

第1章

药品管理准入协议的介绍

1.1 背景

近年来，具有突破性治疗潜力的昂贵创新疗法（expensive therapies, ETs）的研发上市，填补了临床未被满足的巨大需求，但同时也给医保支付方和制药企业带来了极大的挑战^[1-2]。对医保支付方的挑战，不仅是因为创新疗法本身对医保基金的影响甚大，而且也受制于创新疗法的获批通常是基于临床证据不充分的事实^[3]。其实，国家药品监管机构和医保支付方在对于新药的评估上存在着显著的监管差异。因此，一款创新疗法获得国家药品监管机构批准上市，并不意味着其一定能被纳入国家医保药品报销目录。具体来讲，药监部门关注的是创新疗法临床价值获益/风险比（benefit-risk ratio）评估是“有利”还是“不利”（positive or negative），而不太关注创新疗法的成本以及其对医疗体系产生的经济影响；而医保支付方则需要掌握其相对于标准疗法或常规疗法的额外临床获益大小，并且需要从临床管理难易程度、创新疗法对医疗体系的影响，以及在某些国家采用创新疗法的相关成本等角度进行综合考量。因此，针对创新疗法相比现有疗法的增量获益，医保支付方需要准确评估并认可后，才能评价医保对创新疗法的支付意愿。如果创新疗法在临床获益或者最终成本方面存在很大的不确定性，医保支付方将因为关键评估信息不充分而无法做出合理的报销决策，可能会拒绝将创新疗法纳入报销或要求药品大幅度价格折扣。

此外，由于可能出现的患者和社群组织不满^[4]，如医保部门对某款创新药品做出拒绝纳入医保报销的决策，在今天将面临更大阻力，尤其是面对那些缺乏医疗服务可及性，残疾或患有危及生命安全的疾病，同时对新

疗法抱有极大救治希望的患者弱势群体。更进一步说明，当创新疗法被医保部门拒绝报销时，意味着企业将难以确保其投入大量资金的前期研发产品获得市场准入。这反过来可能会进一步抑制企业未来在那些存在巨大未被满足的治疗领域的研发投入。

尤其在欧洲，已有案例表明部分高收入国家因创新疗法价格过高而被医保拒付。例如，21世纪初，意大利曾对是否将阿尔茨海默病药物纳入社会保险药品报销范围迟疑不决；英国国家医疗服务体系（National Health Service, NHS）曾拒绝报销多个治疗多发性硬化症（multiple sclerosis, MS）药物和癌症的药物^[5-8]。为了加快患者对创新疗法可及性，同时有效管理新技术带来的基金压力，国家医保支付方与制药企业开始积极探索不同于传统医保报销的替代方案。即所谓的“药品管理准入协议（managed entry agreements, MEAs）”是指医保支付方与制药企业之间达成的协议，主要目标是解决医保为高价格的创新疗法，特别是临床证据不充分情况下的定价报销问题^[9-11]。目前，一大批高收入国家已逐步运用MEAs，例如意大利^[12-13]、英国^[8]、法国^[14]、澳大利亚、新西兰^[15]及比利时。同时，部分中高收入国家，如波兰和匈牙利^[16]也开展了相应的工作。

意大利于2000年启动的CRONOS项目是欧洲最早开展的MEAs案例之一^[17]。意大利国家药品管理局（Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA）开发了首个基于药品疗效的支付协议项目，根据疗效证据来决定是否对阿尔茨海默病（alzheimer's disease, AD）治疗中的乙酰胆碱酯酶抑制剂（acetylcholinesterase inhibitors, ChEI）进行报销^[18]。此类药物之所以引起了AIFA的关注（scrutiny），是因为AIFA认为有相当数量的老年患者将使用此药物进行慢性治疗，但可能最终仅有一部分患者可从治疗中获益。总的来说，开展CRONOS项目背后的逻辑是只有评估ChEI在真实世界临床实践中的有效性，并基于其长期疗效结果，才能做出医保报销决策^[19]。因此，CRONOS项目的设想是先通过收集和分析AD患者的队列研究数据，再确定ChEI的临床疗效结果。这种有条件报销的方法也被称为基于证据进展的报销（coverage with evidence development, CED）。

同时，该项目还规定，国家医保只为接受4个月治疗后有效果的患者买单，而对无疗效的患者，则由企业承担药物费用^[20-21]。此外，该项目定期通过AIFA设立的专项登记系统采集患者的个体疗效数据。2004年，AIFA得出结论，CRONOS项目提供的证据完全能够支持国家医保全额支付这些药物的决定，但对患者诊断和后续治疗所需时间加以医保报销的限制，并要求报销药品的处方权仅限于专科医生^[18]。随后，ChEI被正式纳入国家医保药品报销目录，此项MEA协议也就随之终止。

与意大利的MEAs经验相反，英国针对MS治疗药物的MEAs协议无论是从提高患者对创新疗法的可及性、节省医保基金，还是从鼓励新证据的生成和收集上，均被证明是相当不成功的。较早时期，英国的卫生技术评估（health technology assessment, HTA）机构——国家卫生与临床优化研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE），对MS治疗药物评估后得出结论， β 干扰素（ β -interferons）/醋酸格拉替雷（glatiramer）的增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）过高，不具有经济性，英国政府难以直接为其报销^[22]。因此，英国NHS在2002年与四家MS药物制药企业达成MEAs协议。根据该协议，NHS基于双方谈判的结果，以溢价（premium price）支付该药物，但同时规定，如果签约协议的药物出现不利或不乐观的有效性证据结果，NHS将相应下调其医保支付价格^[23]。此外，该MEAs协议还设定要对10 000名患者开展超过10年的跟踪随访，以评估临床试验疗效数据是否与临床实践中观察到的数据一致^[24]。此协议相当于一个典型的CED方案[译者注：基于临床试验数据先定价报销，再根据真实世界数据进行佐证]。然而，由于协议设计的缺陷和项目管理的问题，在该项目运作的前7年中，此协议没有对药品开展任何定期价格审核（price review）^[22]工作。此外，使用该药物的患者人数也非常有限。2007年数据表明英国只有11.5%的MS患者接受其治疗，而西欧国家占比为35%，美国占比为50%。虽然，MS项目是一个医保报销模式的尝试，但在后面几年里，英国政府和NICE签署了几十个不同的MEAs，其中更多的是基于财务风险的MEAs协议^[25-26]。

以上早期案例表明，医保支付方愿意采用MEAs是以管理创新疗法的

临床疗效不确定性为出发点，企业愿意采用MEAs则是为了避免新药大幅降价纳入医保报销 [译者注：以对外标价（list price）为基础进行降价]。事实上，以上意大利和英国的MEAs实际案例表明，与直接降价相比，通过MEAs签约的协议价格，国家医保均对新药先以溢价纳入报销。另外，企业希望维持新药高价以协议方式纳入医保的背后动机是受国际外部参考价（external reference prices, ERPs）机制的影响。ERPs是不少国家医保进行新药评估和定价的一个重要参考依据 [译者注：一个国家新药的定价也同时参考与经济水平相当的某些新药价格]。换句话说，如果一个国家的新药被纳入医保报销后出现大幅降价，将可能会对其他国家产生负面溢出效应，并导致同一药品的国际价格不断走低。

此后，创新疗法通过MEAs以获得低于对外标价的实际协议净价格（real-life net prices）的做法在欧洲及世界各地被广泛运用。在美国也存在类似的情况，由于其不完整和碎片化的医疗保险体系——商业医疗保险与政府医疗保险（medicare）并存，药品在任何一家商业保险公司的对外标价的显著下降可能会被美国 and 海外市场的其他支付方所参考，从而产生连锁降价效应。因此，MEAs在欧美主流药品市场中已成为一个日益普遍的支持创新疗法的定价准入管理工具，被视为联结新技术价值与价格的纽带。然而，尽管一些MEAs期望通过真实世界数据来补充论证新药的有效性为药物临床试验数据提供进一步佐证，但是，它们在大多数情况下往往被用于解决医保可负担性和支付意愿问题，而非药物临床证据不确定性问题。由此可知，MEAs在多数情况下已逐步演变成为一种隐性的价格折扣，或间接降价的策略。

1.2 定义和概念

过去十年间，关于如何划分MEAs的类型，学界已提出诸多不同方法。同时，在现行MEAs术语被正式接受之前，研究者也先后提出了多个不同的术语。例如创新性合约（innovative contracting）、风险共担方案

(risk-sharing schemes, RSS)、市场准入协议 (market access agreements, MAS)、药品报销方案 (reimbursement schemes) 和患者准入计划 (patient access schemes, PAS) 等^[17, 27]。有趣的是,“风险共担”这一概念指医保支付方和企业共同承担创新疗法在真实世界使用可能出现比上市许可递交临床试验数据更差疗效结果所带来的风险^[28]。上述意大利CRONOS项目和英国MS项目中协议的签约均以此为原则,但就项目的实际运营情况而言,结果则是喜忧参半 (mixed results)。然而,国际实践表明大多数MEAs并没有发挥风险共担功能,即使MEAs最初目标是将药品临床不确定性作为限制医保支付范围为仅获得治疗成功的患者群体的要求,但在实践中,医保部门很少将真实世界与临床试验疗效数据进行对比,并基于结果对药品价格进行相应调整。因此,我们认为“风险共担”概念并没有在绝大部分已经实施MEAs协议中得到体现。

2011年,国际卫生技术评估大会 (Health Technology Assessment International, HTAi) 政策论坛提出了更为宽泛的MEAs术语,并被国际药物经济学会 (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) 推荐为首选分类标准^[9-10, 29]。根据这一宽泛的分类标准,MEAs主要分为三种类型:基于财务的协议 (finance-based agreements, FBAs),如保密折扣;基于疗效的协议 (performance-based agreements, PBAs),如按疗效付费 (payment-for-performance, P4P) 或CED;基于服务的协议 (service-based agreement, SBAs),如制药企业资助提供的患者支持和照护的解决方案^[17, 27, 30-32],近期,M. Dabbous等对其进行了描述和命名^[33]。关于每种类型MEAs的更多示例,将在另一章节中单独讨论。

1.3 全球概况

全球范围内,医保支付方采纳MEAs的主要原因是出于对基金预算影响的考虑,其次才是出于对新药临床实际疗效不确定性的考量。对制药企业而言,其目的更多的是通过MEAs以维持创新疗法上市时的较高标价

(list price)。在国际实践方面,意大利的MEAs经验最为悠久;法国、荷兰、瑞典和英国积累了一定经验;西班牙的MEAs经验更多是来自一些地区层面的实践。然而,加拿大和德国则避免应用MEAs。在美国,商业保险公司可以与制药企业自由签署各种FBAs(通常为价格折扣协议),偶尔也会涉及P4P协议。

在欧洲,意大利AIFA是开展MEAs成果最为斐然的政府机构,截至2018年其已与制药企业签署了100余项协议。然而,近期英国已经逐渐超越意大利并处于领先地位^[34]。意大利的MEAs中,患者个人折扣协议运用最多,其次是P4P协议、费用共担协议和费用封顶协议。其中,费用共担协议是由制药企业支付首次疗程费用,由国家医保承担后续疗程费用的协议。CED协议则仅限于新药早期准入方案^[8, 17]。

自2006年来,意大利AIFA已投入数百万欧元用于多种创新疗法的个体患者PBAs协议。他们通过医院专科医生填写在线处方表格的方法将患者纳入统一的患者登记系统;同时,系统会跟踪监测并监督医生的处方行为和治疗结果^[11]。原则上,疗效风险协议确保国家医疗体系仅能对治疗有效的患者支付费用,并确保专科医生仅向符合条件的患者开具处方。然而,意大利医保签约的MEAs只收回AIFA疗效协议险下所支付的药品总费用的5%左右的退款^[11-12]。出乎意料的是,相较于PBAs,简单的药品价格折扣方案才是医保基金节省的主要来源^[11-12, 16-18]。与之相比,2018年瑞典的一项回溯性研究发现,已签署的56项MEAs协议给国家医保带来的药费节约比例高达50%^[35]。作者得出结论,推动瑞典MEAs的主要因素是解决基金可负担性问题,而非管理临床不确定性问题。

截至2018年年底,英国已有超过184项MEAs仍在有效期内。其中,72%是简单价格折扣协议,17%是商业协议(commercial agreement)、基于健康产出的协议或二者结合。同时,大部分协议都集中于肿瘤领域。在英国,价格折扣主要是通过和制药企业谈判,从而达到可接受的ICER值,即每增加一个质量调整生命年(quality adjusted life year, QALY)的成本在2万~3万英镑之间,临终治疗(end-of-life treatment)的医保支付阈值上限则为5万英镑^[36]。2017年,在高度专业化技术(highly specialised technology, HST)

评估路径的支持下，英国NICE对于超罕见病药物（ultra-orphan drugs）准入设定了更高的ICER阈值，即每单位QALY的意愿支付阈值设为10万~30万英镑^[37]。

在法国，量价协议（price-volume agreement）是制药企业向国家医保支付的大部分退款的主要来源。根据所有MEAs协议条款，在制药企业向法国当局支付的10亿欧元企业退款中，41%是基于量价协议，仅有12%是基于疗效的协议^[38]。法国用于“孤儿病”指定药品（orphan designated products）的首选成本控制方案是药品销量封顶。因此，在法国，MEAs在绝大多数的实际实施中被用作控制成本的工具。

总体而言，法国和英国均采用MEAs以降低创新疗法的净成本，同时允许企业新药保持高标价。另外，意大利医保方似乎仅愿意为治疗有效的患者支付创新疗法费用。瑞典和荷兰的支付方则倾向于采用CED协议作为新证据收集方法以指导最终的医保报销决策。目前，越来越多的中欧和东欧国家医保支付方开始接受MEAs可能成为解决国家经济购买力不足的一项可行方案，并有意愿探讨如何通过此类协议以减轻创新疗法对医保基金压力。

美国医保支付环境具有高度分散的特点，每家商业保险公司都可能会与制药企业进行一对一的价格谈判，从而达成相对简单的对外保密价格折扣。美国基于疗效结果的MEAs的早期案例之一是1998年针对辛伐他汀的P4P协议。根据该计划，如果辛伐他汀不能有效降低患者的低密度脂蛋白（low-density lipoprotein, LDL）胆固醇水平，默克公司（Merck）将退还患者和保险公司所支付的药品费用^[39]。在美国，制药企业通常可以与多个商业保险公司签订同样的P4P协议^[40]。由于美国法律限制，美国政府医疗报销和医疗补助服务中心（Centers for Medicines & Medicaid Services, CMS）虽不能直接与制药企业进行药品谈判，但其在非药物如医疗技术上始终倾向采纳MEAs。

在法国、德国、瑞典和英国，MEAs对医生和医保方造成的行政负担，是医保方考量能否持续开展MEAs的一个关键因素。MEAs持续运营最为理想的结果是，所增加的行政管理成本能够从基于所获得真实世界数据，来改善未来医疗管理和提升临床研究获益中得以补偿。

1.4 从价格管理到费用管理的政策转变

目前，大家已普遍认识到：虽然MEAs可以降低创新疗法的净价格[译者注：实际交易价]，从而实现对临床疗效不确定性的管理，但此类方案却不一定能解决创新疗法对医保基金预算的影响。尤其是细胞和基因等创新疗法对医保基金影响更为重大。尽管这些产品的成本空前高昂，但它们具备治愈患者的潜力，并且可以通过单次或短期治疗而产生终身效益。然而，创新疗法的疗效仅限于潜在治愈结果得到证实的部分，还缺乏长期临床试验结果的佐证。因此，医保支付方为那些临床疗效结果需要延迟获得且疗效有待证明的药品，提前一次性支付高昂费用的做法表示担忧。^[41]所以，他们更愿意与制药企业签订与预期治疗结果相符合的长期分期付款计划（long-term instalment payment schedules）。一些专家提议，若一款创新疗法能够延长患者寿命或改善他们在接受治疗后的生存质量，则其支付方案理应反映出这些附加获益^[42]。例如，年金或分期付款方式允许医保支付方根据年度或其他可操作的时间表支付创新疗法的费用^[43-44]。但是，医保支付也可取决于某些标准，如患者疗效指标。在这种情况下，医保支付方应确保持续的现金流既能在合同期内分期分摊，又能在遵守公认的会计规则下记录药品采购与使用年份的前期高昂成本。值得注意的是，不同于大型医疗设备，药品本身被视为消耗品，因此其不能进行摊销或折旧。尽管如此，制药企业的收入仍在销售年份当期被核算入账，实际的现金流也在合同支付期内进行分期分摊。

此外，在单一付费方（single-payer）模式下的国家医疗保健体系中，一些政府开始通过设立药物专项基金为那些被证明具备良好疗效的创新疗法提供报销支付^[43]。类似的基金包括英国的癌症药物基金（Cancer Drug Fund, CDF）、苏格兰的“新药基金”（New Medicines Fund）和澳大利亚的高度专业化药物计划（Highly Specialized Drugs Program）。此外，在意大利，从制药企业募集的“5% AIFA基金”被用于资助罕见病创新疗法的治疗费

用。我们将在第6章进一步论述这些基金。制药企业本身受益于这些创新支付模式，因为企业可以在医保支付方购买药物时立即收回药品成本。

1.5 MEAs的未来发展方向

总体而言，加强药品成本控制是医保支付方采用MEAs的最主要目的，其次才是解决药品实际疗效的不确定性问题。制药企业则更多的是确保新药能够及时纳入医保报销，同时维持国际市场参考定价时可参照的高标价。然而，基于疗效结果的MEAs通常需要投入大量额外的资源 and 时间，这就必须权衡新药是否可以解决临床未满足需求或聚焦国家重大公共卫生问题。

然而，像基因治疗这类创新疗法应被纳入特殊考量，因为尽管其已在临床试验中展现出显著的健康效益，但其疗效能否长期维持尚未确定。原则上，基于疗效结果的MEAs（如CED）可以解决这类临床疗效不确定性的问题，但因为需要对患者进行数十年的跟踪随访，在实际操作中实用性不强。因此，针对创新疗法，分期付款正日益成为一种有希望的新选择。但是，分期付款并不能真正解决医保支付方所面临的实际挑战，即创新疗法对医保基金影响较大的这一客观事实。

参 考 文 献

- [1] Gronde TV, Uyl-de Groot CA, Pieters T. Addressing the Challenge of High-Priced Prescription Drugs in the Era of Precision Medicine: A Systematic Review of Drug Life Cycles, Therapeutic Drug Markets and Regulatory Frameworks. *PLoS One* 2017; 12 (8): e0182613.
- [2] Butcher A. Understanding Today's Drug Pricing Environment. *Eur. Pharm. Rev.* 2016; 21 (5): 3.
- [3] Vella Bonanno P, et al. Adaptive Pathways: Possible Next Steps for Payers in Preparation for Their Potential Implementation. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 497.

- [4] DiMasi JA. Price Trends for Prescription Pharmaceuticals: 1995–1999. 2000, Washington DC: Tufts University: Leavey Conference Center, Georgetown University.
- [5] Raftery J. Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme: A Costly Failure. *BMJ* 2010; 340: c1672.
- [6] McCabe C, et al. Continuing the Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme Is Unjustified. *BMJ* 2010; 340: c1786.
- [7] Sudlow CL, Counsell CE. Problems With UK government’s Risk Sharing Scheme for Assessing Drugs for Multiple Sclerosis. *BMJ* 2003; 326 (7385): 388–92.
- [8] Jaroslowski S, Toumi M. Design of Patient Access Schemes in the UK: Influence of Health Technology Assessment by the National Institute for Health and Clinical Excellence. *Appl. Health Econ. Health Policy* 2011; 9 (4): 209–15.
- [9] Carlson JJ, et al. Linking Payment to Health Outcomes: A Taxonomy and Examination of Performance-Based Reimbursement Schemes between Healthcare Payers and Manufacturers. *Health Policy* 2010; 96 (3): 179–90.
- [10] Grimm SE, et al. The HTA Risk Analysis Chart: Visualising the Need for and Potential Value of Managed Entry Agreements in Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics* 2017; 35 (12): 1287–96.
- [11] Vogler S, et al. How Can Pricing and Reimbursement Policies Improve Affordable Access to Medicines? Lessons Learned from European Countries. *Appl. Health Econ. Health Policy* 2017; 15 (3): 307–21.
- [12] Villa F, et al. Determinants of Price Negotiations for New Drugs. The Experience of the Italian Medicines Agency. *Health Policy* 2019; 123 (6): 595–600.
- [13] Tolley C, Palazzolo D. Managed Entry Agreements in UK, Italy and Spain. *Value Health* 2014; 17 (7): A449.
- [14] Sante CEP, Rapport D’Activite 2013. 2013: CEPS, HAS Online.
- [15] Babar ZU, et al., Patient Access to Medicines in Two Countries with Similar Health Systems and Differing Medicines Policies: Implications from a Comprehensive Literature Review. *Res. Social Adm. Pharm.* 2019; 15 (3): 231–43.
- [16] Ferrario A, et al. The Implementation of Managed Entry Agreements in Central and Eastern Europe: Findings and Implications. *Pharmacoeconomics* 2017; 35 (12): 1271–85.
- [17] Jaroslowski S, Toumi M. Market Access Agreements for Pharmaceuticals in Europe: Diversity of Approaches and Underlying Concepts. *BMC Health Serv. Res.* 2011; 11: 259.
- [18] AIFA. Progetto Cronos: i risultati dello studio osservazionale. 2004: Rome: Agenzia

Italiana del Farmaco.

- [19] Lucchi E, et al. A Qualitative Analysis of the Mini Mental State Examination on Alzheimer's Disease Patients Treated With Cholinesterase Inhibitors. *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.* 2004; (9): 253–63.
- [20] AIFA. Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer. 2000; Rome.
- [21] Adamski J, et al. Risk Sharing Arrangements for Pharmaceuticals: Potential Considerations and Recommendations for European Payers. *BMC Health Serv. Res.* 2010; 10: 153.
- [22] McCabe CJ, et al. Access with Evidence Development Schemes: A Framework for Description and Evaluation. *Pharmacoeconomics* 2010; 28 (2): 143–52.
- [23] Chilcott J, et al. Modelling the Cost Effectiveness of Interferon Beta and Glatiramer Acetate in the Management of Multiple Sclerosis. Commentary: Evaluating Disease Modifying Treatments in Multiple Sclerosis. *BMJ* 2003; 326 (7388): 522; discussion 522.
- [24] Health Service Circular HSC 2002/004. Cost Effective Provision of Disease Modifying Therapies for People With Multiple Sclerosis., D.o. Health, Editor. 2002, London: DoH.
- [25] NICE. List of patient access schemes approved as part of a NICE appraisal, 2010.
- [26] Towse A. Value Based Pricing, Research and Development, and Patient Access Schemes. Will the United Kingdom Get It Right or Wrong? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 70 (3): 360–6.
- [27] Garrison LP Jr., et al. 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 Health* 2013; 16 (5): 703–19.
- [28] de Pouvourville G. Risk-Sharing Agreements for Innovative Drugs: A New Solution to Old Problems? *Eur. J. Health Econ.* 2006; 7 (3): 155–7.
- [29] Klemp M, et al. What Principles Should Govern the Use of Managed Entry Agreements? *Int. J. Technol. Assess Health Care* 2011; 27 (1): 77–83.
- [30] Bell K. First look at Simband, Samsung's health-tracking wear-able of the future. 2014. cited 2019; Available from: [http:// mashable.com/2014/11/12/samsungs-simband](http://mashable.com/2014/11/12/samsungs-simband).
- [31] Ingelheim B. New Collaboration with Healthrageous on a digital diabetes self-management program. 2012, Boehringer Ingelheim Online.
- [32] Times F. FT Global Pharmaceuticals and Biotechnology Conference 2014. Available from: [https://live.ft.com/ Events/2014/FT-Global-Pharmaceuticals-and-Biotechnology-](https://live.ft.com/Events/2014/FT-Global-Pharmaceuticals-and-Biotechnology-)



- Conference-2014.
- [33] Dabbous M, et al. Managed Entry Agreements: Policy Analysis From the European Perspective. *Value Health* 2020; 23 (4): 425–33.
 - [34] Wesley T. Market Access Trends in Europe. *Market Access by Region/Europe*. 2018, Datamonitor Healthcare. Informa.
 - [35] Andersson E, et al. Risk Sharing in Managed Entry Agreements—A Review of the Swedish Experience. *Health Policy* 2020; 124 (4): 404–410.
 - [36] Bovenberg J, Penton H, Buyukkaramikli N. 10 Years of End-of-Life Criteria in the United Kingdom. *Value Health* 2021; 24 (5): 691–98.
 - [37] Pharmaphorum. Ultra-rare disease drugs: has access in England just got harder? 2017; Available from: <https://pharma-phorum.com/views-and-analysis/ultra-rare-diseases-england/>.
 - [38] CEPS. Rapport d’activité 2016. 2017; Available from: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_2016_medicaments.pdf.
 - [39] Møldrup C. No Cure, No Pay. *BMJ (Clinical research ed.)* 2005; 330 (7502): 1262–64.
 - [40] Carlson JJ, Chen S, Garrison LP Jr. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements: An Updated International Review. *Pharmacoeconomics* 2017; 35 (10): 1063–72.
 - [41] Kleinke J, McGee N. Breaking the Bank: Three Financing Models for Addressing the Drug Innovation Cost Crisis. *Am. Health Drug Benefits* 2015; 8 (3): 118.
 - [42] Cutler D, et al. Insurance Switching and Mismatch between the Costs and Benefits of New Technologies. *Am. J. Manag. Care* 2017; 23 (12): 750–57.
 - [43] Rémuzat C, et al. Market Access Pathways for Cell Therapies in France. *J. Mark Access Health Policy* 2015; 3.
 - [44] Jørgensen J, Kefalas P. Annuity Payments can Increase Patient Access to Innovative Cell and Gene Therapies Under England’s Net Budget Impact Test. *J. Mark Access Health Policy* 2017; 5 (1): 1355203.