

## ALTERNATİF BİR GERİ ÖDEME MODELİ OLARAK KONTROLLÜ GİRİŞ ANLAŞMALARI

### **Tuğba YILDIZ**

Sosyal Güvenlik Uzmanı, Sağlık Ekonomisti, SGK Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü,  
tyildiz9@sgk.gov.tr

**ORCID:**0000-0001-6510-6509

### **Aygen BAYAZIT UZUN**

Sosyal Güvenlik Uzmanı, Sağlık Ekonomisti, SGK Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü,  
abayazit@sgk.gov.tr

**ORCID:**0000-0002-8320-3801

**Başvuru Tarihi:** 31.05.2019 **Kabul Tarihi:** 10.10.2019

**DOI:** 10.21441/sosyalguvence.677288

### **ÖZ**

Sağlık teknolojilerinin son birkaç on yıldaki baş döndürücü gelişimi ve artan sağlık harcamalarının finansmanı sorunu değer bazlı ödeme, performansa dayalı ödeme, risk paylaşımı gibi kavramları ön plana çıkarmış, geleneksel geri ödeme yöntemlerinden ziyade alternatif geri ödeme modellerine olan ilgiyi artırmıştır. Bu çalışma kontrollü giriş anlaşmalarını ve türlerini betimleyerek bilgi edinme ve alternatif geri ödeme modeli olarak kontrollü giriş anlaşmalarının değerlendirilmesi amacını taşımaktadır. Bu çalışmada kontrollü giriş anlaşmalarının ortak özelliklerinin altı çizilerek tanımlandığı ve sınıflandırılmasının yapıldığı, sıkça atıfta bulunulan ve son yıllarda yayınlanan makalelerden yola çıkılarak, kontrollü giriş anlaşmalarının tanımı ve sınıflandırılması yapılmıştır. Daha sonra güncel yayınlardan tespit edilen; kontrollü giriş anlaşmalarının çeşitli ülkelerde görülme sıklığı, türlerinin dağılımı, uygulandığı alanlar hakkında bilgi verilmektedir. Ayrıca kontrollü giriş anlaşmaları hakkında geniş bir deneyime sahip Amerika Birleşik Devletleri, Birleşik Krallık ve İtalya ile kontrollü giriş anlaşmaları politikalarına etkisi sebebiyle de Fransa'da kontrollü

giriş anlaşmalarının gelişme süreci özellikle kamu uygulamaları ve düzenlemeleri göz önünde bulundurularak incelenmiştir. Son olarak kontrollü giriş anlaşmalarının avantajları ve dezavantajları tartışıldıktan sonra kontrollü giriş anlaşmalarının ne tür koşullar karşılandığında en verimli şekilde faydalanılabileceğine ilişkin sonuçlar çıkarılmıştır. Bu konuda yayınlanmış çok fazla Türkçe çalışma olmadığı da göz önünde bulundurulduğunda, çalışmanın ülkemizde konu ile ilgili ortak bir terminoloji oluşturulmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kontrollü giriş anlaşmaları, performansla bağlı risk paylaşım anlaşmaları, değer bazlı geri ödeme

## MANAGED ENTRY AGREEMENTS AS AN ALTERNATIVE REIMBURSEMENT MODEL

### ABSTRACT

The development of the health technologies at a mind-blowing pace, at the last a few decades and the challenge of financing climbing health expenses brought the concepts like value-based reimbursement, performance linked reimbursement, risk sharing into the forefront and drew attention to the alternative reimbursement models. This study aims describing the managed entry agreements (MEAs) with its types and the assessment of the MEAs as an alternative reimbursement method. At this study, the MEA is described and sorted by harmonizing the mostly cited, recently published papers that identified MEAs and studied its taxonomy, while underlining the common points. Subsequently, the frequency and the distribution of MEA's kinds around the world and the knowledge of healthcares at which they are applied, are provided that sought out through thorough literature review. Besides that, the development of the MEA at deeply experienced the United States of America, the United Kingdom and Italy and also due to its impact on the development of the policies of the MEA in France are examined, while especially looking at the regulations and the public practices. Finally, the conclusion is drawn about how the MEAs are mostly benefitted after arguing the pros and cons of the MEAs. When it is considered that there is not sufficient Turkish publication studied this issue, it is thought that this study will contribute in the establishment of a common terminology.

**Keywords:** Managed entry agreements, performance-based risk-sharing arrangements, value based reimbursement

## GİRİŞ

Günümüzde sağlık teknolojileri baş döndürücü bir şekilde gelişmektedir. Yenilikçi teknolojilere hızlı erişim talebiyle karşı karşıya kalan sağlık otoriteleri teknolojinin piyasaya arzından hemen sonra teknolojinin geri ödeme kapsamına alınması ile ilgili karar vermek durumunda kalmaktadır. Geri ödeme kararının teknolojinin ekonomik ve klinik faydasının bir fonksiyonu olduğu durumda bu süreci yönetmek kolay değildir. Çünkü yenilikçi teknolojilerin büyük bir kısmında piyasaya arzlarını takip eden dönemde ekonomik ve klinik faydalarına ilişkin önemli belirsizlikler varlığını korumaktadır. Oysa belirsizlik ve maliyet baskısı altında olan karar vericiler için üç tip geleneksel geri ödeme kararı vardır; “evet”, “hayır” veya “evet, ama sınırlandırma ile” (örneğin ancak diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olması durumunda veya sınırlı hasta grubunda gibi). Bu doğrultuda geri ödeyici otoritelerin; yeni ve pahalı sağlık teknolojilerinin geri ödeme kararları ile paranın değerini elde etmek arasındaki gerilimi azaltmak kaygısıyla, ilgilerini basit maliyet kontrolünden yeni sağlık teknolojilerine yapılan yatırımlarından daha fazla fayda elde etmeye kaydardıkları ve yeni geri ödeme modelleri geliştirme çabalarını artırdıkları görülmektedir. Bu yaklaşım, hizmet başına ödeme gibi yöntemlerden ziyade özellikle de yeni ve maliyetli teknolojilerin sağlık sistemine entegrasyonunda değere dayalı geri ödeme politikalarını ön plana çıkarmıştır. Bu bağlamda, yeni ve aynı zamanda olası faydaları yüksek olan sağlık teknolojilerine hastaların erişimini sağlamak amacıyla, geri ödeyici otoritelerinin geri ödeme tutar ve şeklini sağlık teknolojisinin gelecek klinik veya ara sonlanım noktalarına bağlayan alternatif geri ödeme modellerine yöneldikleri görülmektedir (Klemp, Frønsdal, & Facey, 2011).

Ülkeler; risk paylaşım anlaşmaları<sup>1</sup>, kontrollü giriş anlaşmaları<sup>2</sup> (MEA), performans dayalı risk paylaşım anlaşmaları<sup>3</sup> (PBRSA), sonuçlara dayalı planlar<sup>4</sup>, kanıtların geliştirmesine dayalı geri ödeme<sup>5</sup> (CED), kanıt geliştirme ile erişim<sup>6</sup>, hasta erişim programları<sup>7</sup>, koşullu lisanslama<sup>8</sup> gibi farklı isimler altında ve küçük uygulama değişiklikleri ile bu tip anlaşmalara 1990’lar, daha yaygın olarak ise 2000’li yıllardan beri başvurmaktadır. Bu politika aracına ilgi her geçen yıl artmaktadır. Bu çalışmada tüm bu anlaşmalar kontrollü giriş anlaşmaları (MEA) üst başlığı altında incelenecektir.

- 
- 1 Risk-sharing agreements
  - 2 Managed-entry schemes
  - 3 Performance-based risk-sharing arrangements
  - 4 Outcomes-based schemes
  - 5 Coverage with evidence development
  - 6 Access with evidence development
  - 7 Patient access schemes
  - 8 Conditional licensing

## 1. TANIM

Uluslararası Sağlık Teknolojileri Değerlendirmeleri Politika Forumu<sup>9</sup> MEA olarak isimlendirdiği bu tip anlaşmaları, değerlendirmeye konu olan sağlık teknolojisinin geri ödeme kararının belirli şartlara bağlandığı üretici ile geri ödeyici arasındaki anlaşmalar olarak tanımlamıştır (Klemp, Frønsdal, & Facey, 2011). MEA adı altında inceleyeceğimiz bu anlaşmalar çok farklı modellerde uygulanabiliyor olsalar da, üç hedeften bir ya da birden fazlasını gerçekleştirmek için başlatıldığı görülmektedir. Birincisi anlaşmaya konu olan teknolojinin bütçe etkisini sınırlandırmak ve yapılacak harcamalara ilişkin belirsizliği azaltmak; ikincisi maliyet ve/veya klinik etkililik ilgili belirsizliği azaltmak ve üçüncüsü performansı optimize etmek amacıyla sağlık hizmetinin kullanımını yönetmektir (Kanavos , Ferrario, Tafuri, & Siviero, 2017).

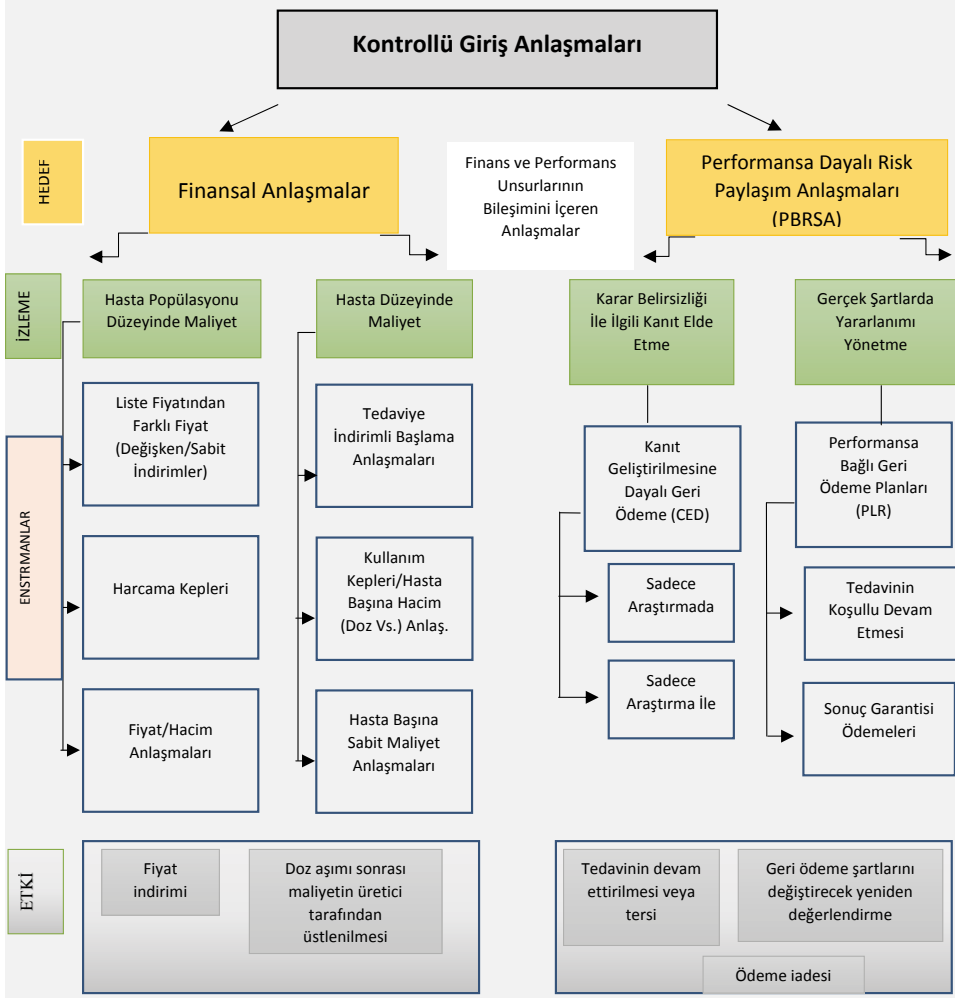
## 2. KONTROLLÜ GİRİŞ ANLAŞMALARININ SINIFLANDIRILMASI

Daha önce de değinildiği gibi literatürde çok fazla isimlendirme ve sınıflandırma olmakla birlikte bir çerçeve oluşturması açısından biz, bugüne kadar geliştirilen tanım ve sınıflandırmaları birleştiren ISPOR Çalışma Gücü'nün<sup>10</sup> sınıflandırmasını izleyeceğiz (Garrison, ve diğerleri, 2013). Her ne kadar adı geçen çalışmayla karşılaştırıldığında anlaşmaların isimlendirilmesinde ve kavramsallaştırılmasında farklılıklar olsa da, çalışmaların birbirini tamamladığı düşünüldüğünden süreçlerin seviyelendirilmesinde Kanavos ve arkadaşlarından faydalanacağız (Kanavos , Ferrario, Tafuri, & Siviero, 2017) ve iki ayrı çalışmayı tek bir şekilde modelleyeceğiz. Şekil 1'de yer alan modelde, üretici/tedarikçi ve ödeyici arasındaki tüm olası anlaşmalar gösterilmektedir.

9 Health Technology Assessment international-HTAi

10 ISPOR Task Force

Şekil 1: Kontrollü giriş anlaşmalarının sınıflandırılması



**Kaynak:** Kanavos ve Ferrario (2013) ve Garrison, ve diğerleri (2013)<sup>11</sup>

Kanavos ve arkadaşları Şekil 1’de yer alan sınıflandırmayı dört seviyede tanımlamışlardır. Birinci seviye anlaşmanın hedefini temsil eder. Hedefin belirlenmesi finansal anlaşmaları, PBRSA’yı ve iki anlaşma tipinin unsurlarını da içeren karma anlaşmaları birbirinden ayırmayı sağlar. Performansa dayalı sağlık sonuçlarına dayanmayan sadece maliyetlere odaklanan, üretici/tedarikçi ile ödeyici arasındaki anlaşmalar genel olarak finansal anlaşmalar olarak adlandırılmaktadır. Saf maliyet

11 İlgili makalelerden derlenerek oluşturulmuştur.

paylaşım antlaşmaları da denilen bu tür antlaşmalara, teknolojinin sağlık sonuçları ile ilişkilendirilmemiş bütçe veya kullanım sınırlaması<sup>12</sup> anlaşmaları, değişken veya sabit indirimler<sup>13</sup> içeren anlaşmalar ve fiyat-hacim<sup>14</sup> anlaşmaları örnek verilebilir. Bu tür anlaşmalarda efektif fiyat hasta veya hasta popülasyonu düzeyinde belirlenebilir. Birinci grup yani hasta düzeyinde belirlenen geri ödeme kararlarında, teknolojinin farklı hastalar için farklı efektif fiyatları vardır, ancak bu fiyatlar sağlık sonuçları ile değil tedaviye ilişkin diğer faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bu tür anlaşmalar üç başlıkta incelenebilir: Birincisi, yani tedaviye indirimli başlama anlaşmalarında<sup>15</sup> hastalar tedavinin başlangıcında teknolojinin liste fiyatından başka bir fiyatla tedaviyi alırlar. Hasta belirli bir süre tedaviye devam ettikten veya belirli sayıdaki kürden sonra teknolojinin fiyatı liste fiyatına geri döner. İkincisi, yani kullanım kepleri veya hacim anlaşmalarında<sup>16</sup>, kabul edilmiş bir tedavi süresinin ardından eğer hastanın hala tedaviye ihtiyaç duyduğu kararına varılırsa hastaların tedavi maliyetlerinin azalması, genellikle sifıra düşmesi söz konusu olur. Bu tip anlaşmalar belirlenenen daha fazla tedaviye ihtiyaç duyan hastaların maliyet riskini ödeyiciden üreticiye kaydırır. Üçüncüsü, yani hasta başına sabit maliyet<sup>17</sup> anlaşmalarında, alınan tedavi sayısına bakılmaksızın tüm kür için belirli bir fiyat belirlenir. Hasta popülasyonu düzeyinde geri ödeme kararlarında, efektif fiyat bireysel hasta yerine sağlık sistemi düzeyinde belirlenir. Bu tip anlaşmalar da üç ayrı grupta incelenebilir: Birincisi, yani üretici ile ödeyici arasındaki müzakereler sonucu teknolojinin fiyatının hâlihazırdaki liste fiyatından farklı bir tutarla geri ödemeye konu olmasıdır. Üreticiler diğer pazarlarda teknolojinin fiyatında erozyona neden olmamak için genellikle bu tip anlaşmaları yayınlanmasını istemezler. İkincisi, yani harcama kepleri mevcut tedavi miktarını sınırlandırmadan tedaviye yapılan toplam harcamanın sınırlandırılmasıdır. Üçüncüsü, yani fiyat hacim anlaşmaları ise teknolojinin birim fiyatının geri ödenen toplam adet ile ilişkilendirilmesidir (Walker, Sculpher, Claxton, & Palmer, 2012).

Belirli bir dönem aralığında belirli bir hasta gurubu için teknolojinin performansının izlenmesini ve geri ödeme oranının veya devamlılığının söz konusu teknoloji ile ilgili dönem içinde elde edilen klinik ve ekonomik verilere bağlanmasını içeren anlaşmalara PBRSA denmektedir (Carlson, Sullivan, Garrison, Neumann, & Veenstra, 2010). PBRSA da iki ayrı başlık altında incelenebilir: Birincisi amacı kanıt geliştirilirken geri ödemeyi sağlamak olan kanıtların geliştirilmesine dayalı geri ödeme (CED) planlarıdır. CED, geri ödeme politikasıyla ilgili karar belirsizliğini azaltmaya çalışan üretici/tedarikçi ve geri ödeyici arasındaki antlaşmadır. Bu tip antlaşmalarda

12 Budget-utilization-capping

13 Variable-fixed discounts

14 Price-volume

15 Discounted treatment initiation schemes

16 Utilization caps-individual volume agreements

17 Fixed cost per patient

geri ödeme prospektif veri toplamaya bağlanmaktadır. Anlaşma kapsamına alınan hedef popülasyondaki hasta sayısına göre CED'ler iki alt gruba ayrılabilir. Birinci gruptaki "sadece araştırma ile"<sup>18</sup> diye tanımlanan anlaşmalarda söz konusu teknoloji, teknolojiyi kullanarak tedavi edilebilecek tüm hasta popülasyonunda kullanılır. İkinci gruptaki CED'lerde ise kapsam sadece gözlemsel bir çalışmaya gönüllü olarak dahil olan hastalarla sınırlıdır. Bu grup "sadece araştırmada"<sup>19</sup> olarak adlandırılmaktadır. (Garrison, ve diğerleri, 2013). Bu tanımlar, "sadece araştırmada" seçeneğinin "sadece araştırma ile" seçeneğinden çok daha kısıtlayıcı olduğu anlamına gelir çünkü endikasyon kapsamına giren hastaların tümünün teknolojiye erişimi söz konusu olmayacaktır. Çalışma tasarımı olarak randomize kontrollü bir çalışma seçilmişse randomizasyondan ötürü çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalar yeni teknolojiye erişim sağlayıp sağlayamayacaklarından emin olmazlar. Bu durum hastaların yeni teknoloji ve alternatifi konusunda güçlü tercihleri varsa problemlere yol açabilir. Sonuç olarak bu durum hastaların bu tip çalışmalara katılmak konusunda isteksizliğine yol açabilir ve aslında "sadece araştırmada" seçeneği hasta perspektifinden bir anlamda 'hayır' yani geri ödemenin reddi anlamına gelebilir (Brügger, 2014).

İkinci tip PBRSA'lar; yeni bir teknolojinin maliyet etkinliğini performansa bağlı geri ödeme yoluyla kontrol etmeyi amaçlayan, hedefi yararlanımı yönetmek olan performansa bağlı geri ödeme planlarıdır (PLR)<sup>20</sup>. Bu anlaşmalar CED düzenlemelerinin aksine, gerçek dünyada yeni bir teknolojinin maliyet etkin kullanımını sağlamayı ve kullanımı yönetmeyi amaçlamaktadır ve geri ödeme performansa bağlanmıştır. Bu anlaşmalar ara veya klinik sonlanım noktalarına odaklanmaktadır. Örneğin sonuç garantisi<sup>21</sup> ödemeleri yalnızca tedaviye yanıt verenlere ödeme yapılmasını, sözleşmede hedeflenen sağlık çıktılarının elde edilememesi durumunda fiyat düzenlemelerine gidilmesini veya para iadesi garantisini<sup>22</sup> içerir. Bu tip anlaşmalar, hastanın istenen sağlık sonucuna ulaşamaması durumunu içerdiğinden, riski geri ödeyiciden üreticiye kaydırarak, risk kaymasına neden olur. Tedavinin koşullu devam etmesi (CTC)<sup>23</sup> anlaşmalarında, ara sonlanım noktalarına, tedavinin kısa süreli tedavi hedeflerine ulaşılmasına bağlı olarak ödeme sürdürülür. Bu anlaşma tipinde sadece hedeflenen klinik etkiye ulaşan hastalar için teknolojinin ödenmesine devam edilir. Anlaşmalar bu şekilde sınıflandırılmakla birlikte, uygulamada yukarıda sıralanan hususlardan birden fazlasını içeren hibrid anlaşmalar da vardır (Garrison, ve diğerleri, 2013) (Carlson, Sullivana, Garrison, Neumann, & Veenstra, 2010) (Walker, Sculpher, Claxton, & Palmer, 2012).

18 Only with Research-OWR

19 Only In Research-OIR

20 Performance-linked reimbursement schemes

21 Outcomes guarantees

22 Money-back guarantees

23 Conditional treatment continuation



Sınıflandırmada yer alan seviyelerden dördüncüsü; teknolojinin geri ödeme tutarının yeniden belirlenmesi, tedavinin devam ettirilmesi veya kesilmesi, tedavi edilen veya yararlanan toplam hasta sayısı gibi hedef değişkenler üzerinde anlaşmaların etkilerini gösteren parametrelerdir (Kanavos , Ferrario, Tafuri, & Siviero, 2017).

Bu çalışmada önümüzdeki bölümlerde, değer bazlı güncel konulara temas etmek açısından, maliyet odaklı finansal anlaşmalardan ziyade sağlık sonuçlarına odaklanan PBRSA'lara daha yakından bakacağız.

### **3. PERFORMANSA DAYALI RİSK PAYLAŞIM ANLAŞMALARININ BEŞ TEMEL ÖZELLİĞİ**

PBRSA'lar çok farklı isimlerle anılmakta ve uygulanmakta ise de bu tip anlaşmaları birleştiren beş temel özellik bulunmaktadır:

1. Üretici (veya bazı durumlarda tedarikçi) ile ödeme yapan arasında kabul edilen bir veri toplama programı vardır. Veri toplama programı ödeyici kurum tarafından başlatılabileceği gibi, ödeyici kurum tarafından anlaşmanın karşı tarafından da istenebilir.
2. Veri toplama süreci, tipik olarak teknolojinin piyasaya giriş onayını izleyen dönemde başlatılır ve geri ödeme kapsamına alınmasına ilişkin kararlarla ilgilidir. Bu nedenle, geri ödeyici kuruluşlar ve sağlık hizmet sunucularını bilgilendirmeye yöneliktir ve piyasaya giriş onayıyla ilgili süreçler olarak tasarlanmamıştır.
3. Ürünün geri ödeme tutarı; bu veri toplama programının sonucuna, önceden oluşturulmuş bir kuralla açıkça veya daha sonraki bir tarihte yeniden müzakere etme seçeneği ile dolaylı olarak bağlanır.
4. Veri toplama, sıralanan belirsizliklerden bir veya birkaçını gidermek içindir: değerlendirilen sağlık teknolojisinin; çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunda mevcut tedavi seçeneğine göre etkinlik veya etkililiği, piyasaya arz öncesi yapılan klinik çalışmalarda yer alandan daha geniş ve heterojen bir popülasyonda etkinlik veya etkililiği, uzun dönemli sonuçları veya piyasaya arz aşamasında sunulan klinik çalışmalarda sunulandan klinik olarak daha anlamlı sonuçlanım noktaları, adverse etkiler, daha önceden en azından ara sonuçlanım noktaları almış hastaların tedaviye cevap verme oranı, pratikte yeni tedaviyle tedavi edilmesi muhtemel hasta sayısı ve türleri vb.

5. Bu düzenlemeler, ödeyici kuruluş ile üretici arasında geleneksel üretici-ödeyici ilişkisine göre farklı bir risk dağılımı sağlar (Garrison, ve diğerleri, 2013).

#### **4. PERFORMANSA DAYALI RİSK PAYLAŞIM ANLAŞMALARININ UYGULANMASI**

PBRSA'ların uygulanmasına karar verme sürecinin başında, geri ödeyici ve/veya hem üretici hem geri ödeyici birlikte dört temel soruya yanıt vermelidir. Bu sorulardan birincisi; bir başka geri ödeme modeli veya araştırma anlaşması yerine PBRSA'nın ne zaman tercih edilmesi gerektiğine ilişkindir. Bazı durumlarda üretici ve geri ödeyici arasında hangi şartlarda PBRSA'nın uygulanacağına ilişkin yasal bir düzenleme bulunur. Bazı durumlarda ise bu durum tamamen geri ödeyicinin inisiyatifindedir. Sağlık teknolojisiyle ilgili belirsizlik olduğu durumda geri ödeyici açısından dört seçenek mevcuttur; yeni verilerin gelmesi durumunda kararın yeniden gözden geçirilmesi seçeneği ile sağlık teknolojisinin kısmen veya tamamen sağlık sistemine adaptasyonu, üreticinin belirsizlikleri ortadan kaldıracak kanıtları getirmesine kadar teknolojinin geri ödeme kapsamına alınmasının reddedilmesi, geri ödeyici açısından değer belirsizliğini azaltacak, üretici/tedarikçiden ilgili teknolojinin fiyatının düşürülmesi talebi veya buna mecbur bırakılması. Bu seçenekler değerlendirilirken, "bilginin değeri"<sup>24</sup> dolayısıyla ek veri toplamanın maliyeti ve sağlayacağı fayda göz önünde bulundurulmalıdır. Anlaşmanın uygulanmasından kaynaklanabilecek erişimdeki herhangi bir gecikmenin fırsat maliyeti ve süreçte herhangi bir geri dönüşsüzlüğün (örneğin; geri ödeme kararının, ürünün daha sonra ödeme kapsamının dışına çıkarılmasını zorlaştırması veya bazı durumlarda araştırmayı daha az uygulanabilir veya imkânsız hale getirmesi) varlığı da değerlendirilmelidir (Garrison, ve diğerleri, 2013).

İkinci yanıtlanması gereken soru belirsizliğe ilişkin verilerin toplanmasında hangi araştırma tasarımının seçileceğidir. Bu sorunun cevabı belirsizliğin tipi ve doğasıyla ilişkilidir. Örneğin belirsizlik sağlık teknolojisinin kullanılacağı hasta popülasyonu ile ilgili olabilir. Çünkü tedaviye tüm hasta popülasyonu cevap vermeyebilir veya klinik veya ekonomik etkinlik farklı hasta gruplarında veya endikasyonlarda değişebilir. Belirsizlik ekonomik veya klinik çıktılara ilişkin de olabilir. Bir performansa bağlı geri ödeme planını için önemli olan araştırma tasarımının, eldeki soruyu cevaplamak yani kötü bir karar olasılığını artıran belirsizliği gidermek için tasarlanmasıdır. Klinik etkililiği hedef alan geleneksel randomize klinik çalışma; randomize olmakla birlikte katı olmayan dahil etme ve dışlama kriterleri olan ve standart bakım süreçlerine en az düzeyde müdahale edilen

24 Value-of-information

daha büyük pragmatik klinik çalışma, randomize olmayan prospektif gözlemsel çalışma; ve bir karşılaştırma yapmak için prospektif gözlem kohortlarının veya retrospektif verilerin kullanımını içeren bir hibrid tasarım kullanılabilir. PBRSA'lar söz konusu olduğunda bu çalışmaların her birinin güçlü ve zayıf yönleri vardır (Garrison, ve diğerleri, 2013).

Üçüncü soru uygulamanın çerçevesine ilişkindir. PBRSA nasıl uygulanmalı, yönetilmeli ve raporlanmalıdır? İyi bir uygulama aşağıdaki sorulara olumlu yanıt vermeyi gerektirir:

- Antlaşma uygun çıktıları ölçüyor mu?
- Planın uygulanmasından kaynaklanan maliyetler kabul edilebilir düzeyde mi? Başka bir deyişle; planın uygulanması dolayısıyla sağlık sistemi için oluşacak yük, sağlık sistemi ve hastalara programdan sağlanan yararlar orantılı mı?
- Anlaşmanın geçerli olacağı, kararların revize edileceği süre ve zaman ufku gerçekçi mi? Bir PBRSA sürecinde kararlara ilişkin tarihler açıkça belirlenmelidir. Bu, hastalığa göre değişebilmesine rağmen, 3 yıldan daha uzun bir PBRSA çalışma süresinin, değişen klinik uygulama ve teknolojik ilerleme karşısında giderek önemsiz hale gelme riskiyle karşı karşıya olduğunu öne sürülmektedir (Hutton, Trueman, & Henshall, 2007).
- Veri toplama sürecini kimin finanse edeceği açık mı?
- Veri toplama ve analizini üstlenme sorumluluğunun kimin tarafından üstlenileceği açık mı? (Garrison, ve diğerleri, 2013) (Drummond, 2015)

Dördüncü soru araştırma sonuçlarının değerlendirmesinde kullanılacak yöntemle ilgilidir. Kapsamlı bir değerlendirme birden fazla bakış açısını dikkate almalıdır. Hasta, hizmet sunucusu, üretici ve plana göre ödeme yapanların memnuniyetinin ve anlaşmanın sağlık sistemi açısından sonuçlarının değerlendirilmesi gerekecektir. Anlaşmanın başarısının değerlendirildiği metrikleri tanımlamak, herhangi PBRSA'nın önemli bir parçası olacaktır. Bununla birlikte genel olarak, literatür taramaları PBRSA uygulama sonrası değerlendirmelerinde önemli bir boşluk olduğunu göstermektedir (Garrison, ve diğerleri, 2013).

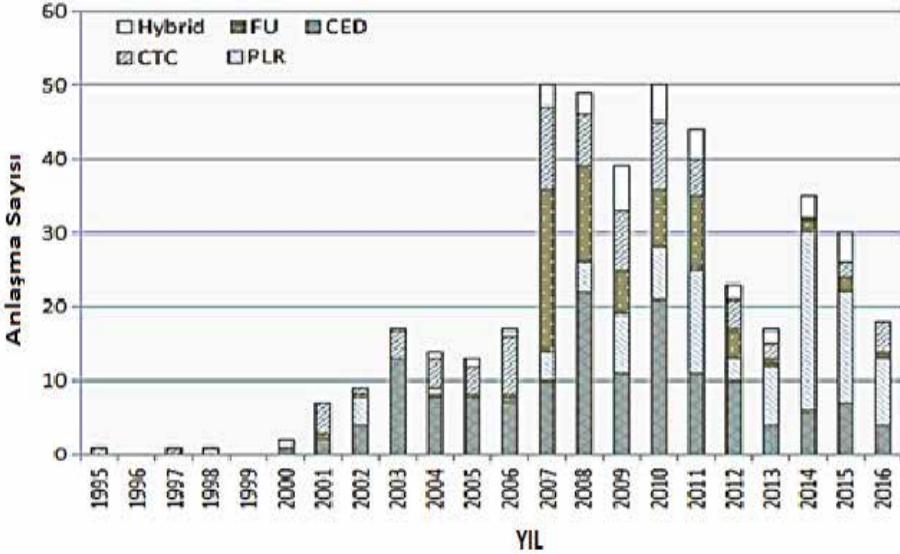
## 5. ÜLKE UYGULAMALARINA GENEL BAKIŞ

Kontrollü giriş anlaşmalarına ilişkin farklı ülke uygulama örneklerini detayları ile analiz eden sınırlı sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu yayınlardan en güncel ve kapsamlı olanlarından biri Carlson ve diğerlerine (2017) aittir. Yine de

çalışmanın tüm uygulama örneklerini kapsamadığını, çalışmanın sadece; 1993 ve 2016 arasında Washington Üniversitesi PBRSA Veri Tabanı kullanılarak ulaşılan sonuçları içerdiği unutulmamalıdır. Ulaşılan sonuçlardan bazıları şöyledir. Veri tabanında 437 anlaşma yer almaktadır. Araştırma sonuçlarının yayın tarihinde 183 (% 41,9) anlaşmanın aktif olduğu, % 58,1'inin ise süresinin ise dolduğu anlaşılmaktadır (Carlson, Chen, & Garrison, 2017).

Beş temel anlaşma tipi olduğu görülmektedir; bunlardan 149'u (% 34,1) CED, 104'ü (% 23,8) PLR, 78'i (% 17,8) CTC, 71'i (%16,2) finansal anlaşma ve 35'i (% 8.0) hibrid anlaşmalardır. Şekil 2'de sözü geçen dönemde yapılan anlaşmaların yıllara göre sayıları ve çeşitleri verilmiştir. CED ve PLR'lerin en fazla uygulana gelen anlaşmalar olduğu görülmektedir. (Carlson, Chen, & Garrison, 2017).

**Şekil 2:** Yıllara Göre Kontrollü giriş Anlaşmaları Sayıları ve Çeşitleri\*



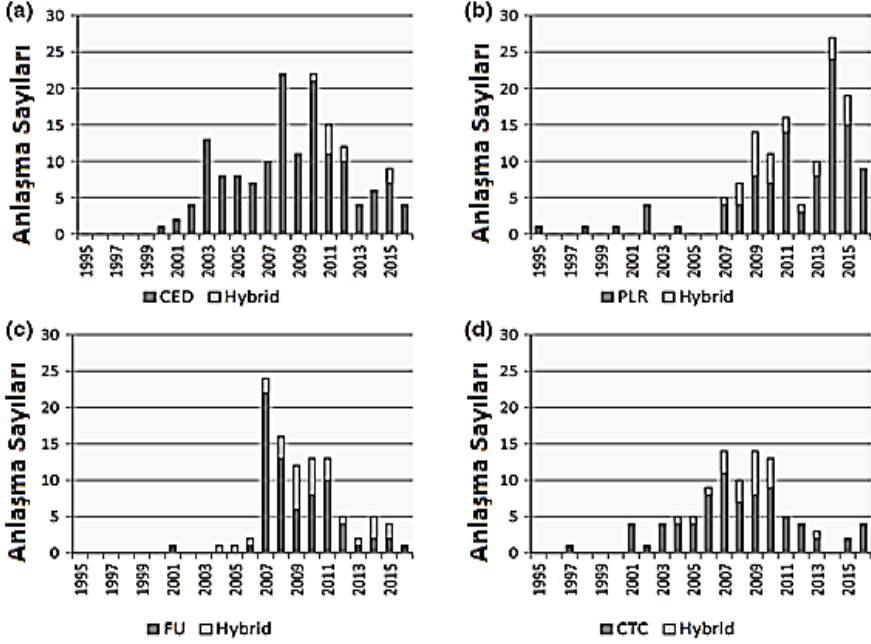
\* CED: Kanıtların geliştirmesine dayalı geri ödeme anlaşması, CTC: tedavinin koşullu devam etmesi anlaşması, PLR: performansa bağlı geri ödeme planı, FU: finansal veya optimizasyon anlaşması.

**Kaynak:** (Carlson, Chen, & Garrison Jr., 2017)

Şekil 3'te ise çeşitli anlaşma tiplerinin ayrı ayrı trendleri gösterilmektedir. Carlson ve diğerlerinin (2017) bulgularına göre CED'lerin hala oldukça yaygın olmakla birlikte geçmişe göre sayıları azalmıştır. PLR'lerin sayısı belirgin bir şekilde artmakta olup 2014'den sonra CED'lerden daha fazla sayıdadır. Finansal anlaşmaların 2007'de ortaya çıktığı 2013'e kadar nispeten azaldığı ve 2013'den

sonra nispeten düz bir seyir izlediği görülmüştür. CTC'lerin ise en çok 2000'lerin ortalarından 2010'ların sonlarına doğru kullanıldığı ancak o tarihten sonra azalarak düz bir seyir izlemeye başladığı görülmektedir.

**Şekil 3:** Anlaşma tiplerinin yıllara göre sayıları\*



\* (a) CED ve CED hibrid, (b) PLR ve PLR hibrid, (c) FU ve FU hibrid ve (d) CTC ve CTC hibrid

CED: Kanıtların geliştirmesine dayalı geri ödeme anlaşması, CTC: tedavinin koşullu devam etmesi anlaşması, PLR: performansa bağlı geri ödeme planı, FU: finansal veya optimizasyon anlaşması.

**Kaynak:** (Carlson, Chen, & Garrison Jr., 2017)

Anlaşmaların en yaygın kullanıldığı terapötik alanlar; onkoloji (179 vaka, % 41,0), nöroloji (35 vaka, % 8,0), hematoloji (35 vaka, % 8,0), ve endokrinolojidir (32 vaka, % 7,3). Her ne kadar anlaşmalar yaygın olarak ilaçlar için uygulanmış olsa da, bir dizi tıbbi cihaz ve diagnostik ürün için de anlaşmalar yapılmıştır. 439 anlaşmanın, 24 tanesi (% 5,5) tıbbi cihazlarla ilgilidir. Bu anlaşmaların büyük bir çoğunluğu (22 tanesi) ABD'dendir, diğer iki tanesinden biri İtalya diğeri İsveç'e aittir. 13 anlaşma ise (% 3,0) diagnostikler içindir. Benzer olarak, bu anlaşmalar ağırlıklı olarak (11 tanesi) ABD'de yapılmış, biri Avustralya'da yapılmıştır (Carlson, Chen, & Garrison, 2017).

Bu veriler ışında genel bir değerlendirme yapılacak olursa, zaman içinde dalgalanmalar olmakla birlikte 2013-2014 yıllarında yaşanan durgunluğun ardından genel olarak küresel planda PBRSA'larda artış eğilimi olduğu söylenebilir. Bu eğilimi yönlendiren başlıca ülkelerin İtalya, Avustralya ve ABD olduğu görülmektedir. PBRSA'ları erken benimseyen İngiltere'nin, bu alandaki faaliyetlerini azalttığı, genellikle gizli indirimleri daha fazla tercih ettiği görülmektedir (Carlson, Chen, & Garrison, 2017).

### 5.1. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)

ABD kamu sağlık sistemi, hacim bazlı geri ödeme tekniklerinden değer bazlı geri ödeme tekniklerine geçiş yönünde hızlı bir dönüşüm geçirmekte ve sağlık otoritelerince bu alanda hırslı hedefler konulmaktadır<sup>25</sup>. Değer bazlı geri ödeme beraberinde gelişen PBRSA'ların geçmişi, ABD'nin kendine has sektör yapısı dolayısıyla hem kamu sektöründe hem de özel sektörde 1990'lara kadar uzanmaktadır (Mohr & Tunis, 2010). Bu tip anlaşmaların uygulanması açısından, Avrupa'dan 10 yıl daha eski geçmişe sahip ABD'de çok çeşitli kontrollü giriş anlaşmalarına rastlamak mümkündür. Örneğin ABD'de sağlık hizmeti sunucusu ile üretici arasında da bu tip anlaşmalar gerçekleştirilebilmektedir (Duke-Margolis Center for Health Policy Conference Center, 2017). Carlson ve arkadaşları ABD'de 1997 ile 2016 yılları arasında ağırlıklı olarak kardiyoloji (% 30,6) ve onkoloji (% 21) alanında olmak üzere 62 PBRSA tespit etmişlerdir ve bunların 42 tanesi çalışmanın yayın tarihinde devam etmektedir (Carlson, Chen, & Garrison, 2017). Kamuda yürütülen Medicare ve Medicaid Hizmetleri Birimi'nin<sup>26</sup> (CMS) resmi internet sitesinde ağırlıklı olarak tıbbi cihaz ve cerrahi işlem için olmak üzere 23 tane yayınlanmış CED bulunmaktadır.

CMS, Medicare sigortalısının sağlığına bir fayda sağlama veya bir zararı önleme potansiyeli taşıyan bir ürün veya hizmetin geri ödeme kapsamına alınması için, Medicare sigortalısının kendisi, teknolojinin üreticisi, tedarikçisi, sağlık hizmeti sunucusu, tıbbi hekim birlikleri, sağlık planları/sigortalar veya CMS'in muhatap alacağı üçüncü kişiler tarafından başvuru olduğu takdirde geri ödeme kararları<sup>27</sup> yayınlar. Söz konusu sağlık hizmetlerine ilişkin kanıtlar Medicare Kanununa<sup>28</sup> göre CMS tarafından "uygun ve yeterli" bulunmalıdır. CMS incelenmesi esnasında, kanıt

25 2018'de Medicare ödemelerinin %50'sinin alternatif geri ödeme yöntemleri aracılığıyla yapılması ve hizmet başına Medicare ödemelerinin %90'ının kalite ölçülerine bağlanması (Duke-Margolis Center for Health Policy Conference Center, 2017).

26 Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS): Daha önce Sağlık Hizmeti Finansman Yönetimi-Health Care Financing Administration (HCFA) olarak bilinen ABD'nin Sağlık Bakanlığı'nın içinde Medicare ve Medicaid Programlarını yürüten federal kurum.

27 National Coverage Decisions

28 (1862(a)(1)(A) bölüm.

düzeyi yeterli bulunmadığı fakat teknoloji umut vaat edici görüldüğü durumda ise aynı Kanununun 1862(a)(1)(E) bölümüne göre CED kapsamında koşullu olarak geri ödemeye alınabilir. Yapılacak araştırmalarda gerekli bilginin elde edilmesi ve sonuçların değerlendirilmesi aşamasında CMS, Sağlık Araştırmaları ve Kalite Ajansı (AHRQ)<sup>29</sup> ile koordineli çalışmaktadır (CMS, Coverage and Analysis Group, 2006). Medicare'in geri ödeme kapsamının % 90'ını yerel düzeyde alınan<sup>30</sup> kararlarla belirlenmektedir. CED uygulamasının düzenlendiği kılavuzlarda CED'in yerel değil, ulusal düzeyde geri ödeme kararlarında<sup>31</sup>, mevcut verilerin Medicare Kanununa göre "uygun ve yeterli" kararı verilmesi için yeterli bulunmadığı durumlarda başvurulabileceği düzenlenmiştir (CMS, Coverage and Analysis Group, 2006) (Centers for Medicare & Medicaid, 2005).

ABD'de kamuda bu uygulamaların erken örneklerinden bir tanesi, ileri amfizem hastalarında akciğer hacim küçültme operasyonu (LVRS) için yapılan CED ile gerçekleşmiştir. Önce kontrol grubu olmadan vaka serilerinde alınan sonuçlarla işlemin geri ödemeye alınmasına karar verilmiştir. Ancak daha sonra artan ölüm oranları sebebiyle, LVRS'nin yeterli güvenilirlik ve standart ilaç tedavisine göre klinik üstünlük kanıtlanması koşulu ile kalıcı geri ödemeye alınmasına karar verilmiştir. Araştırmalar sonucunda yaşam kalitesi ciddi bir şekilde artan yüksek riskli bir grup tespit edilmiştir. Medicare yine de daha geniş bir popülasyon için geri ödeme kararı vermiştir. Geniş bir hasta popülasyonu için geri ödeme kararına rağmen artan ölüm oranlarını dikkate alan doktorların ve hastaların kaygıları nedeniyle işlem sayısında keskin bir düşüş olmuştur. Çalışma sonuçlarının yayınlandığı 2003 yılını takip eden iki yılda çalışmadan önce yıllık 3000 olan Medicare'e faturalanan LVRS işlem sayısı yaklaşık 500'lere gerilemiştir. Yıllık harcamalar 125 milyon dolar azalmıştır. LVRS işleminin etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmalardan tam bir sonuç almak 8 yıl sürmüştür ve 135 milyon dolara mal olmuştur (yaklaşık 35 milyon dolar araştırma, 100 milyon dolar klinik maliyetler (Tunis & Pearson, 2006)).

Takip eden yıllarda yayınlanan çalışmalarda CMS'in kapsamı altında bulunan yaşlı ve engelli hasta popülasyonu üzerinde yeterince çalışma yapılmaması, geri ödemede olan mevcut alternatiflerle kıyaslamalara gidilmemesi, araştırmalarda sadece kısa dönem sonuçların verilmesi, daha genel çerçevede de kamuda CED'i yürütmek için belli bir otoritenin sorumlu tutulmamış olması ve bunun için özel bir fonun da oluşturulmamış olması gibi sebeplerle çalışmaların kalitesinin düşmesi bu alanın düzenlenmesine ihtiyaç olduğunu göstermiştir (Mohr & Tunis, 2010). 1990'larda erken örneklerini gördüğümüz CED uygulamasının ulusal geri ödeme

29 Agency for Healthcare Research and Quality

30 Local Coverage Decisions

31 National Coverage Decisions



politikasını nasıl etkileyeceği ve bu alternatif yöntemin nasıl efektif bir şekilde yürütüleceğini açıklamak için CMS ilk kez 2005'te bir kılavuz yayınlamıştır. İhtiyaca göre zaman zaman güncellenen bu kılavuzun 2014 versiyonu uygulamadadır (Centers for Medicare & Medicaid Services, 2014). Tunis ve Pearson (2006)'a göre 1999'dan itibaren CMS tarafından izlenen bir dizi reform hareketinin içinde en önemlisi "karar notlarıdır"<sup>32</sup>. Bu bildirimler ulaşılan kanıtlar hakkında sistematik rapor sunmakta, mevcut gelişmelerin geri ödemeye alınmak için neden yeterli olmadığı/olduğu anlatılmaktadır (Tunis & Pearson, 2006).

CMS'in internet sitesinde toplam (işlem, tıbbi cihaz, diagnostik test, biyolojikler ve ilaç kullanımı için) 23 tane CED bulunmaktadır. Carlson ve diğerleri çalışmalarında CMS bünyesinde yürütülen CED'lerin 17'sinin ortalama iki yıllık bir süreyi kapsayan en az bir klinik çalışma içerdiği bilgisine ulaşmışlardır. Ayrıca her geçen yıl CED'lerin öngörülen sürelerinin de belirgin bir şekilde azaldığını (her geçen yıl 155 gün daha kısa sürmüştür) tespit etmişlerdir (Carlson, Chen, & Garrison, 2017). Avrupa'da olanın aksine ABD'de CED uygulamalarının yarısından fazlası randomize kontrollü çalışmalardan oluşmaktadır, ağırlıklı olarak "sadece araştırmada" türündedir ve özel sektör tarafından değil geri ödeme otoritelerince başlatılmaktadır (Carlson, Sullivana, Garrison, Neumann, & Veenstra, 2010) (Garrison Jr., ve diğerleri, 2013). CMS bünyesindeki CED klinik çalışmaların çoğunluğu Federal Klinik Araştırma Enstitülerince<sup>33</sup> finanse edilmektedir (Garrison, ve diğerleri, 2013).

ABD'de CED başvurusu, ancak FDA yani piyasaya giriş onayı almış tıbbi cihaz ve ilaçlar için yapılabilir. Yalnız FDA onayı verilen endikasyonun dışında başka bir endikasyon için de CED uygulanabilir. CMS tarafından CED kapsamında öncelikle değerlendirilecek sağlık hizmetleri; yeni bir etki mekanizmasına sahip ilaçlar, sadece bir alt hasta popülasyonunda etkili olması beklenen tedaviler, başka hasta gruplarında, farklı koşullarda mevcut tedavilerden üstün etki göstereceği yönünde kuvvetli kanı oluşturan ilaç ve tıbbi cihazlar ve tedavinin yanlış bir hasta popülasyonu üzerinde uygulanması halinde kritik sonuçlar doğuracağı düşünülen tedaviler olarak belirtilmiştir (Centers for Medicare & Medicaid, 2005).

ABD'de genel uygulamadan farklı olarak sağlık hizmeti sunucusu ile üretici firma arasında da PBRSA'ler düzenlenebilmektedir. Bu anlaşmalar, tıbbi cihazların ağırlıklı olarak yatan hasta tedavilerinde kullanılması, ABD'de değer bazlı geri ödemeye geçiş için tıbbi cihazlara ilişkin gerekli yapısal reformlar gerçekleştirilmesinin ilaçlara kıyasla daha kolay olması gibi nedenlerle daha çok tıbbi cihazlar alanında görülmektedir. Duke Üniversitesinde yayımlanan bir raporda,

32 Decison memo

33 The National Institutes of Health



ağırlıklı olarak kardiyak cihazlarda olmak üzere yedi tane bu tür anlaşmanın hali hazırda uygulanmakta olduğu belirtilmiştir. Örneğin Duke Health tarafından Baxter firmasına ait hastane ekipmanları kullanılarak yapılan işlemlerde, DRG tutarının üzerindeki maliyetlerin ve altında kalması durumunda oluşacak hastane kazançlarının % 50'si Baxter firması ile paylaşılmaktadır. Bir başka örnek; St Jude Medikal ile bünyesinde 1400 hastaneyi bulunduran HealthTrust arasında yapılan bir anlaşmaya göre, kalp yetmezliğinde, Quadra kalp ritim cihazı implantasyonunu takip eden bir yıl içerisinde, uzlaşılan belirli koşullar altında, elektrot değişimi gerekirse St Jude Medikal'in hastanelere kardiyak resenkronizasyon tedavisinin %45'ini geri ödemeyi taahhüt etmesidir. Benzer şekilde J&J firması birçok hastanede atriyal fibrilasyon tedavisi için thermocool ablasyon kateteri kullanılan ablasyon işlemini takip eden bir yıl içinde rekürans görülmesi durumunda ikinci işlemdeki cihazın fiyatından indirim sağlamaktadır (Duke Margolis Center for Health Policy, 2017).

## 5.2. Birleşik Krallık

Birleşik Krallık 'da 1999'dan beri Ulusal Sağlık ve Tedavi Mükemmellik Kurumu (NICE)<sup>34</sup> sağlık teknolojilerini değerlendirmekte ve kamu sağlık hizmetlerinin sunumundan sorumlu Ulusal Sağlık Servisi (NHS)<sup>35</sup> sağlık hizmeti sunucularında NICE tarafından olumlu görüş verilen sağlık hizmetlerinin kullanılmasını teşvik etmektedir (ABPI, 2014)<sup>36</sup>. Birleşik Krallık 'da, 2000'li yılların başından itibaren (Carlson, Chen, & Garrison Jr., 2017) mevcut klinik veriler ışığında alternatifine göre maliyet etkin bulunmaması sebebiyle NICE'dan onay alamayan ilaç ve tedavilerin hastalarca erişimini sağlamak için firmalarla Hasta Erişim Planı (PAS)<sup>37</sup> veya Esnek Fiyatlandırma Planı (FPS)<sup>38</sup> uygulanmaktadır (NICE, 2019). FPS, üretici/tedarikçi tarafından ürünün klinik veya maliyet etkililiğine ilişkin ek kanıt sunulması veya farklı bir endikasyon dolayısıyla ilacın liste fiyatında artış veya azalış talebi ve uygun bulunursa akabinde yeni bir anlaşmayı içermektedir (NICE, 2009b). Dolayısıyla FPS, MEA olarak değerlendirilmemiştir.

Carlson ve diğerleri (2010) PBRSA'lerin tanımlanması ve sınıflandırılmasına ilişkin çalışmalarında tespit ettikleri ilk CED'in, 2000 yılında Birleşik Krallık 'da göğüs kanserinde adjuvan tedavi olarak taksan ilaçlara –antikanser grubu ilaçlara ait olduğunu belirtmişlerdir (Carlson, Sullivan, Garrison, Neumann, & Veenstra, 2010). Dünya'da CED uygulamasını sektörün odağına taşıyan popüler PAS'lardan biri de yine düzenleyici bir çerçeve henüz oluşturulmadan, 2002 yılında, multiple

34 National Institute for Health and Care Excellence

35 NHS-National Health Service

36 ABPI-The Association of the British Pharmaceutical Industry

37 Patient Access Scheme

38 Flexible Pricing Scheme

skleroz hastalarında, beta interferon ve glatiramer asetat içeren ilaçların maliyet etkililiğinin araştırıldığı 10 yıllık kohort çalışmadır (Department of Health, 2002). Üretici firma QALY başına 35.000£ ICER hedefini tutturabilmek için ilaçların fiyatını azaltmıştır (Brügger, 2014). Ancak bu indirim yeterli olmamıştır. Sağlık Bakanlığı'nın, doktorların bu ilaçları reçeteleme alışkanlıkları, hastaların klinik ihtiyaçları konularının düzenlenmesi ve firmanın kar marjını azaltma konusundaki isteksizliğini kendi kontrolünün dışında değerlendirip müdahil olmaması sebep gösterilip NHS'e yeterince değer katmadığı yönünde ağır eleştirilmiştir. (Spoors, 2012) (Piatkiewicz, Traulsen, & Holm-Larsen, 2018). 2007 yılında bir kanser tedavisi ilacı olan bortezomib, yüksek doz deksametazon ile karşılaştırıldığı, kemik iliği nakline uygun olmayan multipl miyelom hastaları üzerinde klinik etkililiğinin test edildiği randomize kontrollü bir çalışma başlatılmıştır. Üretici en fazla 4 kür tedaviden sonra M protein serumunun hala yüzde 50'den daha az azalan hastaların tüm bortezomib maliyetlerini yüklenmiştir (NICE, 2007). Bortezomib NICE tarafından maliyet etkili bulunmuş ancak PAS'ın yürütümü sırasında bürokratik hantallık olduğu yönünde eleştiriler yükselmiştir (Spoors, 2012).

Carlson ve arkadaşları Birleşik Krallık'da 2000 ile 2016 yılları arasında ağırlıklı olarak onkoloji (% 46,2), romatoloji (% 23,1) ve nöroloji (% 12) alanında olmak üzere 52 MEA tespit etmişlerdir ve bunların 11 tanesi çalışmanın yayın tarihinde devam etmektedir. Tespit edilen bu anlaşmaların 21 tanesinin finansal anlaşma, 13 tanesinin CED, 12 tanesinin PLR ve 8 tanesinin CTC tipinde olduğunu belirtmişlerdir (Carlson, Chen, & Garrison, 2017).

İlaç sektörü ve Birleşik Krallık hükümetinin anlaşmasıyla, her beş yıllık dönem için NHS kapsamında sağlanan orijinal ilaçlara uygulanan İlaç Fiyat Düzenleme Planı'nda (PPRS)<sup>39</sup> PAS, 2009 yılında resmi olarak PPRS'in tamamlayıcı bir politikası olarak tanıtılmıştır. Buna göre PAS, NICE'in ilaca ilişkin değerlendirilmesinde, PPRS kapsamında firmaca teklif edilen ve referans ülkelere göre belirlenen fiyatı avantajlı kılan veya mevcut klinik verilerle alternatifine göre üstünlüğü tespit edilemeyen yenilikçi ilaçların piyasaya erişimini sağlamak adına başvurulur. PAS ilaç firmaları tarafından teklif edilmekte NICE'in uzman görüşünü alan Sağlık Bakanlığı ile firmanın uzlaşması sonucu uygulamaya konulmaktadır. PPRS'e göre PAS'a başvuru NICE'in ürüne ilişkin ilk onay değerlendirmesinin bir parçası olarak ya da NICE tarafından yayınlanmış olumsuz bir değerlendirme

39 Birinci basamak NHS sağlık hizmeti sunucularında ödenecek ilaçların fiyatı, beş yıllık dönem için katılım gönüllülük esasına dayanan, sektörün ve Birleşik Krallık hükümetinin İlaç Fiyat Düzenleme Planı (Pharmaceutical Price Regulation Scheme-PPRS) adı verilen anlaşması ile belirlenir. İkinci basamak NHS kuruluşlarında reçete edilen ilaçlarda ise Avrupa Birliği (AB) ile uyumlu ihale ve rekabet kanunları uygulanmaktadır (ABPI, 2014).

sonucunun sonrasında yapılabilir (NICE, 2009b) (NICE, 2009a). PAS çok çeşitli; basit ve daha karmaşık ödeme planları içerebilmektedir. NICE tarafından karmaşık ödeme planları önerilmediği sürece fiyat indirimi veya para iadesi gibi uygulamalar içeren basit ödeme planlarının tercih edilmesi tavsiye edilmiştir (PASLU, 2019)<sup>40</sup>. Karmaşık ödeme planları ise daha ziyade klinik çıktının değerlendirildiği örneğin hasta bazlı PBRSA, ücretsiz ilaç sağlanması veya doz sınırlaması gibi uygulamalardır (ABPI, 2014). Yukarıda değinilen beta interferon ve glatiramer asetat ilaçlarına ilişkin anlaşma bir CED'e, bortezomib ilacına ilişkin çalışma PLR türünde bir PBRSA'e örnek oluşturur. (Carlson, Sullivana, Garrison, Neumann, & Veenstra, 2010) (Brügger, 2014). Ferrario ve diğerleri (2013) PPRS dışında PAS olarak adlandırılmayan, ilaç firmaları ile yerel NHS'lerle MEA'lar da yapılabildiğinden de bahsetmişlerdir (örneğin 2011 yılında Devon NHS kuruluşunda akciğer tedavisinde kullanılan Erlotinib (Tarceva)) (Ferrario & Kanavos, 2013).

Birleşik Krallık'da klinik çıktılarının takip edildiği PAS'lar daha düşük bir ivme takip ederken, 2011'den sonra sadece yalın fiyat indiriminden oluşan finansal anlaşmaların sayısında ciddi bir artış görülmüştür. Bunun sebebi olarak Carlson ve diğerleri (2017) ilaçların PPRS kapsamında fiyatlarının referans fiyat sistemini kullanılarak belirlenmesi ve referans ülkelerin muhtemel gizli fiyat indirimlerini göstermiştir. (Carlson, Chen, & Garrison Jr., 2017). Piatkiewicz ve diğerleri (2018) PBRSA'dan finansal bazlı MEA'lara doğru kayışın sebebi olarak ağır yönetsel maliyetleri göstermiştir (Piatkiewicz, Traulsen, & Holm-Larsen, 2018). Ancak Mayıs 2010'da hükümetin değer bazlı fiyatlamayı öne çıkaran açıklamaları ve Kasım 2014'te "Yenilikçi İlaçlar ve MedTech Değerlendirmesi"<sup>41</sup> ile yenilikçi ilaca erişimi hızlandırmaya yönelik ortaya konulan niyetin değer bazlı anlaşmaların sayısına pozitif yönde etki edeceği düşünülmektedir (Parliamentary Office of Science & Technology, 2015)

### 5.3. İtalya

İtalya da MEA'ların erken örneklerinin görüldüğü ülkelerden biridir. İlk PBRSA Temmuz 2006'da uygulamaya konulmuştur. Birleşik Krallık'ta uygulana gelen Hasta Erişim Planlarına benzer yapıda, ancak veri sağlayıcıların üreticiler değil sağlık otoritelerinin olduğu (Garattini & Casadei, 2011), internet tabanlı bir kayıt sistemi aracılığı ile yürütülen, bütçe kontrolünü sağlamak ve daha çok da yenilikçi ilaçlara erişimi sağlamak amacıyla çok sayıda MEA yapılmaktadır.

Garattini ve diğerlerinin araştırmasına göre Temmuz 2006'dan Ekim 2012'ye kadar 25 ilaç için 29 tane MEA yapılmıştır. Bu anlaşmalar önce sadece

40 PASLU-Patient Access Schemes Liaison Unit

41 Innovative Medicines and MedTech Review

fiyat indirimini içeren, genellikle tedavinin başlamasından itibaren 2-3. ayda üreticinin para iadesi yapması şeklinde uygulanmaya başlanmıştır. Daha sonraları, 4 ila 12 hafta arasında (medyan 8 hafta) yapılan değerlendirmede tedaviye cevap vermeyen hastaların ilaçlarının ücretinin üretici tarafından ‘kısmen’ ya da ‘tümüyle’ iadesi şeklinde performansın takip edildiği anlaşma türleri doğmuştur (Garattini, Curto, & van de Vooren, 2015) (Garattini & Casadei, 2011). Cioni ve diğerlerinin yaptığı araştırmada, Ocak 2008-Haziran 2018 arasında 74 tane ilaç/endikasyon MEA kapsamında İtalyan Standart İzleme Kayıtları<sup>42</sup> sistemine alınmıştır. Bunların 50 tanesini (%68) performansa dayalı MEA’lar oluşturmaktadır (Cioni, Rova, & Urbinati, 2018).

İtalya İlaç Kurumu<sup>43</sup> (AIFA) anlaşmaları üreticilerle müzakere eden kuruluştur. İtalya’da sağlık sistemi bölgesel düzeyde yapılmış olsa da AIFA’nın kararları ulusal düzeyde bağlayıcıdır (Ferrario & Kanavos, 2013). Hastane hekimlerinin girdiği e-reçete formu, endikasyonlar ve doz yönüyle AIFA tarafından yürütülen web-tabanlı bir sistem tarafından değerlendirilip uygun görülürse hastane eczanesine ilacı sağlayabilmesi için onay verilir. Her hasta reçetesi tek tek bu otomatik yöntemle değerlendirilir. Doktor tedavi sürecinin ilerleyen safhalarında da sisteme klinik çıktılarla bilgi sağlamaya devam eder. Eğer hasta ilaca olumlu yanıt vermezse hastane eczanesi üreticiden ilacın ücretinin iadesini talep eder, üretici kabul eder veya konu tahkime taşınır (Garattini & Casadei, 2011).

İlaç kullanım uygunluğunu denetlemek için yapılan kayıtlarla birlikte, MEA anlaşmalarının da uygulanmasının sağlandığı SMRs kayıt sisteminde hastaların tedaviye uygunluğu, tedavinin süresi ve maliyeti, epimiyolojik bilgi ve yan etkilere ilişkin bilgi toplanır. Üç anlaşma türü (maliyet paylaşım, risk paylaşım ve sonuca göre ödeme) dışında bütçe kepleri ve fiyat-hacim anlaşmalarından da MEA kapsamında Ferrario ve Kanavos tarafından ayrıca bahsedilmiştir (Ferrario & Kanavos, 2013).

Cioni ve diğerleri AIFA’nın SMRs kayıtlarından yaptıkları incelemede, ATC-2 koduna göre yapılan sınıflamada, Ocak 2008-Haziran 2018 aralığında kaydedilen 74 ilacın % 77’sini antineoplastik ajanların -kanser tedavisi ilaçları- oluşturduğu, antiviral ilaçlar ve oftalmolojik ilaçların % 7’şer paya sahip olduğu, kalan %9’un da diğer ilaç sınıflarına ait olduğu bilgisine ulaşılmıştır. Kayıt altına alınan ilaç sayısının da 2014 yılından beri ciddi bir azalış trendi izlediğini gözlemlemişlerdir ve bu negatif trendi veriye ulaşma, kullanma, klinik çıktıları tespit edebilme ve ölçmedeki zorluklardan kaynaklandığı yorumunu yapmışlardır (Cioni, Rova, & Urbinati, 2018).

42 The Italian Standard Monitoring Registeries (SMRs)

43 Agenzia Italiana del farmaco

#### 5.4. Fransa

Fransa'da genel uygulamanın aksine tıbbi cihaz ve ilaçlar için MEA henüz piyasaya erişimi olmayan ürünler için yapılmaktadır. Fransa uzun yıllardır hem ilaç hem de diğer teknolojiler için MEA'lara aşına olsa da nicel anlamda çok yol kat edilememiştir. İlaçlar için daha ziyade finansal bazlı anlaşmalar yapılmış ve tıbbi cihazlar için sınırlı sayıda CED yapılmıştır. Fransa'da CED ilk kez 2003'te ilaçlar için Geçici Ruhsat<sup>44</sup>, 2009'da tıbbi cihazlar için Ulusal İnovasyon Fonlama (FI)<sup>45</sup> Programı ile uygulanmıştır (Martelli, van den Brink, & Borget, 2016). FI tıbbi cihazlar dışında yenilikçi tanı ve tedavi işlemleri için de uygulanmaktadır (Carbonneil, 2017).

Yüksek Sağlık Otoritesi'nin (HAS)<sup>46</sup> altında sağlık teknolojilerinin ve tıbbi cihazların hastalık sigortası kapsamına alınması açısından değerlendirilmesinden sorumlu komitesi CNEDIMTS<sup>47</sup>, her yıl yapılan başvuruların yarısından fazlasını yeterli veri olmaması sebebiyle reddetmektedir. Uygulama ilk başladığında tıbbi cihaz üreticileri direkt olarak CED Planı'na başvurma imkânına sahip değildi ve bu kapsamda değerlendirilecek teknolojiler CNEDIMTS tarafından belirlenirdi. CNEDIMTS'in uzman görüşünün ardından Sağlık Bakanlığı nihai kararı verir ve klinik çalışmanın koşullarını (örneğin hasta sayısı, endikasyonlar, fonlama süresi ve katılacak hastaneler vs.) belirlerdi. Bu haliyle hiç CED uygulanmamıştır (Martelli, van den Brink, & Borget, 2016).

FI'nın uygulanmaya başlandığı 2009 yılından 2015 yılına kadar ancak iki tıbbi cihaz bu program kapsamında değerlendirilmiştir; prostat kanserini tedavi etmeyi amaçlayan yüksek yoğunluklu ultrason teknolojisi ve ileri retinitis pigmentosa hastalarını tedavi etmeyi hedefleyen Argus II retinal protez sistemi. Martelli ve diğerlerinin (2016) görüşüne göre bu durum CNEDIMTS'in az sayıda cihazı önermesi sebebiyle değil belki de Sağlık Bakanlığı'nın politik isteksizliğinden kaynaklanmaktaydı (Martelli, van den Brink, & Borget, 2016). Fransız Sağlık Bakanlığı'nın bu konuya ilişkin açıklamasında CNEDIMTS tarafından önerilip sonuç alınamayan iki tıbbi cihaz (Medtronic firmasına ait Paradigm Veo insülün pompası ve Sirtex firmasına ait SIR-Sphere mikrosfer) için araştırma metodolojisine uyumda zorluk yaşanması ve ekonomik sebepler nedeniyle firmaların programı yarıda bıraktığı belirtilmiştir. Geri çevrilen 'torakoskopi yardımıyla özafagus rezeksiyonu' ve 'laparoskopik sağ hepatektomi' işlemleri için ise işlemlerin yenilikçi kabul edilemeyecek kadar eski ve belirsizliğin klinik çıktıdan (güvenirlilik, etkililik,

44 The Temporary Authorization for Use

45 Forfait Innovation

46 Haute Autorité de Santé

47 Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

etkinlik) ziyade klinik uygulama koşullarından kaynaklandığı için reddedildiği belirtilmiştir. Son olarak geri çevrilen Tigenix firmasına ait kısaca diz kırıkta defektleri tedavisinde etkili ChondroCelect tıbbi cihaz ve işlem kompleksinden oluşan multi teknolojik çözüm CNEDIMTS'in firmayı tüm kompleks tedavi için değil sadece ilişkili işlem için FI'ye yetkili kılması sebebiyle sonlandırıldığı açıklanmıştır (Carbonneil, 2017).

2015 yılında bu konuda yapılan bazı yenilikler, yakın zamana kadar yenilikçi ürünlere kapalı gibi görünen Fransız pazarından değişikliklerin olacağına işaret etmektedir. Bu bağlamda artık cihaz üreticileri bağımsız olarak veya bir hastane ile işbirliği halinde FI programına başvurabilmektedir (Martelli, van den Brink, & Borget, 2016). Sürecin şeffaflığını artırmaya yönelik de önemli adımlar atılmıştır. Buna göre klinik veya ekonomik çalışmaya konu teknolojilerin seçilme kriterleri netleştirilmiştir. Bir sağlık ürün veya işlem aşağıdaki dört koşul aynı anda karşılanması durumunda yenilikçi kabul edilir:

- 1° Ürün veya işlem alternatifi ile yine aynı endikasyonlar için kullanılan basit bir teknik değiştirilmesinden daha önemli bir özellik sunar.
- 2° Mevcut klinik veya sağlık ekonomisi verileri geri ödemeye alınması için yeterli değildir ve pazara erişimi henüz gerçekleştirmemiştir.
- 3° Kullanıcılar ve hastalar için riskleri belirtebilecek düzeyde klinik çalışmada test edilmiştir.
- 4° Başvuru aşamasında mevcut klinik ve sağlık ekonomisi çalışmaları;
  - a) Alternatifi tarafından karşılanmayan ya da yeterince karşılanamayan tıbbi ihtiyaçlara cevap veren tedavi edici, tanımlayıcı veya prognostik klinik etki yarattığını,
  - b) Ürün veya işlem en az referans gösterdiği sağlık teknolojisi veya işlem kadar yararlı bulunduğu sağlık harcamalarını azalttığı, bütçe etkisi veya maliyet-etkililik anlamında kazançlı bulunacağını

kanıtlama amaçlarını taşır. (Le Service Public de la Diffusion du Droit, 2015).

Bu kıstasların karşılanıp karşılanmadığına ilişkin değerlendirmesini HAS 45 gün içinde yapar. Takip eden 30 gün içinde de HAS klinik çalışma protokolünün uygunluğunu, Sosyal Güvenlik ve Sağlık Bakanlıkları da öngörülen çalışma bütçesinin amacını gerçekleştirmek için uygun tasarlandığını değerlendirmek zorundadır (Le Service Public de la Diffusion du Droit, 2015). Çalışmaları Fransız Ulusal Sağlık Sigortası Kurumu finanse eder ve daha önemlisi çalışmada istenilen

sonuçlara ulaşılmaya bile firma maliyete katılmaz. Tıbbi cihaz firmalarının % 94'ünün KOBİ'lerden oluştuğu Fransa'da araştırma ve geliştirmeyi desteklemek için FI umut verici görünmektedir (Martelli, van den Brink, & Borget, 2016).

Fransa'da üreticilerle ilaç konulu çerçeve MEA imzalamaya yetkili kuruluş; HAS'ın Sağlık Ürünleri Fiyatlandırma Komitesi, CEPS<sup>48</sup>'tir. Fransa'da daha ziyade ilaçların sağlık harcamalarına etkisini kontrol altına almak için finansal bazlı MEA yapılmaktadır. Fiyat-hacim anlaşmaları en sık görülen MEA türü olup, piyasaya giren her yenilikçi ilacın fiyatı ile fiyat-hacim anlaşması imzalanması olasılığı arasında aynı yönlü ilişki tespit edilmiştir. Fiyat-hacim anlaşmaları yıllık bazda takip edilirken, uygulamada bir de günlük dozaj aralığı ile takip edilen 'günlük tedavi maliyeti' anlaşmaları, CED'ler ve ilacın alternatifine göre ortaya koyduğu klinik etki değerlendirmesinde mevcut veriyle ASMR<sup>49</sup> V-Hiç klinik üstünlük olmaması durumu-na karar verilmesi halinde ise CTC görülmektedir. Satış ve hacim verileri hem üreticilerden toplanmakta hem de ticari kaynaklarla çapraz kontrol edilmektedir, 'günlük tedavi maliyetleri' anlaşmaları için gerekli günlük dozaj takibi de hastalık sigortası aracılığıyla yapılmaktadır (Ferrario & Kanavos, 2013).

## SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Kontrollü giriş anlaşmalarının kavramsal olduğu kadar uygulama örneklerinde de deneyimlendiği gibi avantajları ve dezavantajları vardır. Avantajlarını değerlendirecek olursak birincisi, bu tip anlaşmaların belirli şartlar altında piyasaya arz sonrası belirsizliğin üstesinden gelmeye ve hastaların yenilikçi tedavilere erişimini kolaylaştırmaya yardımcı olduğunu kanıtlar desteklemektedir. İkincisi, üreticiler açısından fiyat ve gelecek finansal beklentiler konusunda öngörülebilirlik yaratarak yenilikçiliği teşvik ettiği iddia edilmektedir. Üçüncüsü, önemli düzede belirsizliklerle karakterize olan yeni ve genellikle pahalı teknolojiler için, farklı ihtiyaçları (bütçe etkisi, klinik kanıtlardaki zayıflıklar, vb.) karşılayacak birçok farklı anlaşma olanağı sunarak esneklik sağlamaktadır. Dördüncüsü, teknolojinin laboratuvar ortamındaki klinik çalışmalarına kıyasla, teknolojinin gerçek hayatta farklı hasta alt gruplarında etkinliği hakkında bilgi toplamak, tedavi kılavuzlarını güncellemek, belirsizliği azaltmak ve nihai geri ödeme kararına ulaşmak açısından üstünlük sağlar. Beşincisi, saf finansal anlaşmalarda teknolojinin resmi fiyatından indirimler alınmasıyla teknolojinin maliyet etkililiğini geliştirme kapasitesi artırılırken, PBRSA'da tedaviye cevap vermeme durumunda ödenen tutarın iadesi anlaşması aracılığıyla teknolojinin maliyet etkililiğine katkı sağlanır. Altıncısı, bu tip anlaşmaların tüm paydaşlara doğrudan pozitif etkileri olma olasılığı bulunmaktadır. Geri ödeyici perspektifinden, anlaşmanın konusuna bağlı olarak, bütçe etkisinin daha iyi kontrol

48 Comité Economique Des Produits De Santé

49 Amélioration du Service Médical Rendu



edilmesi, düşük kalitedeki teknolojilere yapılan harcamaların engellenmesi, maliyet etkililikte gelişmeler sağlanması, teknolojinin etkinliğinin olası yetersizliğine ilişkin ek maliyet riskinin üretici ile paylaşılması ve tedaviye erişimde gelişmeler sağlanması gibi olası faydaları bulunmaktadır. Hastalar cephesinden maliyet etkililik açısından reddedilmeye eğilimli tedavilere erişimde gelişme ve son olarak üreticiler açısından ürünlerinin eksiksiz ve amacına uygun şekilde kullanılması, yalnızca fiyat konusunda rekabet etmek yerine ürünlerin daha yüksek kalite veya üstünlüğünü gösterme yeteneği, ödeyici otoriteler tarafından reddedilebilir teknolojilerin geri ödemeye alınmasının sağlanması, sonuçlardaki iyileşmeden kaynaklanan maliyet tasarrufundan pay sahibi olabilme gibi olası faydaları bulunmaktadır (Kanavos , Ferrario, Tafuri, & Siviero, 2017) (Duke-Margolis Center for Health Policy Conference Center, 2017).

MEA'ların sıralanan avantajlarıyla birlikte, pratikte yürütölmelerine dair bir dizi kaygı ve kısıtlar da mevcuttur. Birincisi teorik olarak iddia edilen yararlarla ilişkin hala az sayıda kanıt bulunmaktadır. Katlanılan izleme, işlem ve idare maliyetleri gibi zorlukların sonuç çıktıları üzerindeki etkisi konusunda çalışmalar sınırlıdır. İkinci bir endişe, ölkelerarası öğrenmeyi ve hastaların anlaşmalara ilişkin süreçleri öğrenmelerini önemli ölçüde sınırlandıran, uygulanan anlaşmaların şeffaflığının olmamasına ilişkindir. Üçüncüsü anlaşmaların uluslararası arenada algılanması ve dolayısıyla düzenlenmesinde değişiklikler olmasıyla ilgilidir. Dördüncüsü PBRSA her ne kadar teknolojiye ilişkin veri toplanmasını ve bu doğrultuda yeniden değerlendirilmesini ve kararların revize edilmesini içerse de çok az ölkenin bu olanaktan faydalandığı ve bu konuda süreksizlik olduğu görölmektedir. Beşincisi bahsedilen kaygıların farklı paydaşlar üzerinde farklı etkileri bulunmaktadır. Ödeyiciler için, söz konusu anlaşmalar aracılığıyla yeni bir teknolojinin hastalar için erişimini sağlamak için pazarlık zamanının belirlenmesi, hastanın tedaviye yanıtının izlenmesi, veri toplama, kayıtların geliştirilmesi gibi bir dizi ek çaba getirmektedir. Çok taraflı anlaşmaları yönetmenin karmaşıklığı ve maliyeti vardır. Hastaların genel olarak anlaşmalar hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıkları görölmektedir. Anlaşma süresince kullanılan teknolojinin beklenen faydayı göstermemesi riski vardır. Anlaşma sonunda tedavinin kesilmesi olasılığı vardır. Kişisel verilerin korunmasıyla ilgili sorunlar oluşabilir. Üreticiler için de ek yükümlölükler doğmaktadır; tedaviye cevap vermeyenler için geri ödeme iadesi, fiyat indirimleri, ek verilerin toplanması gibi (Gonçalves, Santos, Silva, & Sousa, 2018) (Kanavos , Ferrario, Tafuri, & Siviero, 2017) (Klemp, Frønsdal, & Facey, 2011).

Tüm bu değerlendirmeler ışığında; MEA'ların uygulama sonuçlarını içeren yeterli, kamuya açık, şeffaf değerlendirme ve raporlar sınırlı sayıda olduğu için, bu anlaşmaların gerçek hayatta uygulanabilirliği ve başarıları konusunda



literatürde çoğunlukla tutarlı olmayan veriler olduğunu söylenebiliriz. Bununla birlikte MEA'ların özellikle de PBRSA'nın dezavantajları ve avantajları bir arada değerlendirildiğinde, söz konusu anlaşmaların yenilikçi sağlık teknolojilerinin hastalara erişimini hızlandırdığı ve belirsizliği giderme yönünde olumlu etkileri olduğu literatür taramasından elde edilen öncelikli sonuçlardan biridir. Çalışmamızda ülke uygulamaları kısmında da değinildiği gibi, birçok ülkenin önümüzdeki yıllarda da bu tarz anlaşmaları alternatif bir geri ödeme aracı olarak kullanılmaya devam edeceği açıktır. Ancak MEA'ları yönetmenin birçok zorluğu içinde barındırdığı da başka bir gerçektir. İyi tasarlanmış bir veri tabanı, veri tabanı üzerinden sağlık sonuçlarının izlenmesi ve raporlanması, ek veri toplama kaynaklarının seferber edilmesi gibi sorumlulukların yerine getirilmesi ve yönetilmesinin getireceği ek maliyet ve bürokratik yük en fazla değinilen güçlüklerdendir. Oldukça tartışmalı konulardan bir diğeri ise geri ödeyicilerin bir sağlık teknolojisini geri ödeme kapsamına aldıktan sonra, değerlendirmelerin ardından geri ödeme kapsamından çıkarma kararının en baştan teknolojiyi kapsama almama kararından daha zor olduğudur (Wetering, Exel, & Brouwer, 2017). Bu açıdan bakıldığında geri ödeyici için, belirsizliğin olduğu durumda doğrudan geri ödeme talebini reddetmek veya teknolojiyi çok dar kullanım endikasyonlarında geri ödeme kapsamına almak daha az riskli görülmektedir ve dolayısıyla üretici açısından MEA'lar daha ilgi çekici olabilir (Garrison Jr., ve diğerleri, 2013).

Sağlık sistemi hiyerarşisinin birçok farklı basamağında yer alan karar otoriteleri; yenilikçiliğin teşviki ile verimlilik arasında denge sağlama, sağlığın finansmanı için toplanan vergi/primlerin adaletli bir şekilde sağlık sistemine geri dönmesi, fayda sağlayacak sağlık teknolojilerine hastaların erişimini sağlama, sağlık hizmet sunumunun verimliliği ve fiyatlandırmada şeffaflık sağlama gibi birçok alanda yoğun çaba sarf etmektedir. Bu doğrultuda kullanılan birçok araca ek olarak MEA'lar da bir araç olarak kullanılabilir. Ancak uygulamada, süreçleri iyi tasarlanmamış dolayısıyla ölü doğmuş bir çok başarısız uygulama örneği olduğu kabul edildiğinde MEA'ların özellikle de PBRSA'nın sağlık sisteminde alternatif bir geri ödeme modeli olarak entegre edilmeye karar verildiğinde, verimliliği artıracak bazı hususların göz önünde bulundurulması gerektiği kanısındayız. Drummond, bazı koşulların varlığı durumunda PBRSA'nın gerçekleşme olasılığının daha yüksek olduğunu söylemektedir: (1) teknolojinin klinik ve/veya ekonomik faydası hakkında belirsizlik olduğu durumda ve bu faydaların ölçülebilir parametreleri mevcut olduğunda, (2) anlaşmanın zaman çizelgesi makul olduğunda; (3) araştırmanın maliyeti uygun ve uygulaması kolay olduğunda; ve (4) optimum fiyatlandırma ve geri ödeme kararı konusunda netlik elde edilebilir olduğu durumda (Drummond, 2015). Brügger de; MEA'ların hangi durumlarda yapılacağını net hukuki süreçlere ve yetkilere bağlandığında, anlaşma süresi içinde yürütülen araştırmaların bulgu ve

sonuçları doğrudan geri ödeme kararı ile ilişkilendirildiğinde, araştırma bilimsel bir temelde yürütüldüğünde, paydaşlar arasında işbirliği ve diyalog güçlü olduğunda başarı olasılığının daha yüksek olduğunu öne sürmektedir (Brügger, 2014).

## KAYNAKÇA

ABPI-the Association of the British Pharmaceutical Industry. (2014). Essential Medicines and Health Products Information Portal. (World Health Organization, Dü.) Ocak 20, 2019 tarihinde Understanding the 2014 Pharmaceutical Price Regulation Scheme: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23395en/> adresinden alındı

Brügger, U. (2014). A review of Coverage with Evidence Development (CED) in different countries: What works and what doesn't. Manchester. Nisan 10, 2019 tarihinde [https://htai.org/wp-content/uploads/2018/02/CED\\_Report\\_Bruegger\\_Final\\_Version.pdf](https://htai.org/wp-content/uploads/2018/02/CED_Report_Bruegger_Final_Version.pdf) adresinden alındı

Carbonneil, C. (2017). Correspondence:New French Coverage with Evidence Development for Innovative Medical Devices: Improvements and Unresolved Issues. Value in Health, 20, s. 178-179. Nisan 08, 2019 tarihinde alındı

Carlson, J. J., Chen, S., & Garrison Jr., L. P. (2017, Temmuz 10). Performance-Based Risk-Sharing Arrangements: An Updated International Review. Pharmacoeconomics, s. 1063-1072.

Carlson, J. J., Sullivana, S. D., Garrison, L. P., Neumann, P. J., & Veenstra, D. L. (2010). Linking payment to health outcomes: A taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. Health Policy, 12-25.

Centers for Medicare & Medicaid. (2005, Temmuz 12). Fact Sheet: CMS Responds to Stakeholder Feedback Regarding Coverage with Evidence Development. Mart 04, 2019 tarihinde Coverage with Evidence Development: <https://www.cms.gov/Medicare/Coverage/Coverage-with-Evidence-Development/Downloads/guidfactsheet.pdf> adresinden alındı

Centers for Medicare & Medicaid Services. (2014, Kasım 20). Guidance for the Public, Industry, and CMS Staff: Coverage with Evidence Development. Nisan 02, 2019 tarihinde Coverage with Evidence Development: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/medicare-coverage-document-details.aspx?MCDId=27> adresinden alındı

Centers for Medicare & Medicaid Services. Coverage with Evidence Development. Şubat 22, 2019 tarihinde <https://www.cms.gov/medicare/coverage/coverage-with-evidence-development/> adresinden alındı

CMS, Coverage and Analysis Group. (2006, Temmuz 12). National Coverage Determinations with Data Collection as a Condition of Coverage: Coverage with Evidence Development. Şubat 15, 2019 tarihinde National Coverage Determinations with Data Collection as a Condition of Coverage: Coverage with Evidence Development: <https://www.cms.gov/medicare/coverage/determinationprocess/downloads/ced.pdf> adresinden alındı

Department of Health. (2002, Şubat 04). Health Service Circular HSC2002/004. Ocak 05, 2019 tarihinde Cost effective Provision of Disease Modifying Therapies for people With Multiple Sclerosis: [https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20120514191805/http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_4012214.pdf](https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20120514191805/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4012214.pdf) adresinden alındı

Drummond, M. (2015). When do performance-based risk-sharing arrangements make sense? *Eur J Health Econ*(16), 569–571.

Duke Margolis Center for Health Policy. (2017). Developing a Path to Value-Based Payment for medical Products. Background Paper, Washington DC. Aralık 18, 2018 tarihinde [https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/atoms/files/value\\_based\\_payment\\_background\\_paper\\_-\\_october\\_2017\\_final.pdf](https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/atoms/files/value_based_payment_background_paper_-_october_2017_final.pdf) adresinden alındı

Garrison Jr., L. P., Towse, A., Briggs, A., de Pouvourville, G., Grueger, J., Mohr, P. E., . . . Sleeper, M. (2013). Performance-Based Risk Sharing Arrangements-Good Practices for design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force. *Value in Health*(16), s. 703-719. ISPOR TASK FORCE REPORTS. adresinden alındı

Gonçalves, F. R., Santos, S., Silva, C., & Sousa, G. (2018). Risk-sharing agreements, present and future. *ecancermedicalsecience*(12), 823.

Hutton, J., Trueman, P., & Henshall, C. (2007). Coverage with evidence development: an examination of conceptual and policy issues. *Int J Technol Assess Health Care*(23), 425–432.

Hutton, J., Trueman, P., & Henshall, C. (2007). Coverage with Evidence Development: An examination of conceptual and policy issues. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, s. 425–435.

Kanavos , P., Ferrario, A., Tafuri, G., & Siviero, P. (2017). Managing Risk and Uncertainty in Health Technology Introduction: The Role of Managed Entry Agreements. *Global Policy*, 8(2), 84-92.

Klemp, M., Frønsdal, K. B., & Facey, K. (2011). What principles should govern the use of managed entry agreements? *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 27(1), 77–83.

Le Service Public de la Diffusion du Droit. (2015, 2 16). Décret n° 2015-179 du 16 février 2015 fixant les procédures applicables au titre de la prise en charge prévue à l'article L. 165-1-1 du code de la sécurité sociale. DÉCRET n°2015-179 du 16 février 2015 : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030252103&categorieLien=id> adresinden alındı

Martelli, N., van den Brink, H., & Borget, I. (2016). New French Coverage with Evidence Development for Innovative Medical DEvices: Improvements and Unresolved Issues. *Value in Health*, 19, s. 17-19. Nisan 08, 2019 tarihinde [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(15\)05079-2/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(15)05079-2/pdf) adresinden alındı

Mohr, P. E., & Tunis, S. R. (2010). Access with Evidence Development The US Experience. *Pharmacoeconomics*. 28 (2), s. 153-162. Maryland: Center for Medical Technology Policy. Mart 26, 2019 tarihinde alındı

NICE. (2007, Ekim 23). Technology Appraisal Guidance. Şubat 05, 2019 tarihinde Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta129/resources/bortezomib-monotherapy-for-relapsed-multiple-myeloma-pdf-82598141743045> adresinden alındı

NICE. (2009a, Ekim). Guide to the Multiple Technology Appraisal. Mart 01, 2019 tarihinde Guide to the Multiple Technology Appraisal: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Guide-to-the-multiple-technology-appraisal-process.pdf> adresinden alındı

NICE. (2009b, Ekim). Guideline to the Single Technology Appraisal Process. Mart 01, 2019 tarihinde Guideline to the Single Technology Appraisal Process: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Guide-to-the-single-technology-appraisal-process.pdf> adresinden alındı

NICE. (2019, Aralık 6). Patient Access Schemes Liaison Unit. NICE: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/patient-access-schemes-liaison-unit> adresinden alındı

Patient Access Schemes Liaison Unit (PASLU). (2019, Ocak). Patient Access Scheme Proposal Template (Complex Scheme). Patient access schemes liaison unit. Londra, Birleşik Krallık. Şubat 01, 2019 tarihinde <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/patient-access-schemes-liaison-unit> adresinden alındı

Piatkiewicz, T.J., Traulsen, J. M., & Holm-Larsen, T. (2018). Risk-Sharing Agreements in the EU: A Systematic Review of Major Trends. *PharmacoEconomics*(2), 109-123. doi:<https://doi.org/10.1007/s41669-017-0044-1>

Spoors, J. (2012, Temmuz 16). Patient Access Scheme in the New NHS. *British Journal of Halthcare Management*, Vol 8(No 8), 412-418.

Tunis, S. R., & Pearson, S. D. (2006, Eylül/Ekim). Coverage Options For Promising Technologies: Medicare's 'Coverage With Evidence Development'. 25, 5. doi:10.1377/hltaff.25.5.1218

Walker, S., Sculpher, M., Claxton, K., & Palmer, S. (2012). Coverage with Evidence Development, Only in Research, Risk Sharing, or Patient Access Scheme? A Framework for Coverage Decisions. *VALUE IN HEALTH*, 15, 570 – 579.

Wetering,, E., Exel, J., & Brouwer, W. (2017). The Challenge of Conditional Reimbursement: Stopping Reimbursement Can Be More Difficult Than Not Starting in the First Place! *VALUE IN HEALTH*(20), 118-125.