design/	9809
17	Multicenter Study/	107981
18	(randomis* or randomiz* or randomly).ti,ab.	720449
19	groups.ab.	1728466
20	(trial or multicentre or multicenter or multi centre or multi center).ti.	194494
21	(controlled or control group? or (before adj5 after) or (pre adj5 post) or ((pretest or pre test) and (posttest or post test)) or quasiexperiment* or quasi experiment* or evaluat* or time series or time point? or repeated measur*).ti,ab.	3900299
22	(impact or effect or intervention).ti.	1031772
23	random:.tw.	890638
24	clinical trial:.mp.	1084509
25	exp health care quality/	1967045
26	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	7654374
27	11 and 26	586

Database: MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present

Dato for søk: 26. juni 2014

1	exp Plasma/	16099
2	Virus Inactivation/	936
3	((pathogen* or virus*) adj2 (inactiv* or reduc*)).ti,ab.	9829
4	2 or 3	10374
5	1 and 4	248
6	octaplas.ti,ab.	35
7	sd treated plasma.ti,ab.	12
8	sd treated plasma.ti,ab.	12
9	6 or 7 or 8	44
10	5 or 9	279
11	multicenter study.pt.	174200
12	(randomis* or randomiz* or randomly).ti,ab.	563717
13	groups.ab.	1366833
14	(trial or multicenter or multi center or multicentre or multi centre).ti.	150211
15	(controlled or control group? or (before adj5 after) or (pre adj5 post) or ((pretest or pre test) and (posttest or post test)) or quasiexperiment* or quasi experiment* or evaluat* or time series or time point? or repeated measur*).ti,ab.	3057984
16	(impact or effect or intervention).ti.	881827
17	clinical trial.mp.	584391
18	random:.mp.	904602
19	tu.xs.	3510660
20	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	7395271
21	10 and 20	179

Database: Web of Knowledge

Dato for søk: 26. juni 2014

# 7	#6 AND #1	1,527
# 6	#5 OR #4 OR #3 OR #2	2,391,872
# 5	TOPIC: ((pretest or (pre NEAR/o test)) AND (posttest or (post NEAR/o test)))	22,404
# 4	TITLE: (((time NEAR/o series)))	44,676
# 3	TITLE: (((controlled NEAR/1 trial)))	165,075
# 2	TOPIC: (((randomis* or randomiz* or randomly)))	2,311,566

# 1	TOPIC: (((plasma AND ((pathogen* or virus*) NEAR2 (inactive* or reduc*))) OR (octaplas* or sd treated plasma or solvent detergent treated plasma)))	7,348
-----	---	-------

Søkehistorikk for bivirkninger

Database: Cochrane Library (Cochrane database for Systematic Reviews, Central)

Dato for søk: 18. august 2014

#1	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	554
#2	MeSH descriptor: [Virus Inactivation] explode all trees	5
#3	((pathogen* or virus*) near/2 (inactiv* or reduc*)):ti,ab,kw	367
#4	#2 or #3	367
#5	#1 and #4	15
#6	octaplas*:ti,ab,kw	14
#7	sd treated plasma:ti,ab,kw	546
#8	solvent detergent treated plasma:ti,ab,kw	40
#9	#6 or #7 or #8	588
#10	(intercept near/2 system*):ti,ab,kw	3
#11	(intercept near/8 radiat*):ti,ab,kw	0
#12	MeSH descriptor: [Psoralens] explode all trees	157
#13	psoralen*:ti,ab,kw	239
#14	#12 or #13	310
#15	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	554
#16	plasma*:ti,ab,kw	55181
#17	#15 or #16	55181
#18	#14 and #17	31
#19	#10 or #11 or #18	34
#20	mirasol:ti,ab,kw	7
#21	MeSH descriptor: [Riboflavin] explode all trees	214
#22	riboflavin:ti,ab,kw	419
#23	#21 or #22	451
#24	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	554
#25	plasma*:ti,ab,kw	55181
#26	#24 or #25	55181
#27	#23 and #26	80

#28	pathogen reduction system:ti,ab,kw	65
#29	#20 or #27 or #28	150
#30	MeSH descriptor: [Methylene Blue] explode all trees	201
#31	mb plasm*:ti,ab,kw	745
#32	methylene blue:ti,ab,kw	336
#33	blue methylene:ti,ab,kw	335
#34	methylthionine chloride:ti,ab,kw	1
#35	blue n methylene:ti,ab,kw	113
#36	n blue methylene:ti,ab,kw	113
#37	methylene blue n:ti,ab,kw	79
#38	methylthionium chloride:ti,ab,kw	1
#39	methylthioninium chloride:ti,ab,kw	3
#40	phenazathionium chloride:ti,ab,kw	0
#41	#30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40	1073
#42	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	554
#43	plasma*:ti,ab,kw	55181
#44	#42 or #43	55484
#45	#41 and #44	690
#46	quarantine plasma:ti,ab,kw	1
#47	quarantined plasma:ti,ab,kw	1
#48	#46 or #47	1
#49	fresh frozen plasma:ti,ab,kw	427
#50	ffp:ti,ab,kw	150
#51	uniplas:ti,ab,kw	4
#52	#49 or #50 or #51	467
#53	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	554
#54	MeSH descriptor: [Freeze Drying] explode all trees	140
#55	#53 and #54	1
#56	freeze dried plasma:ti,ab,kw	57
#57	(freeze drying adj5 plasma):ti,ab,kw	0
#58	#55 or #56 or #57	57
#59	#5 or #9 or #19 or #29 or #45 or #48 or #52 or #58 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials	1879

Database: Centre for Reviews and Dissemination

Dato for søk: 18. august 2014

1	MeSH DESCRIPTOR Plasma EXPLODE ALL TREES	84
2	MeSH DESCRIPTOR Virus Inactivation EXPLODE ALL TREES	2

3	((pathogen* or virus*) adj2 (inactiv* or reduc*))	28
4	#2 OR #3	28
5	#1 AND #4	1
6	(octaplas*)	6
7	(sd treated plasma)	1
8	(solvent detergent treated plasma)	5
9	#6 OR #7 OR #8	11
10	((intercept adj2 system*))	4
11	((intercept adj8 radiat*))	0
12	MeSH DESCRIPTOR Psoralens EXPLODE ALL TREES	7
13	(psoralen*)	27
14	#12 OR #13	27
15	MeSH DESCRIPTOR Plasma EXPLODE ALL TREES	82
16	(plasma*)	832
17	#15 OR #16	832
18	#14 AND #17	2
19	#10 OR #11 OR #18	6
20	(mirasol)	2
21	MeSH DESCRIPTOR Riboflavin EXPLODE ALL TREES	4
22	(riboflavin)	15
23	#21 OR #22	15
24	MeSH DESCRIPTOR Plasma EXPLODE ALL TREES	84
25	(plasma*)	832
26	#24 OR #25	832
27	#23 AND #26	0
28	(pathogen reduction system)	0
29	#20 OR #27 OR #28	2
30	MeSH DESCRIPTOR Methylene Blue EXPLODE ALL TREES	11
31	(mb plasm*)	0
32	(methylene blue)	15
33	(blue methylene)	0
34	(methylthionine chloride)	0
35	(blue n methylene)	0
36	(n blue methylene)	0
37	(methylene blue n)	0
38	(methylthionium chloride)	0
39	(methylthioninium chloride)	0
40	(phenazathionium chloride)	0
41	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	15
42	MeSH DESCRIPTOR Plasma EXPLODE ALL TREES	84
43	(plasma*)	832

44	#42 OR #43	832
45	#41 AND #44	2
46	(quarantine plasma)	0
47	(quarantined plasma)	0
48	#46 OR #47	0
49	(fresh frozen plasma)	69
50	(ffp)	20
51	(uniplas)	0
52	#49 OR #50 OR #51	69
53	MeSH DESCRIPTOR Plasma EXPLODE ALL TREES	84
54	MeSH DESCRIPTOR Freeze Drying EXPLODE ALL TREES	3
55	#53 AND #54	0
56	(freeze dried plasma)	0
57	(freeze drying adj5 plasma)	0
58	#55 OR #56 OR #57	0
59	#5 OR #9 OR #19 OR #29 OR #45 OR #48 OR #52 OR #58	77

Database: Embase 1974 to 2014 August 18

Dato for søk: 18. august 2014

1	exp plasma/	109949
2	virus inactivation/	4954
3	((pathogen* or virus*) adj2 (inactiv* or reduc*)).ti,ab.	11357
4	2 or 3	14523
5	1 and 4	856
6	exp octaplas/	93
7	octaplas*.ti,ab.	100
8	sd treated plasma.ti,ab.	15
9	solvent detergent treated plasma.ti,ab.	75
10	6 or 7 or 8 or 9	208
11	(intercept adj2 system*).ti,ab.	182
12	(intercept adj8 radiat*).ti,ab.	9
13	psoralen*.ti,ab.	4126
14	exp Plasma/	109949
15	plasma*.ti,ab.	855371
16	14 or 15	866205
17	13 and 16	142
18	11 or 12 or 17	327
19	mirasol.ti,ab.	263
20	riboflavin/	12397

21	riboflavin.ti,ab.	8382
22	exp Plasma/	109949
23	plasma*.ti,ab.	855371
24	20 or 21	14654
25	22 or 23	866205
26	24 and 25	986
27	pathogen reduction system/	35
28	pathogen reduction system.ti,ab.	12
29	27 or 28	46
30	19 or 26 or 29	1110
31	methylene blue/	13436
32	mb plasm*.ti,ab.	69
33	methylene blue.ti,ab.	12395
34	blue methylene.ti,ab.	53
35	methylthionine chloride.ti,ab.	7
36	blue n methylene.ti,ab.	0
37	n blue methylene.ti,ab.	0
38	methylene blue n.ti,ab.	31
39	methylthionium chloride.ti,ab.	4
40	methylthioninium chloride.ti,ab.	47
41	phenazathionium chloride.ti,ab.	7
42	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41	17043
43	exp Plasma/	109949
44	plasma*.ti,ab.	855371
45	43 or 44	866205
46	42 and 45	631
47	quarantine plasma*.ti,ab.	22
48	quarantined plasma.ti,ab.	2
49	47 or 48	23
50	fresh frozen plasma/	10043
51	fresh frozen plasma.ti,ab.	6275
52	ffp.ti.	138
53	uniplas.ti,ab.	19
54	50 or 51 or 52 or 53	12093
55	exp Plasma/ and Freeze Drying/	206
56	freeze dried plasma.ti,ab.	74
57	(freeze drying adj5 plasma).ti,ab.	19
58	55 or 56 or 57	279
59	5 or 10 or 18 or 30 or 46 or 49 or 54 or 58	14658
60	exp transfusion related acute lung injury/	1366

61	trali.ti,ab.	1115
62	transfusion related acute lung injur*.ti,ab.	1069
63	60 or 61 or 62	1754
64	exp blood transfusion/	131144
65	transfusion transmissible infection*.ti,ab.	162
66	tii.ti,ab.	632
67	64 and 66	126
68	65 or 67	267
69	exp anaphylaxis/	34321
70	(anaphylax* or anaphylact*).ti,ab.	26213
71	69 or 70	42645
72	exp allergic reaction/	18425
73	allergic reaction*.ti,ab.	18914
74	(allergy or allergies).ti,ab.	82171
75	72 or 73 or 74	105026
76	(safe or safety or side effectUS\$ or undesirable effectUS\$ or treatment emergent or tolerability or toxicity or adrs or (adverse adj2 (effect or effects or reaction or reactions or event or events or outcome or outcomes))).ti,ab.	1358392
77	63 or 68 or 71 or 75 or 76	1472716
78	59 and 77	2934

Database: MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present

Dato for søk: 18. august 2014

1	exp Plasma/	16327
2	Virus Inactivation/	948
3	((pathogen* or virus*) adj2 (inactiv* or reduc*)).ti,ab.	9960
4	2 or 3	10512
5	1 and 4	250
6	octoplas.ti,ab.	35
7	sd treated plasma.ti,ab.	12
8	solvent detergent treated plasma.ti,ab.	58
9	6 or 7 or 8	89
10	(intercept adj2 system*).ti,ab.	50
11	(intercept adj8 radiat*).ti,ab.	8
12	exp Psoralens/	5286
13	psoralen*.ti,ab.	3451

14	12 or 13	6818
15	exp Plasma/	16327
16	plasma*.ti,ab.	741174
17	15 or 16	744524
18	14 and 17	331
19	10 or 11 or 18	377
20	mirasol.ti,ab.	70
21	Riboflavin/	6632
22	riboflavin.ti,ab.	7873
23	21 or 22	10236
24	exp Plasma/	16327
25	plasma*.ti,ab.	741174
26	24 or 25	744524
27	23 and 26	580
28	pathogen reduction system.ti,ab.	3
29	20 or 27 or 28	618
30	Methylene Blue/	7554
31	mb plasm*.ti,ab.	33
32	methylene blue.ti,ab.	11028
33	blue methylene.ti,ab.	52
34	methylthionine chloride.ti,ab.	7
35	blue n methylene.ti,ab.	0
36	n blue methylene.ti,ab.	0
37	methylene blue n.ti,ab.	23
38	methylthionium chloride.ti,ab.	3
39	methylthioninium chloride.ti,ab.	30
40	phenazathionium chloride.ti,ab.	7
41	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	13671
42	exp Plasma/	16327
43	plasma*.ti,ab.	741174
44	42 or 43	744524
45	41 and 44	462
46	quarantine plasma.ti,ab.	2
47	quarantined plasma.ti,ab.	1
48	46 or 47	2
49	fresh frozen plasma.ti,ab.	4208
50	ffp.ti.	64
51	uniplas.ti,ab.	12
52	49 or 50 or 51	4254
53	exp Plasma/ and exp Freeze Drying/	152
54	freeze dried plasma.ti,ab.	55

55	(freeze drying adj5 plasma).ti,ab.	17
56	53 or 54 or 55	203
57	5 or 9 or 19 or 29 or 45 or 48 or 52 or 56	5913
58	Acute Lung Injury/	3415
59	exp Blood Transfusion/	82068
60	58 and 59	336
61	trali.ti,ab.	550
62	transfusion related acute lung injur*.ti,ab.	699
63	60 or 61 or 62	875
64	transfusion transmissible infection*.ti,ab.	78
65	tti.ti,ab.	436
66	59 and 65	40
67	64 or 66	110
68	exp Anaphylaxis/	16823
69	(anaphylax* or anaphylact*).ti,ab.	20579
70	68 or 69	26771
71	exp Hypersensitivity/	283491
72	allergic reaction*.ti,ab.	13551
73	(allergy or allergies).ti,ab.	58852
74	71 or 72 or 73	305594
75	(ae or co or de).fs.	5037161
76	(safe or safety or side effect\$ or undesirable effect\$ or treatment emergent or tolerability or toxicity or adrs or (adverse adj2 (effect or effects or reaction or reactions or event or events or outcome or outcomes))).af.	1345211
77	75 or 76	5739151
78	63 or 67 or 70 or 74 or 77	5906734
79	57 and 78	3079

Vedlegg 3

Søkehistorikk for kostnader

Database: Central

Dato for søk: 26. juni 2014

#1	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	549
#2	MeSH descriptor: [Virus Inactivation] explode all trees	5
#3	((pathogen* or virus*) near/2 (inactiv* or reduc*))	409
#4	#2 or #3	409
#5	#1 and #4	15
#6	octaplas*	16
#7	sd treated plasma	1311
#8	solvent detergent treated plasma	45
#9	#6 or #7 or #8	1357
#10	(intercept near/2 system*)	7
#11	(intercept near/8 radiat*)	0
#12	MeSH descriptor: [Psoralens] explode all trees	157
#13	psoralen*	278
#14	#12 or #13	348
#15	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	549
#16	plasma*	56974
#17	#15 or #16	56974
#18	#14 and #17	39
#19	#10 or #11 or #18	45
#20	mirasol	11
#21	MeSH descriptor: [Riboflavin] explode all trees	214
#22	riboflavin	492
#23	#21 or #22	524
#24	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	549
#25	plasma*	56974
#26	#24 or #25	56974
#27	#23 and #26	124
#28	pathogen reduction system	51

#29	#20 or #27 or #28	182
#30	MeSH descriptor: [Methylene Blue] explode all trees	201
#31	mb plasm*	897
#32	methylene blue	286
#33	blue methylene	283
#34	methylthionine chloride	1
#35	blue n methylene	92
#36	n blue methylene	92
#37	methylene blue n	76
#38	methylthionium chloride	1
#39	methylthioninium chloride	3
#40	phenazathionium chloride	0
#41	#30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40	1174
#42	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	549
#43	plasma*:ti,ab	56974
#44	#42 or #43	56974
#45	#41 and #44	666
#46	quarantine plasma:ti,ab	3
#47	quarantined plasma:ti,ab	3
#48	#46 or #47	3
#49	fresh frozen plasma	400
#50	ffp	150
#51	uniplas	4
#52	#49 or #50 or #51	564
#53	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	549
#54	MeSH descriptor: [Freeze Drying] explode all trees	140
#55	#53 and #54	1
#56	freeze dried plasma	50
#57	(freeze drying adj5 plasma)	0
#58	#55 or #56 or #57	77
#59	#5 or #9 or #19 or #29 or #45 or #48 or #52 or #58	2732
#60	MeSH descriptor: [Economics] this term only	57
#61	MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] this term only	3674
#62	MeSH descriptor: [Cost Allocation] this term only	16
#63	MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] this term only	15899
#64	MeSH descriptor: [Cost Control] this term only	276
#65	MeSH descriptor: [Cost Savings] this term only	913
#66	MeSH descriptor: [Cost of Illness] explode all trees	1139
#67	MeSH descriptor: [Cost Sharing] this term only	23
#68	MeSH descriptor: [Deductibles and Coinsurance] this term only	18
#69	MeSH descriptor: [Medical Savings Accounts] this term only	0

#70	MeSH descriptor: [Health Care Costs] this term only	4135
#71	MeSH descriptor: [Direct Service Costs] this term only	183
#72	MeSH descriptor: [Drug Costs] this term only	1671
#73	MeSH descriptor: [Hospital Costs] this term only	1384
#74	MeSH descriptor: [Health Expenditures] this term only	276
#75	MeSH descriptor: [Capital Expenditures] this term only	5
#76	MeSH descriptor: [Economics, Hospital] explode all trees	1631
#77	MeSH descriptor: [Economics, Medical] explode all trees	99
#78	MeSH descriptor: [Economics, Pharmaceutical] this term only	232
#79	MeSH descriptor: [Budgets] explode all trees	62
#80	(low or high or (health care) or healthcare) next cost*	5552
#81	(fiscal or funding or financial or finance)	29437
#82	cost next (estimate* or variable*)	2674
#83	unit next cost*	5094
#84	economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing;ti,ab	35890
#85	#60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84	56305
#86	#59 and #85 in Trials	36

Database: Centre for Reviews and Dissemination

Dato for søk: 27. juni 2014

1	MeSH DESCRIPTOR Plasma EXPLODE ALL TREES	82
2	MeSH DESCRIPTOR Virus Inactivation EXPLODE ALL TREES	2
3	((pathogen* or virus*) adj2 (inactiv* or reduc*))	28
4	#2 OR #3	28
5	#1 AND #4	1
6	(octoplas*)	6
7	(sd treated plasma)	1
8	(solvent detergent treated plasma)	5
9	#6 OR #7 OR #8	11
10	((intercept adj2 system*))	4
11	((intercept adj8 radiat*))	0
12	MeSH DESCRIPTOR Psoralens EXPLODE ALL TREES	7
13	(psoralen*)	27
14	#12 OR #13	27
15	MeSH DESCRIPTOR Plasma EXPLODE ALL TREES	82
16	(plasma*)	823
17	#15 OR #16	823
18	#14 AND #17	1

19	#10 OR #11 OR #18	5
20	(mirasol)	2
21	MeSH DESCRIPTOR Riboflavin EXPLODE ALL TREES	4
22	(riboflavin)	15
23	#21 OR #22	15
24	MeSH DESCRIPTOR Plasma EXPLODE ALL TREES	82
25	(plasma*)	823
26	#24 OR #25	823
27	#23 AND #26	0
28	(pathogen reduction system)	0
29	#20 OR #27 OR #28	2
30	MeSH DESCRIPTOR Methylene Blue EXPLODE ALL TREES	11
31	(mb plasm*)	0
32	(methylene blue)	15
33	(blue methylene)	0
34	(methylthionine chloride)	0
35	(blue n methylene)	0
36	(n blue methylene)	0
37	(methylene blue n)	0
38	(methylthionium chloride)	0
39	(methylthioninium chloride)	0
40	(phenazathionium chloride)	0
41	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	15
42	MeSH DESCRIPTOR Plasma EXPLODE ALL TREES	82
43	(plasma*)	823
44	#42 OR #43	823
45	#41 AND #44	2
46	(quarantine plasma)	0
47	(quarantined plasma)	0
48	#46 OR #47	0
49	(fresh frozen plasma)	69
50	(ffp)	20
51	(uniplas)	0
52	#49 OR #50 OR #51	69
53	MeSH DESCRIPTOR Plasma EXPLODE ALL TREES	82
54	MeSH DESCRIPTOR Freeze Drying EXPLODE ALL TREES	3
55	#53 AND #54	0
56	(freeze dried plasma)	0
57	(freeze drying adj5 plasma)	0

58	#55 OR #56 OR #57	0
59	#5 OR #9 OR #19 OR #29 OR #45 OR #48 OR #52 OR #58	76

Database: Cochrane Database of Systematic Reviews

Dato for søk: 26. juni 2014

#1	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	549
#2	MeSH descriptor: [Virus Inactivation] explode all trees	5
#3	((pathogen* or virus*) near/2 (inactiv* or reduc*)):ti,ab	335
#4	#2 or #3	336
#5	#1 and #4	15
#6	octaplas*:ti,ab	13
#7	sd treated plasma:ti,ab	524
#8	solvent detergent treated plasma:ti,ab	39
#9	#6 or #7 or #8	564
#10	(intercept near/2 system*):ti,ab	3
#11	(intercept near/8 radiat*):ti,ab	0
#12	MeSH descriptor: [Psoralens] explode all trees	157
#13	psoralen*:ti,ab	199
#14	#12 or #13	298
#15	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	549
#16	plasma*:ti,ab	53551
#17	#15 or #16	53625
#18	#14 and #17	30
#19	#10 or #11 or #18	33
#20	mirasol:ti,ab	7
#21	MeSH descriptor: [Riboflavin] explode all trees	214
#22	riboflavin:ti,ab	296
#23	#21 or #22	385
#24	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	549
#25	plasma*:ti,ab	53551
#26	#24 or #25	53625
#27	#23 and #26	69
#28	pathogen reduction system:ti,ab	51
#29	#20 or #27 or #28	125
#30	MeSH descriptor: [Methylene Blue] explode all trees	201
#31	mb plasm*:ti,ab	696
#32	methylene blue:ti,ab	286
#33	blue methylene:ti,ab	283
#34	methylthionine chloride:ti,ab	1
#35	blue n methylene:ti,ab	92

#36	n blue methylene:ti,ab	92
#37	methylene blue n:ti,ab	76
#38	methylthionium chloride:ti,ab	1
#39	methylthioninium chloride:ti,ab	3
#40	phenazathionium chloride:ti,ab	0
#41	#30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40	1018
#42	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	549
#43	plasma*:ti,ab	53551
#44	#42 or #43	53625
#45	#41 and #44	663
#46	quarantine plasma:ti,ab	1
#47	quarantined plasma:ti,ab	1
#48	#46 or #47	1
#49	fresh frozen plasma:ti,ab	400
#50	ffp:ti,ab	150
#51	uniplas:ti,ab	4
#52	#49 or #50 or #51	440
#53	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	549
#54	MeSH descriptor: [Freeze Drying] explode all trees	140
#55	#53 and #54	1
#56	freeze dried plasma:ti,ab	50
#57	(freeze drying adj5 plasma):ti,ab	0
#58	#55 or #56 or #57	50
#59	#5 or #9 or #19 or #29 or #45 or #48 or #52 or #58	1809
#60	MeSH descriptor: [Economics] this term only	57
#61	MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] this term only	3674
#62	MeSH descriptor: [Cost Allocation] this term only	16
#63	MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] this term only	15899
#64	MeSH descriptor: [Cost Control] this term only	276
#65	MeSH descriptor: [Cost Savings] this term only	913
#66	MeSH descriptor: [Cost of Illness] explode all trees	1139
#67	MeSH descriptor: [Cost Sharing] this term only	23
#68	MeSH descriptor: [Deductibles and Coinsurance] this term only	18
#69	MeSH descriptor: [Medical Savings Accounts] this term only	0
#70	MeSH descriptor: [Health Care Costs] this term only	4135
#71	MeSH descriptor: [Direct Service Costs] this term only	183
#72	MeSH descriptor: [Drug Costs] this term only	1671
#73	MeSH descriptor: [Hospital Costs] this term only	1384
#74	MeSH descriptor: [Health Expenditures] this term only	276
#75	MeSH descriptor: [Capital Expenditures] this term only	5
#76	MeSH descriptor: [Economics, Hospital] explode all trees	1631

#77	MeSH descriptor: [Economics, Medical] explode all trees	99
#78	MeSH descriptor: [Economics, Pharmaceutical] this term only	232
#79	MeSH descriptor: [Budgets] explode all trees	62
#80	(low or high or (health care) or healthcare) next cost*:ti,ab	4183
#81	(fiscal or funding or financial or finance):ti,ab	5440
#82	cost next (estimate* or variable*):ti,ab	121
#83	unit next cost*:ti,ab	3392
#84	economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing:ti,ab	35884
#85	#60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84	43844
#86	#59 and #85 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	42

Database: Embase 1974 to 2014 June 26

Dato for søk: 27. juni 2014

1	exp plasma/	108246
2	virus inactivation/	4934
3	((pathogen* or virus*) adj2 (inactiv* or reduc*)):ti,ab.	11278
4	2 or 3	14432
5	1 and 4	853
6	exp octaplas/	91
7	octaplas*.ti,ab.	100
8	sd treated plasma.ti,ab.	15
9	solvent detergent treated plasma.ti,ab.	75
10	6 or 7 or 8 or 9	206
11	(intercept adj2 system*).ti,ab.	181
12	(intercept adj8 radiat*).ti,ab.	9
13	psoralen*.ti,ab.	4099
14	exp Plasma/	108246
15	plasma*.ti,ab.	848565
16	14 or 15	859358
17	13 and 16	142
18	11 or 12 or 17	326
19	mirasol.ti,ab.	260
20	riboflavin/	12304
21	riboflavin.ti,ab.	8322
22	exp Plasma/	108246
23	plasma*.ti,ab.	848565
24	20 or 21	14547
25	22 or 23	859358

26	24 and 25	982
27	pathogen reduction system/	33
28	pathogen reduction system.ti,ab.	12
29	27 or 28	44
30	19 or 26 or 29	1104
31	methylene blue/	13293
32	mb plasm*.ti,ab.	67
33	methylene blue.ti,ab.	12282
34	blue methylene.ti,ab.	53
35	methylthionine chloride.ti,ab.	7
36	blue n methylene.ti,ab.	0
37	n blue methylene.ti,ab.	0
38	methylene blue n.ti,ab.	31
39	methylthionium chloride.ti,ab.	4
40	methylthioninium chloride.ti,ab.	46
41	phenazathionium chloride.ti,ab.	7
42	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41	16884
43	exp Plasma/	108246
44	plasma*.ti,ab.	848565
45	43 or 44	859358
46	42 and 45	627
47	quarantine plasma*.ti,ab.	22
48	quarantined plasma.ti,ab.	2
49	47 or 48	23
50	fresh frozen plasma/	9854
51	fresh frozen plasma.ti,ab.	6187
52	ffp.ti.	138
53	uniplas.ti,ab.	19
54	50 or 51 or 52 or 53	11899
55	exp Plasma/ and Freeze Drying/	206
56	freeze dried plasma.ti,ab.	74
57	(freeze drying adj5 plasma).ti,ab.	19
58	55 or 56 or 57	279
59	5 or 10 or 18 or 30 or 46 or 49 or 54 or 58	14453
60	Socioeconomics/	109216
61	Cost benefit analysis/	64622
62	Cost effectiveness analysis/	98482
63	Cost of illness/	14148
64	Cost control/	48736
65	Economic aspect/	103234
66	Financial management/	100534
67	Health care cost/	129748

68	Health care financing/	11442
69	Health economics/	33644
70	Hospital cost/	13879
71	(fiscal or financial or finance or funding).tw.	105748
72	Cost minimization analysis/	2497
73	(cost adj estimate\$).mp.	2017
74	(cost adj variable\$).mp.	161
75	(unit adj cost\$).mp.	2467
76	60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75	666560
77	59 and 76	400

Database: MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present

Dato for søk: 27. juni 2014

1	exp Plasma/	16102
2	Virus Inactivation/	936
3	((pathogen* or virus*) adj2 (inactiv* or reduc*)).ti,ab.	9831
4	2 or 3	10376
5	1 and 4	248
6	octaplas.ti,ab.	35
7	sd treated plasma.ti,ab.	12
8	solvent detergent treated plasma.ti,ab.	58
9	6 or 7 or 8	89
10	(intercept adj2 system*).ti,ab.	49
11	(intercept adj8 radiat*).ti,ab.	8
12	exp Psoralens/	5232
13	psoralen*.ti,ab.	3420
14	12 or 13	6744
15	exp Plasma/	16102
16	plasma*.ti,ab.	731556
17	15 or 16	734872
18	14 and 17	328
19	10 or 11 or 18	373
20	mirasol.ti,ab.	68
21	Riboflavin/	6553
22	riboflavin.ti,ab.	7784
23	21 or 22	10115
24	exp Plasma/	16102

25	plasma*.ti,ab.	731556
26	24 or 25	734872
27	23 and 26	573
28	pathogen reduction system.ti,ab.	3
29	20 or 27 or 28	610
30	Methylene Blue/	7470
31	mb plasm*.ti,ab.	33
32	methylene blue.ti,ab.	10873
33	blue methylene.ti,ab.	50
34	methylthionine chloride.ti,ab.	7
35	blue n methylene.ti,ab.	0
36	n blue methylene.ti,ab.	0
37	methylene blue n.ti,ab.	23
38	methylthionium chloride.ti,ab.	3
39	methylthioninium chloride.ti,ab.	29
40	phenazathionium chloride.ti,ab.	7
41	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	13488
42	exp Plasma/	16102
43	plasma*.ti,ab.	731556
44	42 or 43	734872
45	41 and 44	461
46	quarantine plasma.ti,ab.	2
47	quarantined plasma.ti,ab.	1
48	46 or 47	2
49	fresh frozen plasma.ti,ab.	4132
50	ffp.ti.	64
51	uniplas.ti,ab.	12
52	49 or 50 or 51	4178
53	exp Plasma/ and exp Freeze Drying/	151
54	freeze dried plasma.ti,ab.	55
55	(freeze drying adj5 plasma).ti,ab.	17
56	53 or 54 or 55	202
57	5 or 9 or 19 or 29 or 45 or 48 or 52 or 56	5823
58	Economics/	27000
59	"costs and cost analysis"/	41828
60	Cost allocation/	1942
61	Cost-benefit analysis/	60275
62	Cost control/	20266
63	Cost savings/	8782
64	Cost of illness/	17740
65	Cost sharing/	1950
66	"deductibles and coinsurance"/	1436

67	Medical savings accounts/	483
68	Health care costs/	27255
69	Direct service costs/	1034
70	Drug costs/	12209
71	Employer health costs/	1069
72	Hospital costs/	7790
73	Health expenditures/	13724
74	Capital expenditures/	1944
75	Value of life/	5908
76	exp economics, hospital/	19565
77	exp economics, medical/	13591
78	Economics, nursing/	3917
79	Economics, pharmaceutical/	2540
80	exp "fees and charges"/	27075
81	exp budgets/	12096
82	(low adj cost).mp.	25496
83	(high adj cost).mp.	8241
84	(health?care adj cost\$).mp.	4612
85	(fiscal or funding or financial or finance).tw.	84304
86	(cost adj estimate\$).mp.	1470
87	(cost adj variable).mp.	34
88	(unit adj cost\$).mp.	1607
89	(economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.	179804
90	58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89	479401
91	57 and 90	120

Database: Web of Knowledge

Dato for søk: 27. juni 2014

# 6	#5 AND #4	1,034
# 5	TOPIC: (((cost* AND (unit* or variable* or estimate* or health* or drug* or sharing or illness control or benefit or analys* or allocation)) or ((high or low) NEAR/o cost*) or economic* or saving* or expenditures or budget* or funding or financial or finance or pharmaco-economic* or price* or pricing))	5,734,669
# 4	#3 OR #2 OR #1	47,954
# 3	TOPIC: ((intercept NEAR/2 system*) or (intercept NEAR/8 radiat*))	3,186
# 2	TOPIC: ((Octaplas OR (sd treated plasma) or (solvent detergent treated plasma) or mirasol or (mb plasma) or (quarantine* AND	37,557

	plasma) or (fresh frozen plasma) or ffp or uniplas or (freeze dried plasma) or (freeze drying plasma))	
# 1	TOPIC: ((Plasma* AND (((pathogen* or virus*) NEAR/2 (inactive* or reduc*)) OR psoralen* or riboflavin or (methylene NEAR/1 blue) or (methylthion* NEAR/1 chloride))))	7,031

Vedlegg 4

Kvalitetsvurdering av systematiske oversikter

Sjekkliste for systematiske oversikter

Prowse 2013	Ja	Uklart	Nei
1. Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?			X
<i>Kommentar:</i>			
2. Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk?			X
<i>Kommentar:</i>			
3. Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes?			X
<i>Kommentar:</i>			
4. Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			X
<i>Kommentar:</i>			
5. Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?			X
<i>Kommentar:</i>			
6. Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?			X
<i>Kommentar:</i>			
7. Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			X
<i>Kommentar:</i>			
8. Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?	X		
<i>Kommentar:</i>			
9. Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?	X		
<i>Kommentar:</i>			
Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?	LAV (KBF, LG, aug 2014)		

CADTH Addendum 2011	Ja	Uklart	Nei
1. Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?	X		
<i>Kommentar:</i>			
2. Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk?		X	
<i>Kommentar: Selv om tilsynelatende bra søk, har ikke fanget opp noen av RCTene vi har funnet.</i>			
3. Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes?	X		
<i>Kommentar:</i>			
4. Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?	X		
<i>Kommentar:</i>			
5. Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?	X		
<i>Kommentar:</i>			
6. Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?		X	
<i>Kommentar:</i>			
7. Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			X
<i>Kommentar:</i>			
8. Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?			X
<i>Kommentar: Har inkludert retrospektive studier om bivirkninger og ikke inkluderte noen av RCTene vi fant!?</i>			
9. Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?		X	
<i>Kommentar:</i>			
Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?	LAV (KBF, LG, aug 2014)		

*Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. www.epoc.cochrane.org. Grimshaw et al 2003. (hentet fra <http://www.uio.no/studier/emner/medisin/med/MF9000E/h09/lectures/kornoer-metaanalysis/EPOC%20checklist.pdf>)

High quality: All or most criteria from the checklist met. It is very unlikely that weaknesses of the review process has affected the conclusions.

Medium quality: Some criteria from the checklist met. It is unlikely that weaknesses of the review process has affected the conclusions.

Low quality: Few or no criteria in the checklist met. It is likely that the study conclusions may be affected weaknesses of the review process.

Kvalitetsvurdering av RCTer (RoB)

Sjekkliste for randomiserte kontrollerte studier (RCT)

Bartelmaos, 2013		Ja	Uklart	Nei
1	Selection bias			
	Sequence generation	X		
	Allocation concealment	X		
<i>Kommentar:</i>				
2	Performance bias			
	Blinding of participants and personnel	X		
<i>Kommentar:</i>				
3	Detection bias			
	Blinding of outcome assessment	X		
<i>Kommentar:</i>				
4	Attrition bias			
	Incomplete outcome data addressed?	X		
<i>Kommentar: har ITT</i>				
5	Reporting bias			
	Free of selective reporting?		X	
<i>Kommentar: ikke noe å basere evt vurdering på</i>				
6	Other bias			
	Other sources of bias?		X	
<i>Kommentar: ikke noe å basere evt vurdering på</i>				

Freeman, 1998		Ja	Uklart	Nei
1	Selection bias			
	Sequence generation	X		
	Allocation concealment	X		
<i>Kommentar:</i>				
2	Performance bias			
	Blinding of participants and personnel		x	
<i>Kommentar: bare pasientene er blindet</i>				
3	Detection bias			
	Blinding of outcome assessment		X	
<i>Kommentar: ikke rapportert</i>				
4	Attrition bias			
	Incomplete outcome data addressed?		X	
<i>Kommentar: ITT ikke rapportert; 7 drop-outs</i>				
5	Reporting bias			
	Free of selective reporting?		X	
<i>Kommentar: ikke noe å basere evt vurdering på</i>				
6	Other bias			

	Other sources of bias?		X	
<i>Kommentar: ikke noe å basere evt vurdering på</i>				

Fisher, 1997 (abstract)		Ja	Uklart	Nei
1	Selection bias			
	Sequence generation		x	
	Allocation concealment		x	
<i>Kommentar: ikke forklart hvordan randomiseringen er utført</i>				
2	Performance bias			
	Blinding of participants and personnel		X	
<i>Kommentar:</i>				
3	Detection bias			
	Blinding of outcome assessment		X	
<i>Kommentar:</i>				
4	Attrition bias			
	Incomplete outcome data addressed?		X	
<i>Kommentar:</i>				
5	Reporting bias			
	Free of selective reporting?		X	
<i>Kommentar: ikke noe å basere evt vurdering på</i>				
6	Other bias			
	Other sources of bias?		X	
<i>Kommentar: ikke noe å basere evt vurdering på</i>				

Haubelt, 2001		Ja	Uklart	Nei
1	Selection bias			
	Sequence generation			X
	Allocation concealment			X
<i>Kommentar: ikke randomisert</i>				
2	Performance bias			
	Blinding of participants and personnel		X	
<i>Kommentar:</i>				
3	Detection bias			
	Blinding of outcome assessment		X	
<i>Kommentar:</i>				
4	Attrition bias			
	Incomplete outcome data addressed?		X	
<i>Kommentar:</i>				
5	Reporting bias			
	Free of selective reporting?		X	
<i>Kommentar: ikke noe å basere evt vurdering på</i>				
6	Other bias			

	Other sources of bias?		X	
<i>Kommentar: ikke noe å basere evt vurdering på</i>				

Lerner, 2000		Ja	Uklart	Nei
1	Selection bias			
	Sequence generation	X		
	Allocation concealment	X		
<i>Kommentar:</i>				
2	Performance bias			
	Blinding of participants and personnel	X		
<i>Kommentar:</i>				
3	Detection bias			
	Blinding of outcome assessment	X		
<i>Kommentar:</i>				
4	Attrition bias			
	Incomplete outcome data addressed?		X	
<i>Kommentar: ITT ikke rapportert; 1 drop-out</i>				
5	Reporting bias			
	Free of selective reporting?		X	
<i>Kommentar: ikke noe å basere evt vurdering på</i>				
6	Other bias			
	Other sources of bias?		X	
<i>Kommentar: ikke noe å basere evt vurdering på</i>				

Wieding, 1999 (abstract)		Ja	Uklart	Nei
1	Selection bias			
	Sequence generation		x	
	Allocation concealment		x	
<i>Kommentar: ikke forklart hvordan randomiseringen er utført</i>				
2	Performance bias			
	Blinding of participants and personnel		X	
<i>Kommentar:</i>				
3	Detection bias			
	Blinding of outcome assessment		X	
<i>Kommentar:</i>				
4	Attrition bias			
	Incomplete outcome data addressed?		X	
<i>Kommentar:</i>				
5	Reporting bias			
	Free of selective reporting?		X	
<i>Kommentar: ikke noe å basere evt vurdering på</i>				

6	Other bias			
	Other sources of bias?		X	
<i>Kommentar: ikke noe å basere evt vurdering på</i>				

Williamson, 1999		Ja	Uklart	Nei
1	Selection bias			
	Sequence generation	X		
	Allocation concealment	X		
<i>Kommentar:</i>				
2	Performance bias			
	Blinding of participants and personnel		x	
<i>Kommentar: bare pasienter blindet</i>				
3	Detection bias			
	Blinding of outcome assessment		X	
<i>Kommentar:</i>				
4	Attrition bias			
	Incomplete outcome data addressed?		X	
<i>Kommentar: ITT er ikke rapportert, men drop-outs rapportert (3)</i>				
5	Reporting bias			
	Free of selective reporting?		X	
<i>Kommentar: ikke noe å basere evt vurdering på</i>				
6	Other bias			
	Other sources of bias?		X	
<i>Kommentar: ikke noe å basere evt vurdering på</i>				

Vedlegg 5

Evidenstabeller

Studie 1	Bartelmaos 2013 Plasma transfusion in liver transplantation (LT): a randomized, double-blind, multicenter clinical comparison of three virally secured plasmas	
Study description	<i>First Author</i>	Bathelmaos, JB
	<i>Year of publication</i>	2013
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	The trial was carried out in four academic centers performing liver transplantations (LT)
	<i>Country</i>	France
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare the clinical efficacy of the three types of therapeutic plasma Q-FFP or SD-FFP or MB-FFP (three arms)
	<i>Study design</i>	Randomized controlled trial Double-blind three-arm, parallel-groups
	<i>Inclusion period</i>	From June 2005 to December 2009
	<i>Mean / median / minimum / max period of follow-up</i>	Not indicated (but at least 15 days as complications after the surgery was assessed after 15 days)
Intervention	Plasma transfusion (SD-FFP, MB-FFP, or Q-FFP).	
	<i>Specify procedures</i>	Blood samples were obtained from each patient at four time points during surgery: at the beginning of surgery, before the first plasma transfusion, after the first plasma transfusion, and at the end of surgery. PT (prothrombin time) and coagulation factors were measured by the standard laboratory tests used in each clinical center laboratory. Clottable fibrinogen was measured by the Clauss method. According to local practice, PT was expressed as a percentage of activity. The coagulation factor variations after plasma transfusion were expressed as percentage of the value before the first plasma transfusion.
	<i>N total</i>	293
	<i>N control (SD-FFP)</i>	96
	<i>N intervention first arm (Q-FFP)</i>	97
	<i>N intervention second arm (MB-FFP)</i>	100
	<i>N lost to follow-up</i>	None

Population characteristics	<i>The study was proposed to participants during a preoperative anesthesia consultation. Only those who required plasma transfusion during the LT procedure were finally included and randomized – equal population baseline characteristics between the intervention groups</i>	
	<i>Age, median (range)</i>	MB-FFP: 51,6 (10,1) SD-FFP: 55,2 (8,9) Q-FFP: 52,7 (9,8)
	<i>Sex, women /men</i>	MB-FFP: 19/81 SD-FFP: 21/75 Q-FFP: 25/72
	<i>Height median (range)</i>	MB-FFP: 172 (9) SD-FFP: 171 (8) Q-FFP: 172 (9)
	<i>Weight (kg) median (range)</i>	MB-FFP: 77 (16) SD-FFP: 74 (16) Q-FFP: 75 (16)
	<i>Plasma dose (ml)</i>	Similar between the intervention groups
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	Eligible patients were adults (minimum 18 years old) with indication of liver transplant. Patients receiving combined liver–kidney transplantations were also eligible but not those with multiorgan transplantations.
	<i>Criteria for exclusion</i>	Known allergy to methylene blue and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.
	<i>Analysis by intention to treat</i>	All analyses were done on an intention-to-treat (ITT) basis. Being an equivalence trial, primary outcome was also analyzed on a per-protocol (PP) basis. Patients were described by groups using means+/- standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR; Q1-Q3) (when appropriate) for quantitative variables and using frequencies and percent for qualitative variables. The 293 patients constituted the ITT analysis. For the PP analysis, four patients were excluded due to protocol violation.
	<i>Main statistical analysis</i>	
	<i>Power calculation description</i>	Not reported
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	The primary outcome was the total volume of plasma transfused in the operating room during the LT procedure (not a relevant outcome for our report). Secondary outcomes were the blood loss during the full surgical intervention (blood loss and need for RBC, PLT and fibrinogen concentrates), the extent of correction of laboratory coagulation variables (fibrinogen plasma concentration, prothrombin time (PT), and FV level), measured before and after the first transfusion and end of surgery.
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	See table
	<i>Adverse events</i>	None of the outcomes of the PICO were reported (only complications related to the transplantation)
	<i>Drop-out analysis</i>	None
Comments	-	

Studie 2	Freeman, J.W. 1998 A randomized Trial of Solvent/Detergent and Standard Fresh Frozen Plasma in the Treatment of Coagulopathy seen during Orthotopic Liver Transplantation	
Study description	<i>First Author</i>	Freeman, J.W.
	<i>Year of publication</i>	1998
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	Three transplant centres in UK
	<i>Country</i>	UK
	<i>Aim (as described in the article)</i>	The study was designed to examine the clinical tolerance, efficacy and viral status in 28 patients scheduled for orthopedic liver transplantation (LT) who were prospectively randomized to treatment of their coagulopathy with either FFP or SD-FFP.
	<i>Study design</i>	Randomized controlled study
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	May 1995 to January 1997
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Measurements at entry and 6 – 18 months
Intervention	<i>Plasma transfusion (SD-FFP or FFP) for the correction of coagulopathy seen during LT</i>	
	<i>Specify procedures</i>	They receive either: control single donor FFP or pooled SD-FFP. Clinicians but not the patients were aware which product was being used. FFP or SD-FFP was given at the initial recommended dose of 12-15 mls/kg.
	<i>N total</i>	28 – 3 excluded from analyses= 25
	<i>N control</i>	Standard FFP: 13
	<i>N intervention</i>	SD-FFP: 12
	<i>N lost to follow-up</i>	None for clotting time and factors Many losses to follow up for testing for viral markers (Table)
Population characteristics	<i>This particular patient group was chosen as the coagulopathy of LT is particularly severe and therefore constituted a good test of efficacy of SD-FFP – <u>equal population baseline characteristics between the intervention groups</u></i>	
	<i>Age, median (range)</i>	FFP: 51 (23-67) SD-FFP: 47 (20-66)
	<i>Sex, women /men</i>	FFP: 6/6 SD-FFP: 7/5
	<i>Height median (range)</i>	-
	<i>Weight (kg) median (range)</i>	-
	<i>Plasma dose (ml) median</i>	-
	<i>Plasma dose (ml/kg of body weight) range</i>	FFP: 44 (7-98) SD-FFP: 44 (25-104)
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	LT: Liver transplanted patients with severe coagulopathy
	Method	<i>Criteria for inclusion As described by the authors</i>
<i>Criteria for exclusion</i>		The known presence of antibodies to IgA and those patients who were RhD negative, and antiD positive as SD-FFP is not rhesus specific. Intravenous drug users.
<i>Analysis by intention to treat</i>		Due to the lack of normality, comparisons of variables between patients receiving FFP or SD-FFP i.e. difference in baseline values and improvements from baseline post-treatment were made using the Mann-Whitney 2-tailed non-parametric test using the Minitab statistical package, at the 5% level of significance.
<i>Main statistical analysis</i>		
<i>Power calculation description</i>		

Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Core body temperature Mean arterial pressure Correction of the coagulopathy before, after and 24h after transfusion: Plasma samples were assayed for prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (PTT). To correct for the use of different thromboplastins in participating hospitals, the International Sensitivity Index of the thromboplastin was noted and PT values converted to an International Normalised Ratio (INR). PTT values were expressed as the difference in clotting times (in seconds) between the test plasma and laboratory control. Fibrinogen and other clotting factors Test for viral markers: Anti-HCV, antihepatitis Bcore (HBV), anti HIV 1+2, antihepatitis A (HAV) and anti-parvovirus B19
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	See table
	<i>Adverse effects</i>	All serious adverse events, including any deaths, were reported to a member of the study team. Only falls in blood pressure of >30 mm Hg or alteration in pulse rate >10 beats/min not coinciding with periods of rapid blood loss or reperfusion of the transplanted liver were recorded as adverse events. No deaths until 24 h were reported. No febrile reactions No other adverse events observed Test for viral markers: Anti-HCV, antihepatitis Bcore, anti HIV 1+2, antihepatitis A and anti-parvovirus B19 No seroconversion were seen for HIV, HBC or HCV, but only 12 patients were available for long term follow-up. For HAV and B19 (non-lipid enveloped virus) only one patient seroconverted for B19 at 12 months (1/1) in the FFP group, but no corresponding record is shown for the SD-FFP.
	<i>Drop-out analysis</i>	None

Comments

Studie 3	Haubelt, H. 2002 Effects of solvent/detergent-treated plasma and fresh-frozen plasma on haemostasis and fibrinolysis in complex coagulopathy following open-heart surgery	
Study description	<i>First Author</i>	Haubelt, H.
	<i>Year of publication</i>	2002
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	An intensive care unit of the Departement for Cardiac Surgery
	<i>Country</i>	Germany
	<i>Aim (as described in the article)</i>	A prospective trial directly comparing the effects of solvent/detergent-treated plasma (SD-FFP) and fresh-frozen plasma (FFP) on heamostasis and fibrinolysis in patients with acquired coagulopathies after open heart surery. Pocusing particularly on the fibrinolytic system, PS and α-AT
	<i>Study design</i>	Prospective controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	Not reported – recruited over a period of 18 months
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	

Intervention	<i>Plasma transfusion (SD-FFP or FFP) due to complex coagulopathy following open-heart surgery</i>	
	<i>Specify procedures</i>	Measurements before, 30 and 60 min after termination of plasma transfusion (30 min data not shown – similar to 60 min data)
	<i>N total</i>	67
	<i>N control</i>	SD-FFP:36
	<i>N intervention</i>	FFP:31
	<i>N lost to follow-up</i>	Deaths: Between day 1 and day 32 : SD-FFP group: 4 and FFP group: 10 (p=0.04) but these were not treatment related deaths
Population characteristics	<i>Patients requiring massive transfusion were included if repeated FFP transfusions were indicated for correction of impaired haemostasis promoting overt bleeding – <u>equal population baseline characteristics between the intervention groups</u></i>	
	<i>Age, median (range)</i>	SD-FFP: 69,5 (34-79) FFP: 72 (55-86)
	<i>Sex, women /men</i>	SD-FFP: 16/20 FFP: 14/17
	<i>Height median (range)</i>	SD-FFP: 168 (143-183) FFP: 168 (143-183)
	<i>Weight (kg) median (range)</i>	SD-FFP:75,5 (42-109) FFP: 70 (49-108)
	<i>Plasma dose (ml)</i>	SD-FFP: 600 FFP: 600
	<i>Plasma dose (ml/kg of body weight)</i>	SD-FFP: 8,5 (5,5 – 12,2) FFP: 8,5 (5,5-12,2)
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Patients undergoing open heart surgery
Method	<i>Criteria for inclusion As described by the authors</i>	Patients requiring massive transfusion were included if repeated FFP transfusions were indicated for correction of impaired haemostasis promoting overt bleeding. Impaired haemostasis was defined as: dilution coagulopathy, loss coagulopathy, disseminated intravascular coagulation, or a combination of these entities. Massively transfused patients were selected subsequently - requiring fewer than 10 red blood cell (RBC) concentrates and no additional blood products within 6 h prior to a controlled session of plasma transfusion. At that time, impaired haemostasis was assumed if laboratory analysis showed at least one of the following: prothrombin time (PT) or activated partial thromboplastin time (APTT) elevated > 1.5 times the normal value, PT or APTT > 1.3 times the normal value combined with either an antithrombin (AT) activity of < 60 IU/dl, a fibrinogen level of < 1.0 g/l , or a D-dimer (DD) level of > 1 mg/l.
	<i>Criteria for exclusion</i>	Not specified
	<i>Intention-to-treat analysis Main statistical analysis</i>	ITT not reported As most values were not normally distributed, they are given as medians and ranges. Fisher's exact test was used to compare clinical results. The Wilcoxon matched pairs signed rank test was used to compare results obtained within a respective study arm before and after plasma administration. Median increases or decreases in laboratory values between the two study arms were compared using the Mann–Whitney <i>U</i> -test. Non-parametric Spearman correlations were calculated to assess the linear correlation between markers of activated fibrinolysis. Two-tailed <i>P</i> -values of < 0.05 were regarded as statistically significant.
	<i>Power calculation description</i>	Yes: intended to include at least 30 patients in each group

		in order to identify a standardized relevant difference (d /SD) of at least 0.66 at a 90% power level. However, owing to the large SD values of the majority of parameters and the response of patients to treatment, we would have required at least 300 patients in each group for detection of small differences in response.
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Effect on hemostasis and fibrinolysis PT, APTT, fibrinogen before infusion and 60 min after infusion
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	See table
	<i>Adverse effects</i>	Not reported
	<i>Drop-out analysis</i>	Not reported
Comments		

Studie 4	Lerner, R.G. 2000 Evaluation of Solvent/Detergent-Treated Plasma in Patients with a prolonged Prothrombin Time	
Study description	<i>First Author</i>	Lerner, R.G.
	<i>Year of publication</i>	2000
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	A single medical center
	<i>Country</i>	USA
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare the laboratory and clinical outcome of patients who received solvent/detergent-treated plasma (SD-FFP) and fresh frozen plasma (FFP). 1) To determine whether SD-FFP is as effective as FFP in correcting a prolonged prothrombin time (PT) in these patients. 2) To determine whether the correction of the PT results in cessation of bleeding or allows an invasive procedure to be performed without undue bleeding 3) To determine the safety of SD-FFP in these patients, including documentation of non-transmission of HIV, HBV and HCV
	<i>Study design</i>	Randomized double blind study
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	2,5 years
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	
Intervention	Plasma transfusion (SD-FFP vs FFP)	
	<i>Specify procedures</i>	Measurements: baseline, immediately after transfusion, every 30 min for vital signs up to 4 hours after transfusion, 3 months after infusion
	<i>N total</i>	46 – 1 withdraw – 45 included
	<i>N control</i>	SD-FFP: 22
	<i>N intervention</i>	FFP: 23
	<i>N lost to follow-up</i>	1 withdraw
Population characteristics	<u>Patients have prolonged PT due to liver disease, warfarin therapy, vitK deficiency or comination of these (Table) – equal population baseline characteristics between the intervention groups (also within the various conditions)</u>	
	<i>Age, mean (SD)</i>	SD-FFP: 58,0 (16,5) FFP: 55,4 (16,0), p=0,29
	<i>Sex, women /men</i>	SD-FFP: 10/13 FFP: 13/10, p=0,38

	<i>Height median (range)</i>	-	
	<i>Weight (kg) median (range)</i>	SD-FFP: 69,4 (16,8) FFP: 70,8 (18,8), p=0,4	
	<i>Baseline PTs</i>	SD-FFP: 20,7 (8,2) FFP: 23,3 (10,2), p=0,18 Normal range: 11,3-13,0	
	<i>Baseline Fibrinogen mg/dl</i>	SD-FFP: 369,3 (163,5) FFP: 398,3 (169,6), p=0,29 Normal range: 200-400	
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	SD-FFP: liver disease:7, warfarin therapy11, vitamin K def 2, combined 1, other 1 FFP: liver disease: 7, warfarin therapy 11, vitamin K def 0, combined 4, other1	
	<i>Infusion:</i>	SD-FFP	FFP
	<i>mean number of units per patient</i>	2,6 (0,7)	2,3 (0,7)
	<i>mean number of infusions per patient</i>	1,5 (0,6)	1,7 (0,8)
	<i>mean dose per infusion ml/kg</i>	7,8	8,0
Method	<i>Criteria for inclusion</i> <i>As described by the authors</i>	PTs > 15 s, correctable by normal plasma in vitro, due to liver disease, vitamin K deficiency (determined by medical history) or warfarin therapy. Patients treated on study required plasma therapy for either active bleeding, surgical prophylaxis or warfarin overdose	
	<i>Criteria for exclusion</i>	Exclusion criteria consisted of a platelet count < 130,000 / μ l, history of IgA deficiency, clinical congestive heart failure so that transfusion of a volume of 400ml of plasma could not be tolerated, history of serious allergic reactions to plasma infusion, previous history of receipt of experimental plasma, and receipt of any other experimental products	
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Not reported	
	<i>Main statistical analysis</i>	For PT data were analyzed by X_2 analysis to determine stat. sign. (P=0.05) of observed difference between SD-FFP and FFP. Correlational analysis was used to determine relationships between numbers of units of either SD-FFP or FFP infused and cessation of bleeding, achievement of PT less than 15, and change from baseline PT.	
	<i>Power calculation description</i>	The sample size was based on a number of patients who could be enrolled over a 2,5 year period. Large standard deviation of the PT required a significantly larger number of subjects to detect or obtain a small difference in PT	
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Outcomes: changes in PT, APTT, TT, fibrinogen and other factors Test for viral markers:HBV, HCV and HIV	
	<i>Endpoints and effect estimate</i> <i>(RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI);</i> <i>p-value</i>	See table	
	<i>Adverse effects</i>	No serious, severe or unexpected adverse events during study. 4 adverse events: 2 FFP patients developed fever 1 SD-FFP patients had chest - and back pain during infusion 1 SD-FFP patient had diarrhea during treatment Seroconversion HBV, HCV and HIV: none 8 deaths in each group, but these were not related to transfusion	
	<i>Drop-out analysis</i>	None	
Comments			

Studie 5	Williamson, L.M. 1999 A Randomized trial of solvent/detergent-treated and standard fresh frozen plasma in the coagulopathy of liver disease and liver transplantation - <u>equal population baseline characteristics between the intervention groups</u>		
Study description	<i>First Author</i>	Williamson, L.M.	
	<i>Year of publication</i>	1999	
	<i>Reference no.</i>		
	<i>Setting</i>	Hospital patients at three centres	
	<i>Country</i>	UK	
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To examine clinical tolerance, efficacy, and viral status in 49 patients with liver disease (LD, n=24) or undergoing liver transplantation (LT, n=25, see article above Freeman) who prospectively were randomly assigned to receive either FFP or SD-FFP	
	<i>Study design</i>	RCT	
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>		
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>		
Intervention	Plasma transfusion (SD-FFP vs FFP)		
	<i>Specify procedures</i>	Plasma was obtained either by apheresis or from wholeblood donations from voluntary blood groups O and A donors meeting UK Transfusion Service criteria FFP or SD-treated plasma was given at the initial recommended dose of 12 to 15 mL per kg. Subsequent administration was on the basis of coagulation results, and patients received the same product or component to which they were randomly assigned for the first 24 hours of treatment. Clinicians but not the patients were aware which product was being used	
	<i>N total</i>	Total: 49; LT, n=25 previously described in Freeman 1999 ref 2. Total LD patients: 24	
	<i>N control</i>	FFP: 11	
	<i>N intervention</i>	SD-FFP:13	
	<i>N lost to follow-up</i>	None (in the LD group)	
	Population characteristics	LD patients were included if FFP was clinically indicated for correction of coagulopathy prior to elective invasive procedures, such as liver biopsy, and LD patients were entered into the study only if the PT was prolonged by >4 seconds	
		<i>Age, median (range)</i>	FFP: 52 (26-66) SD-FFP: 50 (30-69)
<i>Sex, women /men</i>		FFP:3/8 SD-FFP:3/10	
<i>Height median (range)</i>		-	
<i>Weight (kg) median (range)</i>		-	
<i>Plasma dose (ml)</i>		-	
<i>Plasma dose (ml/kg of body weight)</i>		FFP: 13 (11-17) SD-FFP: 12 (11-15)	

	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Liver disease
Method	<i>Criteria for inclusion As described by the authors</i>	LD patients were included if FFP was clinically indicated for correction of coagulopathy prior to elective invasive procedures, such as liver biopsy, and LD patients were entered into the study only if the PT was prolonged by >4 seconds
	<i>Criteria for exclusion</i>	Patients were not entered into the study if pregnant or lactating, or if they were known to have antibodies to IgA. As SD-treated plasma is not Rh-specific, D-negative patients were excluded if preexisting anti-D was present. To minimize the possibility of viral infection from other sources, intravenous drug users were excluded
	<i>Analysis by intention to treat</i>	No ITT analysis
	<i>Main statistical analysis Power calculation description</i>	Data in the two arms of the study were shown to be skewed by a determination of Sk values and the plotting of frequency histograms. The Sk value is calculated by using the following formula: $Sk\ value = 3 \times (mean - median) / SD$ Because of a lack of normality, comparisons of variables in patients receiving FFP or SD-treated plasma were made with the Mann-Whitney two-tailed nonparametric test using a statistical package (Minitab, Stoke College, PA) at the 5-percent level of significance. The variables compared were baseline coagulation values and improvement over baseline values after treatment.
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	PT (PT values were converted to an International Normalised Ratio (INR)) APTT (APTT values were expressed as the difference between the clotting times (in sec) of the test plasma and the laboratory control) Fibrinogen Coagulation factors Test for viral markers: HBV, HCV and HIV
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	See table
	<i>Adverse effects</i>	In LD patients, temperature, pulse, blood pressure, and the presence or absence of skin changes were noted before treatment and at 30, 60, and 120 minutes and 4 hours from the start of the infusion. Adverse events in these patients had been defined as a rise in temperature of >1°C above baseline, an increase in pulse rate of >10 beats per minute, a drop in blood pressure of >10 mm Hg, rigors occurring during or within 4 hours of the end of the infusion, or any skin changes occurring within 24 hours of the infusion. No side-effects reported Seroconversion HBV, HCV and HIV: none
	<i>Drop-out analysis</i>	None
Comments		
Studie 6	Fisher NC 1997 - se Williamson 1999 (Studie 5) og Fisher 1998 (Studie 2) – ABSTRACT Fresh-frozen plasma in clinical usage – a comparison of Octaplas and standard FFP	
	<i>First Author</i>	Fisher, NC

Study description	<i>Year of publication</i>	1997
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	Hospital patients in one centre
	<i>Country</i>	UK
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To evaluate the correction of coagulopathy achieved by infusing recommended doses of FFP and compared standard FFP with Octaplas (SD) in patients with liver disease (LD) to prevent bleeding
	<i>Study design</i>	RCT
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	NR
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	24 hours
Intervention	Plasma transfusion (SD-FFP vs FFP)	
	<i>Specify procedures</i>	Patients with stable liver disease and coagulopathy were randomized to receive either FFP or SD-FFP prior to elective procedures.
	<i>N total</i>	Total: 21
	<i>N control</i>	FFP: 9
	<i>N intervention</i>	SD-FFP:12
	<i>N lost to follow-up</i>	none
Population characteristics	<i>Age, median (range)</i>	NR
	<i>Sex, women /men</i>	NR
	<i>Height median (range)</i>	NR
	<i>Weight (kg) median (range)</i>	NR
	<i>Plasma dose (ml)</i>	NR
	<i>Plasma dose (ml/kg of body weight)</i>	Dosage 12-15 mls/Kg over 20-30 rains??
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	LD
	<i>Pretreatment PT, median</i>	FFP:21s (range 17-28) SD-FFP: 30,5s (range 18-60) – there is a difference between groups, but p value not reported
Method	<i>Criteria for inclusion As described by the authors</i>	Patients with stable liver disease and coagulopathy
	<i>Criteria for exclusion</i>	NR
	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	NR
	<i>Power calculation description</i>	NR
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Blood samples for prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (PTT) were taken before treatment, after 400 mls FFP or SD-FFP, after full dose and at 3, 6 and 24 hours

	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	See comments
	<i>PT median after full FFP dosage:</i>	FFP: 18s (16-23) SD-FFP: 22,5s (17-32)
		Improvement in PT correlated with PT prolongation pre-treatment (r=0.96, p<0.001 linear regression analyses). After correction for this effect, no significant difference in efficacy between the 2 agents.
		Serial trend towards pre-treatment values occurred in follow-up samples. Similar observations were made for PTT measurements (data not shown).
	<i>Adverse effects</i>	No serious adverse effect or evidence of transmitted disease
	<i>Drop-out analysis</i>	None
Comments	Authors conclude with: Even at full recommended doses, the efficacy of FFP as measured by PT and PTT appears limited and is proportionately greater in those with more severe coagulopathy. 2. Octaplas (SD) may be an effective alternative to standard FFP.	

Studie 7	Wieding, J.U. 1999 ABSTRACT Prospective Randomized and Controlled study on Solvent/detergent (SD-FFP) versus Methylene Blue/Light virus inactivated plasma (MB-FFP)	
Study description	<i>First Author</i>	Wieding, J.U.
	<i>Year of publication</i>	1999
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	?
	<i>Country</i>	Germany
	<i>Aim (as described in the article)</i>	The efficacy and tolerance of of SD-VIP versus MB-VIP was examined in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery in a prospective randomized controlled study
	<i>Study design</i>	RCT
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	NR
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	NR
Intervention	Plasma transfusion (MB-FFP vs SD-FFP)	
	<i>Specify procedures</i>	Fibrinogen and other factor measured before and 120 min after transfusion
	<i>N total</i>	71
	<i>N control</i>	MB-FFP:36
	<i>N intervention</i>	SD-FFP: 35
	<i>N lost to follow-up</i>	NR
Population characteristics	Patients undergoing cardiopulmonary by-pass surgery	
	<i>Age, median (range)</i>	NR
	<i>Sex, women /men</i>	NR
	<i>Height median (range)</i>	NR
	<i>Weight (kg) median (range)</i>	NR
	<i>Plasma dose (ml)</i>	36 patients received 4.3 units MB-FFP 35 patients received 4.2 units SD-FFP on average (á 200 ml)

	<i>Plasma dose (ml/kg of body weight)</i>	NR
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	NR
Method	<i>Criteria for inclusion As described by the authors</i>	Patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery
	<i>Criteria for exclusion</i>	NR
	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	NR
	<i>Power calculation description</i>	NR
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Proteins, fibrinogen, coag. Factors, bleeding tendency
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	See comments
	<i>Adverse effects</i>	None observed
	<i>Drop-out analysis</i>	None
Comments	Authors report that there was significant increase in the MB-FFP group compared to the SD-FFP group in terms of fibrinogen levels, however they did not provide the numbers. The bleeding tendency was the same as quantified by the blood loss from drains and the in vitro bleeding time) between the two groups but numbers were not provided for this outcome either.	

Kvalitet på dokumentasjonen

Tabell 1: Kvalitet på dokumentasjonen presentert i «Summary of findings»tabell for utfallsmålene fibrinogen (g/l), PT (sek) og blødningstid målt som tap av hemoglobin (Hb/g) i studier som har sammenliknet transfusjon av MB-FFP versus SD-FFP

Summary of findings:

MB-FFP compared to SD-FFP for plasma transfusion

Patient or population: Blood transfusion

Settings:

Intervention: MB-FFP

Comparison: SD-FFP

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (Studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SD-FFP	Risk with MB-FFP				
Fibrinogen (g/L)	The mean change in fibrinogen (g/l) in the control group was 0.11 (0.54)	The mean change in fibrinogen (g/l) in the intervention group was 0.02 lower (0.15 lower to 0.11 higher)	-	196 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2,3}	
	Descriptive reporting, no data	Descriptive reporting, no data	-	71 (1 RCT)		Abstract only
PT (sec)	The mean change in PT (sec) in the control group was 9.3 (10.9)	The mean change in PT (sec) in the intervention group was 0.2 higher (2.84 lower to 3.24 higher)	-	196 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	
Loss of HB (Hb/g)	The mean change in loss of HB (Hb/g) in the control group was 0	The mean change in loss of HB (Hb/g) in the intervention group was 42 higher (59.38 lower to 143.38 higher)	-	196 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. n<400
2. risk of bias unknown - abstract
3. data not provided- abstract

Tabell 2: Kvalitet på dokumentasjonen presentert i «Summary of findings»tabell for utfallsmålene fibrinogen (g/l), PT (sek) og blødningstid målt som tap av hemoglobin (Hb/g) i studier som har sammenliknet transfusjon av Q-FFP versus SD-FFP

Q-FFP compared to SD-FFP for plasma transfusion						
Patient or population: Blood transfusion, RCT Bartelmaos 2013						
Settings:						
Intervention: Q-FFP						
Comparison: SD-FFP						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (Studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SD-FFP	Risk with Q-FFP				
Fibrinogen (g/L)	The mean fibrinogen (g/l) in the control group was 0.11 (0.54)	The mean fibrinogen (g/l) in the intervention group was 0.01 higher (0.13 lower to 0.15 higher)	-	193 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	
PT (sec)	The mean PT (sec) in the control group was 9.3 (10.9)	The mean PT (sec) in the intervention group was 1.4 higher (1.47 lower to 4.27 higher)	-	193 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	
Loss of Hg (Hg/g)	The mean loss of Hg (Hg/g) in the control group was 0	The mean loss of Hg (Hg/g) in the intervention group was 1 lower (87.05 lower to 85.05 higher)	-	193 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
 High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
 Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
 Low quality: confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
 Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. n<400

Tabell 2: Kvalitet på dokumentasjonen presentert i «Summary of findings» tabell for utfallsmålene fibrinogen (g/l), PT (sek) og ATT (sec) i studier som har sammenliknet transfusjon av FFP med SD-FFP. Vurderingen er kvalitativ der det ikke var mulig å beregne effektestimater for utfallsmålet

Summary of findings:

FFP compared to SD-FFP for plasma transfusion

Patient or population: blood transfusion, RCT Lerner 2000

Settings:

Intervention: FFP

Comparison: SD-FFP

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (Studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SD-FFP	Risk with FFP				
Fibrinogen (g/L)	The mean fibrinogen (g/L) in the control group was 0.167 (0.642)	The mean fibrinogen (g/L) in the intervention group was 0.15 lower (0.64 lower to 0.33 higher)	-	40 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,3} _{4,5,6}	
	Not applicable	Not applicable	-	49 (2 RCT)		
				67 (1 observational study)		
PT (sec)	The mean PT (sec) in the control group was 4.6 (7.4)	The mean PT (sec) in the intervention group was 2.7 higher (1.98 lower to 7.38 higher)	-	45 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,3} _{4,5,6}	
	Not applicable	Not applicable	-	49 (21 RCT)		
	No data given	No data given	-	21 (1 RCT)		abstract
	Not applicable	Not applicable	-	67 (1 observational study)		
ATT (sec)	The mean ATT (sec) in the control group was -4.7 (6.1)	The mean ATT (sec) in the intervention group was 0 higher (4.2 lower to 4.2 higher)	-	45 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2,3} _{4,6}	
	Not applicable	Not applicable	-	24 (1 RCT)		
			-	67 (1 observational study)		

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. n<400
2. randomization process not reported (RCT)
3. Baseline differences between groups not reported (observational study)
4. MD between groups not available

Summary of findings:

FFP compared to SD-FFP for plasma transfusion

Patient or population: blood transfusion, RCT Lerner 2000

Settings:

Intervention: FFP

Comparison: SD-FFP

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (Studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SD-FFP	Risk with FFP				

5. wide confidence intervals
6. incomplete blinding (RCT)

Planlagte og pågående studier

ID (Start og slutt dato)	Navn på studie (type studie)	Populasjon (N)	Intervensjon	Kontroll	Utfall
NCT02037373 Startet januar 2014 Beregnet ferdig mai 2017 Sponsor: Octapharma	Post-Marketing Requirement to Evaluate the Safety of Octaplas™ Versus Plasma in Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation With Special Emphasis on Hyperfibrinolysis. Prospektiv kohortstudie	Coagulopathy Endstage Liver Disease N= 300	Octaplas™	FFP and other approved plasma products	Hyperfibrinolysis
NCT02007473 Startet november 2013 Beregnet ferdig april 2015 Sponsor: Maco Productions	A Prospective Non-interventional Study to Evaluate the Safety of Methylene Blue Plasma Prospektiv observasjonsstudie	Inpatients requiring plasma transfusion N=80	Patients requiring transfusion with plasma Recipients who have received a transfusion with Methylene Blue plasma produced using the THERAFLEX MB-Plasma procedure from MacoPharma.	-	Incidence of transfusion reactions following administration of Methylene Blue Plasma