

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Ravi kaplatsizumabiga omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpura (aTTP) korral.
<b>Taotluse number</b>	1428
<b>Kuupäev</b>	Juuni 2020 Täiendatud oktoober 2022

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Nefroloogide Selts taotleb uue teenuse „Ravi kaplatsizumabiga omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpura (aTTP) korral“ lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu. Omandatud trombootiline trombotsütopeeniline purpura (aTTP) on ultra-haruldane haigus, millele on iseloomulik trombootiline mikroangiopaatia, trombotsütopeenia ja mikrovaskulaarne tromboos. Haigus tekib kui autoantikehad inhibeerivad ADAMTS13-i, ensüümi, mille ülesandeks on lõhustada ülisuuri von Willebrand faktori (ULvWF – ultra-large von Willebrand) multimeere. Vähenenud ADAMTS13 aktiivsus põhjustab ULvWF multimeeride kobardumist ja seondumine trombotsüütidega viib vereliistakute kuhjumiseni. Vereliistakute kuhjumine põhjustab tõsist trombotsütopeeniat, koe isheemiat ja organi düsfunktsiooni (aju, süda ja neerud) ning võib viia akuutse tromboemboolse sündmuseni (nagu insult, südamelihase infarkt, venoosne tromboos) ja enneaegse surmani.

Kaplatsizumab on uus immunoglobuliini molekul, mille toimemehhanismiks on interaktsiooni blokeerimine trombotsüütide ning von Willebrandi faktori vahel. Ravimi eesmärk on takistada raskeid trombootilisi tüsistusi trombootilis-trombotsütopeenilise purpura ägeda episoodi korral ning kiirendada vererakkude arvu ja funktsiooni normaliseerumist ägedas perioodis, sellega vähendades raskete ja mööduka raskusega tüsistuste arvu ning lühendades haiglasoleku perioodi. Eestis on võimalik patsientide raviks kasutada terapeutilist plasmavahetust (TPV) ning immuunsupresseerivat ravi, mille foonil jääb siiski kõrge risk haiguse korduvaks ägenemiseks või refraktaarse haiguse tekkeks. Kaplatsizumab vähendab oluliselt ravirefraktaarsete patsientide hulka, tõstes oodatavat elulemust ning patsientide elukvaliteeti.

#### 1.2. Taotletav teenus

Kaplatsizumab (Cablivi) on näidustatud täiskasvanutele omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri episoodi raviks koos vereplasma vahetuse ja immunosupressiooniga.

Kaplatsizumabi efektiivsust ja ohutust on uuritud topeltpimemeetodil platseebo-kontrolliga uuringus HERCULES<sup>1</sup>, milles juhuslikustati omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (aTTP) episoodiga patsiendid suhtes 1:1 manustama kas kaplatsizumabi või platseebot lisaks igapäevastele vereplasma vahetustele ja immunosupressioonile (standardravi). Enne uuringu esimest vereplasmavahetust said patsiendid ühe intravenoosse boolusinjektsioonina kas 10 mg kaplatsizumabi või platseebot. Sellele järgnesid igapäevased subkutaansed süstid 10 mg

kaplatsizumabiga või platseeboga pärast iga vereplasmavahetuse lõpetamist kogu igapäevase vereplasmavahetuse perioodi vältel ja 30 päeva pärast seda. Kui selle raviperioodi lõpus oli tõendeid haiguse aktiivsuse püsimisest, võis ravi pikendada nädala kaupa maksimaalselt 4 nädalat koos immunosupressiooni optimeerimisega. Kui uuringuravimi kasutamise ajal ilmnis haiguse taasteke, viidi patsiendid üle avatud ravile kaplatsizumabiga. Neid raviti taas kogu igapäevase vereplasma vahetusperioodi lõpuni ja 30 päeva pärast seda. Kui selle raviperioodi lõpus oli tõendeid haiguse aktiivsuse püsimisest, võis avatud ravi kaplatsizumabiga pikendada nädala maksimaalselt 4 nädalat, optimeerides samas ka immunosupressiooni. Patsiente jälgiti 1 kuu pärast ravi lõpetamist. Kui jälgimisperioodi vältel haigus taastekkis (st pärast kõigi uuringuravimite kasutamise lõpetamist), siis ravi uuringuravimiga ei taasalustatud ning taastekkinud haigust raviti standardraviga. Uuringus juhuslikustati 145 aTTP episoodiga patsienti (72 manustasid kaplatsizumabi ja 73 platseebot). Patsientide vanus jäi vahemikku 18...79 aastat, keskmine vanus oli 46 aastat. Pooltel patsientidel oli nende esimene aTTP episood.

Topeltpimemeetodi perioodil oli kaplatsizumabiga ravi mediaankestus 35 päeva. Mediaanaeg trombotsüütide arvu normaliseerimiseni kaplatsizumabiga võrreldes platseeboga oli 2.69 päeva (95%CI, 1.89 ... 2.83) vs. 2.88 päeva (95% CI, 2.68 ... 3.56),  $P = 0.01$ . Kaplatsizumabiga ravitud patsiendid saavutasid igal ajahetkel 1,55 korda suurema tõenäosusega trombotsüütide arvu ravivastuse võrreldes platseeboravi saanud patsientidega.

Kaplatsizumabiga ravi tulemuseks oli 74% langus liittulemusnäitajas, mis koosnes aTTP-ga seotud põhjusel surnud patsientide (0/72; platseebo 3/73), aTTP ägenemisega patsientide (3/72; platseebo 28/73) või vähemalt ühe suure tromboembooliajuhuga patsientide (6/72; platseebo 6/73) osakaalust uuringuravi vältel ( $p < 0,0001$ ). Uuringuravi vältel kaplatsizumabi rühmas surmajuhtumeid ei olnud, platseeborühmas oli neid 3. aTTP taastekkega (ägenemine või relaps) patsientide osakaal kogu uuringuperioodil (k.a 28-päevane järelkontrolli periood pärast uuringuravimi manustamise lõppu) oli kaplatsizumabi rühmas 67% madalam (9/72; taasteke: 6/72) kui platseeborühmas (28/73, taasteke 0/73;  $p < 0,001$ ). Ükski kaplatsizumabiga ravitud patsientidest (0/72) ei olnud ravi suhtes refraktaarne (määratletud kui trombotsüütide arvu kahekordistumise puudumine pärast 4-päevast standardravi ja laktaadi dehüdrogenaasi tõus), võrreldes kolme patsiendiga platseeborühmas (3/73).

Ravi kaplatsizumabiga vähendas vereplasmavahetusega päevade keskmist arvu, kasutatud vereplasma mahtu, intensiivraviosakonnas viibimise keskmist kestust ja haiglaravi keskmist kestust uuringuravi ajal.

		<b>Platseebo</b>	<b>Kaplatsizumab</b>
Vereplasmavahetusega päevade arv	Patsientide arv	73	71
	Keskmine (standardviga)	9,4 (0,81)	5,8 (0,51)
Kasutatud vereplasma maht (liitrid)	Patsientide arv	73	71
	Keskmine (standardviga)	35,93 (4,17)	21,33 (1,62)
Haiglaravi kestus (päevad)	Patsientide arv	73	71
	Keskmine (standardviga)	14,4 (1,22)	9,9 (0,70)
Aeg intensiivravi osakonnas (päevad)	Patsientide arv	27	28
	Keskmine (standardviga)	9,7 (2,12)	3,4 (0,40)

Uuringuperioodi jooksul teatasid kõrvaltoimest 68 (96%) patsienti kaplatsizumabi rühmas ning 66 (90%) patsienti platseebo rühmas. Raskeid kõrvaltoimeid raporteeriti 23 (32%) patsiendil

kaplatsizumabi rühmas ja 12 (16%) patsiendil platseebo rühmas. 5 patsiendil kaplatsizumabi rühmas ja 9 patsiendil platseebo rühmas katkestati ravi kõrvaltoime tõttu. Veritsusega seotud kõrvaltoimeid esines 46 (65%) patsiendil kaplatsizumabi rühmas ja 35 (48%) patsiendil platseebo rühmas. Sagedasemad olid ninaverejooks ja igemeverejooks, mis kõik lahenesid, neist enamus ilma sekkumiseta. Tõsiseid verejookse esines 8 (11%) patsiendil kaplatsizumabi rühmas ja 1 (1%) patsiendil platseebo rühmas.

Käimas on post-HERCULES uuring, mille eesmärgiks on hinnata kaplatsizumabi pikaajalist ja korduva kasutamise ohutust ja efektiivsust ning aTTP pikaajalist mõju patsiendile. Uuringu planeeritav lõpp on 2020. aasta oktoobris.

Taotleja sõnul on tegu on ultra-haruldase haigusega, millel puuduvad rahvusvahelised ning riiklikud ametlikud ravijuhised ning ravi peamiseks aluseks on tõendus põhiste uuringute tulemused ning eksperthinnangud. Viidatud on *British Society for Haematology's treatment protocol for aTTP<sup>2</sup>* juhisele, mis on aastast 2012 ning taotletavat ravimit ei käsitle. Antud ravijuhend soovib aTTP raviks lisaks plasmavahetusele kaaluda kortikosteroidide lisamist. Akuutse idiopaatilise neuroloogilise või kardioloogilise patoloogiaga TTP raviks või refraktoorse/relapseerunud immuun-vahendatud TTP raviks tuleks kaaluda rituksimabi lisamist standardravile. Tsüklosporiin A kasutamist võib kaaluda II rea raviks patsientidel, kellel on akuutne või krooniline relapseeruv aTTP.

2017. aastal ilmunud ülevaateartikli<sup>3</sup> kohaselt tuleb plasmavahetusega alustada esimesel võimalusel aTTP diagnoosimisel või selle kahtluse korral. Plasmavahetust tuleb teha igapäevaselt kuni organite haaratusega seotud tunnused kaovad, vereliistakute tase on stabiliseerunud ja hemolüüs on peatunud. Koos plasmavahetusega soovitatakse kasutada glükokortikosteroide (1.5mg/kg/päevas 3 nädalat). Rituksimabi on soovitatud kasutada patsientidel, kellel ei saavutata plasmavahetuse ja kortikosteroidraviga piisav ravivastus. Kahes prospektiivses uuringus, mis hõlmasid 47 refraktoorse või taasesineva TPP-ga patsiendi ravi rituksimabiga (375 mg/m<sup>2</sup> kord nädalas, 2-3 nädala jooksul) saavutas 98% patsientidest haiguse remissiooni ühe kuuga haiguse diagnoosimisest. Relapse esimese aasta jooksul ei esinenud, kuid esines peale aasta möödumist. Olulisi kõrvaltoimeid rituksimabi kasutamisel ei täheldatud. Rituksimabi kasutamise üle haiguse akuutses faasis veel debateeritakse. Mitmete riikide kogemustel vähendab rituksimab ka I reas kasutamisel relapside ja haiglapäevade arvu. Teistest immunomodulaatoritest tuuakse välja veel tsüklosporiin A ja vinkristiin, kuid rituksimab on parema efektiivsuse tõttu antud ravimitele eelistatud. Uute ravivõimalustena tuuakse välja N-atsetüültsüsteiin, bortezomiib, rekombinantne ADAMTS13 ja kaplatsizumab.

### 1.3. Alternatiiv

Taotletavale ravile on alternatiiviks kasutada plasmavahetust koos immunosuppressantidega ilma kaplatsizumabi lisamata. II faasi uuringutes on näidanud efekti rituksimabi kasutamine nii refraktoorse/taastekkinud haiguse korral kui ka I ravireas akuutse haiguse faasis. Antud näidustus rituksimabil siiski puudub ning Eestis rituksimab aTTP näidustusel rahastatud ei ole.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Kaplatsizumabi manustatakse 10 mg intravenoosse süstina enne vereplasmavahetust. Järgmised annused manustatakse 10 mg subkutaanselt üks kord ööpäevas pärast igat vereplasmavahetuse lõpetamist kogu igapäevase vereplasma vahetusravi kestel, millele järgnevad subkutaansed süstid 10 mg kaplatsizumabi üks kord ööpäevas 30 päeva vältel pärast igapäevase vereplasma

vaetusravi lõppu. Kui selle perioodi lõpus on tõendeid lõplikult paranemata immuunhaigusest, siis on soovitatav immunosupressioonravi skeemi optimeerida ning jätkata kaplatsizumabi manustamist 10 mg subkutaanselt üks kord ööpäevas, kuni immuunhaiguse nähud kaovad (st ADAMTS13 aktiivsus normaliseerub püsivalt).<sup>4</sup>

Ravimi müügiloa hoidja esindaja pakub ravimi Cablivi 10mg N1 hinnaks ■■■ € (sisaldab hulгимүүги juurdehindlust ning käibemaksu). Taotleja prognoosi kohaselt vajavad patsiendid minimaalselt 40 süsti, st 10 päeva jooksul hospitaliseerituna + 30 päeva jooksul ambulatoorselt. Seega kaasneb lisakulu ühe patsiendi kohta minimaalselt ■■■ eurot. Taotletav teenus ühtegi teist teenust ei asendaks. Andmebaasi Euripid andmetel on Cablivi hulгимүүги ostuhind mitmes Euroopa riigis Eestile pakutud hinnast (hulгимүүги ostuhind ■■■ €) soodsam, Belgias ■■■ € ja Sloveenias ■■■ €.

### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Haigekassale teadaolevalt ei ole ühtegi rahvusvahelist ingliskeelset eksperthinnangut veel avaldatud, kuid hindamine on pooleli Kanadas, UK-s ning Šotimaal. Hinnangute valmimisaeg pole teada.

#### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud kulukasulikkuse analüüsi, milles võrdleb kaplatsizumabi lisatuna standardravile (terapeutiline plasmavahetus koos immuunsupresseeriva raviga) standardraviga aTTP episoodiga patsientidel. Mudelis on kasutatud 60 aastast jälgimisperioodi ning 5% diskonteerimismäära. Analüüs põhineb Markovi kohordimudelil, mis vastab NICE-ile esitamiseks vajalikele nõuetele. Mudeli algversiooniga võrreldes on Eesti stsenaariumiga mudelis adapteeritud vaid kulude osa (vastavalt kasutatud teenustele ja hindadele).

Mudelis on 2 peamist aTTP seisundit: äge aTTP episood ja remissioon. Patsientide keskmine vanus mudelisse sisenemisel on 30 aastat. Üleminekutõenäosused patsiendi liikumiseks mudelis erinevate seisundite vahel leiti kirjandusest, kaplatsizumab + SoC ravi mõju nendele tõenäosustele on võetud HERCULES uuringust.

Mudelis kasutatud tähtsamad ressursid (haiglas viibimise päevad, plasmavahetusega päevad, plasmakogused) ja plasmavahetuse tüsistused tulenevad 145 patsiendiga HERCULES uuringust, kuid nende kulud on arvatud Eesti hindadega. Muud ressursid (nt. teised raviga või diagnoosimisega seotud teenused) võivad riikide vahel, sõltuvalt tavapraktikast, oluliselt erineda. Näiteks on mudelis ette nähtud ravivõimalus rituksimabiga. Müügiloa hoidja esindaja sõnul Eestis rituksimabi ei kasutata, kuna puudub vastav näidustus ning raviefekt ei ole piisavalt tõendatud.

Analüüsi tulemused on järgnevad:

Discounted	Caplacizumab + SoC	LYs	18,155	Discounted	Incremental results	LYs	2,39	Discounted	Cost per LYs gained
		QALYs	15,605			QALYs	2,15		76 991 €
	Total cost		202 920 €		Total cost		184 165 €		Cost per QALY gained
									85 785 €
Discounted	SoC	LYs	15,763						
		QALYs	13,458						
	Total cost		18 755 €						

Tundlikkuse analüüs näitas, et täiendkulu tõhususe määra (ICER/QALY) enim mõjutavateks parameetriteks on kaplatsizumabi hind, surma tõenäosus SoC- ga ning patsiendi vanus mudelisse sisenemisel. Tundlikkuse analüüsis jäi ICER/QALY vahemikku 68 723,77 €– 137 922, 45 €.

Haigekassa märkused esitatud analüüsile:

HERCULES uuringu otseselt võrdlevad andmed on lühiajalised, need tulemused on modelleeritud väga pikale ajale (60 aastat), mis suurendab tulemuste ebakindlust. Mudelis on eeldatud, et patsientide vanus mudelisse sisenemisel on 30 aastat, uuringus HERCULES oli patsientide vanuse mediaan 46 aastat. Muutes patsientide vanust mudelisse sisenemisel vastavalt uuringule ning kaasajastades tervishoiuteenuste kulud hetkel kehtiva loetelu hindadega võidetakse mudeli järgi 1,79 QALY-t ning täiendkulu tõhususe määr tõuseb 102 779 euronit QALY kohta. Mudelis on eeldatud, et standarddraviga on surma tõenäosus akuutse episoodi ajal 13,2% ning ägenemisi esineb 36,3% patsientidest. Jääb arusaamatuks, miks ei ole standarddravi puhul lähtunud HERCULES uuringu tulemustest, mille järgi suri 3 patsienti (4,1%) TTP-ga seotud põhjustel ning ägenemisi esines 28 (38%) patsiendil. Kui mudelis muuta need sisendid vastavalt uuringus leitud, siis langeb võidetud QALY-de arv 0,61-ni ning täiendkulu tõhususe määr tõuseb 298 758 euronit QALY kohta.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpura esinemissagedus Euroopas on ligikaudu 1.5-6:1 000 000 inimese kohta aastas. Eestis ei ole aTTP esinemissagedus täpselt teada ning patsientide arv on hinnanguline. Võttes arvesse kliinilist kogemust, võib taotleja hinnangul esineda Eestis 1-2 juhtu aastas. 2019 aasta jooksul on aTTP diagnoositud PERH-is kahel patsiendil. Kahe patsiendi korral tekiks haigekassa ravikindlustuse eelarvele lisakulu minimaalselt ■ eurot.

Lähtudes HERCULES uuringu tulemustest lüheneb standarddravile kaplatsizumabi lisamisel üldine haiglaravi kestus (9,9 päeva vs 14,4 päeva), intensiivravi osakonnas veedetud aeg (3,4 päeva vs 9,7 päeva) ja vereplasmavahetusega päevade arv (5,8 päeva vs 9,4 päeva) ning väheneb kasutatud vereplasma maht (21,33 L vs 35,93 L). Sellest tulenevalt vähenevad kaplatsizumabi lisamisel kulud vastavatele tervishoiuteenustele. Kokkuhoid ühe patsiendi kohta on 8389,9 eurot ning kahe patsiendi kohta 16 779,8 eurot. Seega kaasneb kaplatsizumabi hüvitamisel lisakulu kahe patsiendi korral ■ eurot.

##### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused - ei ole kohaldatav

##### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

##### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Diagnoos peab olema kinnitatud ADAMTS13 aktiivsuse testiga, teenuse kasutamise rakendamine patsiendil peab olema multidistsiplinaarne otsus, kuhu on kaasatud nii hematoloog kui nefroloog.

#### 5. Täiendused 2022

Ravimi müügiloa hoidja on edastanud uuringu post-HERCULES publikatsiooni *abstractina*<sup>5</sup>. Post-HERCULES uuringus hinnati kaplatsizumabi pikaajalist ohutust ja efektiivsust aTTP patsientidel ning korduva kaplatsizumab-ravi efektiivsust. Uuringusse kutsuti osalema HERCULES uuringu läbinud patsiendid ning neid jälgiti kolme aasta jooksul. ATTP retsidiivi

korral võisid nad saada avatud sildiga kaplatsizumabi koos plasmavahetuse (TPE) ja immuunsupresseeriva raviga (IST). 104-st post-HERCULES uuringusse kaasatud patsiendist 75 raviti HERCULES uuringus kaplatsizumabiga ja 29 raviti platseeboga. Post-HERCULES uuringuperioodil oli kõrvaltoimete ja tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus rühmade vahel sarnane. ITO (*intention-to-observe*) populatsioonis esines haiguse retsidiiv 11/75 patsiendil (15%) kaplatsizumabi rühmas ja 8/29 patsiendil (28%) platseeborühmas. Tõhususe ITO populatsioonis (hõlmas patsiente, kellel HERCULES uuringus ega enne post-HERCULES uuringusse kaasamist retsidiivi ei esinenud, n=78) esines TTP-ga seotud sündmusi 8% patsientidest (4/49), kes randomiseeriti kaplatsizumabi rühma vs 38% (11/29) platseeborühma randomiseeritud patsientidest. Ohutusprofiil sarnanes HERCULES uuringus leituga.

Ravimi müügiloo hoidja on teinud ka uue hinnapakumise, mille korral Cablivi 10mg N1 maksab haiglaapteegile ■ eurot. Kulutõhususe näitaja langeb uue hinnapakumise korral tasemeni 55 614 EUR/QALY ning haigekassa muudetud sisendeid kasutades 182 802 EUR/QALY. Võttes arvesse kokkuvõetud tervishoiuteenuste kasutamise vähenemisest, kaasneb kaplatsizumabi hüvitamisega kahele patsiendile lisakulu ■ eurot.

## Kokkuvõte

	Vastus ja selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Ravi kaplatsizumabiga omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpura (aTTP) korral.
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Nefroloogide Selts
<b>Teenuse alternatiivid</b>	plasmavahetus koos immuunsupresseeriva raviga
<b>Kulutõhusus</b>	ICER/QALY jääb vahemikku 55 614 – 182 802 €
<b>Omaosalus</b>	Ei
<b>Vajadus</b>	taotleja prognoosib 1-2 patsienti aastas teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 40-80
<b>Teenuse piirhind</b>	■ €

<b>Kohaldamise tingimused</b>	Jah: Diagnoos peab olema kinnitatud ADAMTS13 aktiivsuse testiga, teenuse osutamise otsuse peaks tegema konsilium, kuhu kuuluvad hematoloog ja nefroloog.
<b>Muudatusest tulenev lisakuluravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	■ €
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Eesti Nefroloogide Selts taotleb uue teenuse „Ravi kaplatsizumabiga omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpura (aTTP) korral“ lisamist tervishoiuteenuste nimekirja. Eestis on võimalik patsientide raviks kasutada terapeutilist plasmavahetust ning immuunsupresseerivat ravi, millele lisanduks ravi kaplatsizumabiga. Kaplatsizumabiga ravitud patsiendid saavutavad 1,55 korda suurema tõenäosusega trombotsüütide arvu ravivastuse võrreldes kaplatsizumabi mittesaanutega. Ravi kaplatsizumabiga vähendab aTTP taastekke riski, vereplasmavahetusega päevade keskmist arvu, kasutatud vereplasma mahtu, intensiivraviosakonnas viibimise keskmist kestust ja haiglaravi keskmist kestust. Müügiloa hoidja esindaja hinnangul võidetakse kaplatsizumabi lisamisega standardravile 2,03 QALY-t ning täiendkulu tõhususe määr on 55 614 €/QALY. Haigekassa leidis kordusanalüüsis, et kaplatsizumabi lisamisega standardravile võidetakse 0,61 QALY-t ning täiendkulu tõhususe määr on 182 802 €/QALY, mis on väga ebasoodne tulemus. 2 patsiendi ravi maksab aastas ■ €.

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> Scully M *et al*, Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, January 24, 2019 N Engl J Med 2019; 380:335-346.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1806311>

<sup>2</sup> Scully Met *al*, Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies, British Journal of Haematology, 2012, 158, 323–335.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x>

<sup>3</sup> Joly B S *et al*, Thrombotic thrombocytopenic purpura, Blood (2017) 129 (21): 2836–2846

<https://ashpublications.org/blood/article/129/21/2836/36273/Thrombotic-thrombocytopenic-purpura>

<sup>4</sup> Cablivi ravimi omaduste kokkuvõtte [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cablivi-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_et.pdf)

<sup>5</sup> Scully *et al*, Long-Term Safety and Efficacy of Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP): The Post-HERCULES Study, Blood 138 (2021) 2080–2082

<https://doi.org/10.1182/blood-2021-148839>