



Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 9 maj 2018. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt utförd av SBU. Därför kan resultaten av litteratursökningen vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s nämnd.

## Egenavgifter inom hälso- och sjukvården som styrmedel för nyttjande av vård

Egenavgifter som innebär att patienter själva får betala en viss del av sin vård används som ett styrmedel för att påverka nyttjandet av vård. SBU publicerade 2011 en sammanställning av systematiska översikter som undersökte hur egenavgifter påverkar patienters hälsa och efterfrågan på läkemedel och läkarbesök inom öppenvården.

Den statliga utredningen Samordnad utveckling för god och nära vård (S 2017:01) har bitt SBU om en uppdatering av vilka systematiska översikter som har publicerats på ämnet sedan den tidigare sammanställningen.

### Frågor

Vilka systematiska översikter finns det som undersöker hur nivån på egenavgifter för läkarbesök påverkar patienters hälsa och efterfrågan på läkarbesök?

Vilka systematiska översikter finns det som undersöker hur nivån på egenavgifter för läkemedel påverkar patienters hälsa, samt efterfrågan på läkemedel och annan vård?

### Sammanfattning

Upplysningstjänsten har identifierat 31 systematiska översikter som tillkommit sedan SBU:s tidigare sammanställning år 2011. Vi har inte tagit ställning i sakfrågan eftersom vi inte bedömt de enskilda översiktens kvalitet eller vägt samman resultaten. I det här upplysningstjänstsvaret redovisar vi därför endast de enskilda översiktsförfattarnas slutsatser.

Fyra översikter har undersökt hur egenavgifter för vårdbesök påverkat antalet besök. Slutsatserna från översiktarna går generellt i linje med slutsatserna från



SBU:s tidigare sammanställning, dvs. att ökade egenavgifter för vårdbesök minskar efterfrågan på vård.

Tjugosju översikter har sammanställt studier som undersökt hur egenavgifter för läkemedel påverkat följsamheten till läkemedelsbehandling, vårdnyttjande och/eller hälsa. Ett stort antal olika system för egenavgifter har utvärderats och studierna som ingår i översikterna har gjorts i olika kontexter med olika jämförelsealternativ, vilket i vissa fall gör det svårt att dra några generella slutsatser.

Vissa översikter har inkluderat studier av interventioner där patienterna betalat fasta egenavgifter per recept medan i andra studier har policyer studerats som innebär att patienterna fått betala en viss andel av läkemedelskostnaden själva, fått ett visst antal recept gratis per månad, fått betala mellanskillnaden om de velat välja andra läkemedel än specifika referensläkemedel, eller fått betala kostnaden själva upp till ett visst tak. I det här svaret presenteras översikterna indelade i olika tabeller utifrån om de har undersökt effekterna av egenavgifter för läkemedel generellt eller för läkemedel riktade till patienter med kroniska eller andra specifika sjukdomar, eller om de har fokuserat på egenavgifters påverkan på särskilt utsatta grupper.

De flesta av översikterna har fokuserat på egenavgifters påverkan på följsamhet till läkemedelsbehandling. Översiktsförfattarna drar, i linje med översikterna i SBU:s tidigare sammanställning, slutsatsen att högre egenavgifter leder till minskad användning av läkemedel. Ett fåtal översikter har även undersökt hur egenavgifter för läkemedel påverkat nyttjandet av annan vård, och/eller hälsan.

De flesta studier som ingår i översikterna är retrospektiva observationsstudier från USA. Anledningen till den stora mängden amerikanska studier är att det finns ett stort antal, främst privata, hälso- och sjukvårdsförsäkringar som använder egenavgifter som ett medel för att styra efterfrågan på vård och för att kontrollera kostnader. Då det amerikanska systemet är väldigt olikt det svenska offentligt finansierade hälso- och sjukvårdssystemet kan generaliserbarheten av dessa studier till svenska förhållanden ifrågasättas. Eftersom påverkan av egenavgifter även kan vara nära kopplat till betalningsförmåga kan skillnader i befolkningarnas socioekonomiska sammansättning också påverka generaliserbarheten av resultaten mellan olika länder.



## Bakgrund

Införande eller ökning av egenavgifter inom hälso- och sjukvården innebär att man ökar andelen av kostnaden som patienterna själva betalar vid konsumtion av vård genom att låta patienten betala en avgift eller en andel av kostnaden själv. Enligt ekonomisk teori förväntas ökning av egenavgifter minska efterfrågan på hälso- och sjukvårdstjänster. Egenavgifterna kan dock få oönskade konsekvenser när konsumtionen styrs mot annan typ av vård eller när det drabbar vissa grupper mer än andra.

SBU publicerade år 2011 en sammanställning av systematiska översikter som utvärderade egenavgifters påverkan på hälsa och efterfrågan på läkarbesök och läkemedel i öppenvården (1). Sammanställningen gjordes som stöd till en statlig utredning (Direktiv 2011:61) vilken skulle se över avgiftsstrukturen för hälso- och sjukvård, för läkemedel och för äldre- och handikappomsorg m.m. Slutsatsen var att det fanns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att ökade egenavgifter ledde till minskad efterfrågan på läkarbesök och läkemedel. Det bedömdes däremot oklart om nivån på egenavgifter påverkade efterfrågan på annan vård och patienters hälsa.

SBU:s Upplysningstjänst har fått in en förfrågan från den statliga utredningen Samordnad utveckling för god och nära vård (S 2017:01) om att uppdatera den tidigare sammanställningen. Syftet med föreliggande upplysningstjänstsvaret är därför att presentera och beskriva slutsatser från systematiska översikter som sammanställt studier av hur nivån på egenavgifter i hälso- och sjukvården påverkar patienternas efterfrågan på läkemedel och läkarbesök, och om möjligt även hur egenavgifterna påverkar patienternas hälsa.

## Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet Litteratursökning) i databaserna PubMed, Embase, Cochrane Library, DARE, NHS EED samt HTA database.

Den här sammanställningen har begränsats till att inkludera systematiska översikter som sammanställt kvantitativa studier av sambandet mellan olika nivåer av egenavgifter för läkemedel respektive vårdbesök i öppen vård och patienternas hälsa och/eller efterfrågan på läkemedel och vårdbesök. Vi har endast inkluderat studier som tillkommit sedan den förra sökningen. Översikter som undersökt egenavgifter för vaccin ingår inte i sammanställningen.

För att resultaten skulle vara relevanta för en svensk kontext har vi i likhet med tidigare sammanställning endast inkluderat systematiska översikter som innehållit studier baserade på data från Europa, Kanada och USA. Det betyder



att systematiska översikter som begränsats till studier inom ett område utanför Europa, Kanada och USA har exkluderats.

Vi har enbart inkluderat artiklar skrivna på engelska, svenska, norska eller danska. Översikter som endast publicerats som sammanfattningar i samband med en konferens eller som endast inkluderat kvalitativa studier har exkluderats.

Till skillnad från SBU:s tidigare sammanställning granskas i det här svaret inte de ingående översiktens kvalitet och resultatet och de har därför inte heller vägts samman och evidensgraderats. En viss överlappning av studier i de inkluderade översikterna kan förekomma men har inte undersökts närmare.

## Resultat från sökningen

Upplysningstjänstens litteratursökning genererade totalt 898 träffar. En person läste alla artikelsammanfattningar. Av dessa bedömdes 100 vara relevanta och lästes i fulltext. Vid oklarheter diskuterades artiklarna med ytterligare en person. Totalt ingår 31 översikter i svaret. De artiklar som inte ingår, exkluderades på grund av att de inte var relevanta för frågeställningen.

I de identifierade översikterna beskrevs interventionerna oftast antingen som en form av försäkring där patienterna fick betala en andel av kostnaden själva, så kallad cost-sharing, eller som fasta egenavgifter som beskrevs som fixed co-payment. I det här upplysningstjänstsvaret benämns båda dessa former som förekomst av egenavgifter.

Bland de studier som ingick i översikterna förekom ett fåtal randomiserade kontrollerade studier (RCT). Majoriteten av studierna var retrospektiva observationsstudier från USA. Vanliga förekommande studiedesigner var icke-randomiserade experimentella studier, avbrutna tidsserieanalyser, upprepade mätningar och tvärsnittsstudier.

Observera att vi inte bedömt kvaliteten på varken översikterna eller de inkluderade studierna. Det är därför möjligt att flera av studierna kan ha lägre kvalitet än vad SBU inkluderar i sina ordinarie utvärderingar. Läsaren bör därför själv göra en bedömning av studiernas kvalitet. Vid granskning av observationsstudier är det viktigt att tänka på vad studien har haft för kontrollgrupp och om författarna justerat för viktiga förväxlingsfaktorer. För mer information om granskning av observationsstudier, se SBU:s metodbok (2).



## **Vilka systematiska översikter finns det som undersöker hur nivån på egenavgifter för läkarbesök påverkar patienters hälsa och efterfrågan på läkarbesök?**

Fyra systematiska översikter har undersökt hur egenavgifter i samband med vårdbesök påverkat patienters hälsa och efterfrågan på vårdbesök (Tabell 1). Ingen av översikterna var begränsade till en specifik population. Efterfrågan på vårdbesök mättes i översikterna som antalet vårdbesök.

I översikten av Flores-Mateo och medarbetare studerades hur egenavgifter för akutvårdsbesök påverkade antalet besök (3). I översikten ingick elva studier från USA och en från Irland. Författarnas slutsats var att egenavgifter minskade antalet akutvårdsbesök men att det saknades studier som undersökte effekten av egenavgifter i mer socioekonomiskt utsatta grupper, som är de grupper som mest frekvent besöker akutvården.

I översikten av Hone och medarbetare undersöktes hur relativt lägre egenavgifter inom primärvård, jämfört med specialistvård, påverkade nyttjandet av de olika tjänsterna (4). Åtta studier ingick i översikten (ingen från Europa). Författarnas slutsats var att det var oklart om relativt högre egenavgifter för specialistvård styr nyttjandet av vård mot primärvården.

I översikten av Kiil och medarbetare undersöktes hur egenavgifter för allmänläkarbesök, specialistläkarbesök, ambulerande vård, sjukhusinläggningar, receptläkemedel och olika preventionsåtgärder i höginkomstländer påverkade efterfrågan på de tjänster som egenavgiften gällde, om egenavgifter ledde till negativa effekter eller ökade användningen av andra tjänster, samt om egenavgifter ledde till någon form av fördelningseffekter inom befolkningen (5). I översikten ingick 47 studier, varav de flesta var från Kanada men också flera från USA och Europa.

Författarnas slutsatser var att egenavgifter minskade nyttjandet av receptläkemedel, läkarbesök inom öppen- och specialistvård, och ambulerande vård, men inte signifikant minskade antalet inläggningar på sjukhus. Det vetenskapliga stödet för huruvida egenavgifter påverkade hälsa, och/eller ledde till att de tjänster som egenavgifterna gällde ersattes med andra typer av tjänster, sammanfattades av författarna som svagt och motsägelsefullt. Författarna drog också slutsatsen att egenavgifter påverkade nyttjandet av vård mer hos särskilt utsatta grupper, till exempel de med låg inkomst eller de med särskilda behov av vård, än i övriga populationen.

Slutligen har översikten av Rezayatmand och medarbetare sammanställt 47 studier som undersökte hur egenavgifter inom primärprevention (rökning, rådgivning, vaccinering, myggnät etc.) och/eller sekundärprevention



(läkemedelsbehandling, periodiska eller omfattande hälsoundersökningar, screening) påverkade användningen av preventiva tjänster och hälsorelaterad livsstil (6). Författarnas slutsats var att det fanns ett starkt vetenskapligt stöd för att patientutgifter i samband med sekundärprevention minskade följsamhet vid läkemedelsbehandling och nyttjandet av preventiva tjänster.

I SBU:s tidigare sammanställning identifierades en översikt av Skriabikova och medarbetare som undersökte hur egenavgifter för läkarbesök påverkade efterfrågan på läkarbesök (7). Översikten inkluderade 46 studier. Slutsatsen var att nivån på egenavgifter hade en påverkan på efterfrågan av läkarbesök (priselasticitet med cirka  $-0,3$ ) och att priselasticiteten ökade med lägre inkomst.

**Tabell 1.** Översikter som undersökt påverkan av egenavgifter för läkarbesök (endast översikter som tillkommit sedan den tidigare sammanställningen)

Inkluderade studier	Population Intervention	Studerade samband
<b>Flores-Mateo och medförfattare, 2012 (3)</b>		
Totalt 12 studier varav 6 icke-randomiserade experimentella studier med kontrollgrupp 2 tvärsnittsstudier 2 prospektiva studier 1 icke-randomiserad experimentell studie utan kontrollgrupp 1 RCT  11 från USA 1 från Irland	Inga begränsningar när det gäller population  Egenavgifter och olika nivåer på egenavgifter för akutvård	Effekten av organisatoriska interventioner (inklusive egenavgifter) på antalet akutvårdsbesök (ED visits)
<b>Författarnas slutsatser:</b> "Our review found consistent evidence that ED cost-sharing successfully reduces ED utilization. Apparently, people who should go to the ED are not deterred by co-payments, whereas at least some of those who should not be using the ED are deterred. However, the impact of cost-sharing in different subgroups is limited. Notably absent are studies that assess the effect of cost-sharing in populations with low purchasing power and in the more disadvantaged social classes which, in general, are those that most frequently utilize hospital ED facilities."		



<b>Hone och medförfattare, 2017 (4)</b>		
<p>Totalt 8 studier varav 2 tidserieanalyser 5 tvärsnittsstudier 1 icke-randomiserad experimentell studie</p> <p>2 från Israel 2 från Taiwan 1 från Egypten, 1 från Eritrea 1 från Kina 1 från USA</p>	<p>Inga begränsningar när det gäller population</p> <p><u>Differentiella egenavgifter</u></p> <p>Införandet av högre egenavgifter för specialistvård jämfört med primärvård, minskning av egenavgifter för primärvård, eller införandet av en avgift för icke-remitterad specialistvård</p>	<p>Påverkan av differentiella egenavgifter på utnyttjandet av primärvårdstjänster</p>
<p><b>Författarnas slutsatser:</b></p> <p>“Our findings suggest the impact of introducing differential user-charges on PHC utilisation remains uncertain. Whilst five of the eight studies suggest differential user charges may have increased utilisation in PHC, two of these were methodologically weak. With regard to SHC utilisation, four (including two low quality) studies found lower utilisation whilst two studies showed increased utilisation in services subjected to higher fees. There is little and very weak evidence that differential user charges can actually shift utilisation from SHC to PHC.”</p>		
<b>Kiil och medförfattare, 2014 (5)</b>		
<p>Totalt 47 studier 29 experimentella studier 14 observationsstudier 4 multinationella studier (cross-country)</p> <p>7 från Kanada Flera studier också från Belgien, Danmark, Irland, Italien, Spanien, Sverige, USA, Tjeckien och Tyskland</p>	<p>Inga begränsningar när det gäller population</p> <p>Egenavgifter för allmänläkarbesök, specialistläkarbesök, ambulerande vård, sjukhusinläggningar, receptläkemedel och prevention i höginkomstländer.</p>	<p>Egenavgifters påverkan på individuell efterfrågan av de tjänster som egenavgiften gäller, om egenavgifter leder till negativa effekter eller ökar användningen av andra tjänster, om egenavgifter leder till fördelningseffekter</p> <p>Redovisar även priselasticiteter</p>
<p><b>Författarnas slutsatser:</b></p> <p><u>Efterfrågan på de tjänster som egenavgiften gäller</u></p> <p>“Considering the demand effects, the majority of the reviewed studies find that co-payment reduces the use of prescription medicine, consultations with general practitioners and specialists, and ambulatory care, respectively, thereby potentially lowering the total health care costs. In general the literature finds no significant effects of co-payment on the prevalence of hospitalisations, which implies that co-payment for this type of treatment mainly shifts the burden of financing from the public coffers to the users rather than reduces demand.”</p>		



#### Användning av andra tjänster

“The empirical evidence on whether co-payment for some services, but not for others, causes substitution from the services that are subject to co-payment to the ‘free’ services rather than lower total use is sparse and mixed. Likewise, the health effects of co-payment have only been analysed empirically in a limited number of studies, of which half did not find any significant effects in the short term. This result is, however, restricted by the fact that the reviewed studies primarily consider effects on mortality, which is a rather coarse measure of health.”

#### Fördelningseffekter

“Finally, the empirical literature confirms almost unambiguously that distributional consequences are a real matter of concern and not just a theoretical construct. On the financing side, the reviewed studies find that co-payment represents an unequal type of financing vertically as well as horizontally. The empirical evidence likewise indicates that vulnerable groups, including individuals with low income and in particular need of care, reduce their use relatively more than the remaining population in consequence of co-payment.”

#### **Rezayatmand och medförfattare, 2012 (6)**

<p>Totalt 47 studier Majoriteten av studierna baserades på existerande data och sekundär dataanalys och/eller simulering och ekonometrisk modellering 6 prospektiva studier baserade på enkätdata 3 prospektiva experimentella studier  31 av 47 studier från USA Endast 2 från Europa</p>	<p>Konsumenter av primär prevention (rökning, rådgivning, vaccinering, myggnät, vattenrening, kondomer) eller sekundär prevention (läkemedelsbehandling, periodiska eller omfattande hälsoundersökningar, screening)  Patientutgifter (egenavgifter för rådgivning, läkemedel eller vårdbesök)</p>	<p>Effekten av patientutgifter (out-of-pocket payments) på användningen av preventiva tjänster och hälsorelaterad livsstil  37 av 47 studier fokuserade på sekundär prevention (effekten av egenavgifter för receptläkemedel på följsamhet till läkemedelsbehandling)</p>
--	--	---

#### **Författarnas slutsatser:**

“Despite much theoretical discussion, sound empirical evidence on the relation between out-of-pocket payments and primary prevention and health-related behaviour is still lacking.”

“Few studies address the impact of cost sharing obligations and reduced insurance coverage on health-related lifestyle and moreover, their results are contradictory.”

“There is strong evidence that in case of secondary prevention, out-of-pocket payments present a financial barrier by decreasing adherence to medication and preventive services.”

**RCT** = Randomised Controlled Trial; **ED** = Emergency Department (akutmottagning); **SHC** = Specialised Healthcare (specialistvård), **PHC** = Primary Healthcare (primärvård)





## **Vilka systematiska översikter finns det som undersöker hur nivån på egenavgifter för läkemedel påverkar patienters hälsa, samt efterfrågan på läkemedel och annan vård?**

Tjugosju systematiska översikter har undersökt hur egenavgifter för läkemedel påverkar efterfrågan av läkemedel, nyttjandet av annan vård och/eller patienternas hälsa.

Flera av översikterna undersökte effekten av olika läkemedelspolicyer. Det var till exempel att patienterna fick ett visst antal recept per månad gratis (prescription caps), att patienterna fick betala mellanskillnaden om de valde dyrare läkemedel än specifika referensläkemedel (interna referenspriser), eller differentierade egenavgifter som innebar att patienterna fick betala lägre egenavgifter för vissa kategorier av läkemedel som bedömdes ha ett högre värde (tiered co-payment).

Efterfrågan eller användningen av läkemedel mättes ofta som konsumtion av läkemedel, antingen som uttag från apotek eller som självrapporterad konsumtion. I flera översikter användes begreppet adherence, som i det här svaret har översatts till det svenska begreppet följsamhet.

Nedan presenteras översikterna indelade i olika tabeller utifrån om de undersökt effekterna av egenavgifter för läkemedel generellt (Tabell 2) eller effekterna för läkemedel riktade till patienter med kroniska eller andra specifika sjukdomar (Tabell 3 och 4), eller om de har fokuserat på egenavgifters påverkan på särskilt utsatta grupper (Tabell 5).

I SBU:s tidigare sammanställning identifierades sju översikter som undersökte hur egenavgifter för läkemedel påverkade användningen av läkemedel, efterfrågan på annan vård och/eller patienters hälsa (8-14). I linje med den sammanställningen drar de flesta översikterna i den här uppdateringen slutsatsen att högre egenavgifter för läkemedel kan minska efterfrågan på läkemedel men att det är mer oklart hur egenavgifterna påverkar användning av annan vård och patienternas hälsa.



## Översikter som undersökte egenavgifter för läkemedel generellt

Åtta översikter undersökte sambanden mellan egenavgifter och följsamhet till läkemedelsbehandling utan att fokusera på några specifika patientgrupper (Tabell 2). En av översikterna fokuserade helt på egenavgifter för generiska läkemedel och inkluderade endast en studie (15). Två av översikterna fokuserade enbart på studier från USA (16, 17).

Två av översikterna är Cochrane-rapporter (18, 19). Rapporten av Acosta och medarbetare undersökte effekten av olika policyer för prissättning och inköp av läkemedel på hälsa, vårdnyttjande, läkemedelsutgifter och läkemedelsanvändning (18). Majoriteten av de inkluderade studierna fokuserade på interna referenspriser, som innebar att patienterna fick betala mellanskillnaden om de valde dyrare läkemedel än specifika referensläkemedel. Författarnas slutsats var att interna referenspriser styrde läkemedelsanvändningen mot referensläkemedel men att det var oklart om det hade en påverkan på patienternas hälsa.

Luiza och medarbetare (19) gjorde en uppdatering av en tidigare Cochrane-rapport av Austvoll-Dahlgren och medarbetare (8), vilken presenterades i SBU:s tidigare sammanställning. Den uppdaterade översikten identifierade 17 nya studier som undersökte hur fasta egenavgifter, ett visst antal gratis läkemedel per månad (prescription caps) eller differentierade egenavgifter (tiered payments) påverkade vårdnyttjande, hälsa och kostnader.

Cochrane-rapportens slutsats var att de interventioner och utfall som hade undersökts i de inkluderade studierna var så olika och var undersökta i så olika kontexter och populationer samt med så olika jämförelsealternativ att det var svårt att sammanfatta resultaten från studierna. De drog dock slutsatsen att en övre gräns när det gällde antalet gratis recept (caps), och andra policys för egenavgifter, kunde minska användningen av läkemedel men att det också kunde leda till en ökad användning av hälso- och sjukvårdstjänster då påverkan även verkade gälla livsuppehållande läkemedel och behandling av kroniska symtomatiska sjukdomar. Författarna skrev vidare att fasta egenavgifter med ett specifikt tak och differentierade egenavgifter (tiered payment) inte förväntas påverka användningen av viktiga läkemedel och annan vård i samma omfattning.

I översikten av Ogbechie och medarbetare fanns 28 studier sammanställda (20). Studierna undersökte hur differentiell prissättning, med interna referenspriser eller med lägre egenavgifter för vissa kategorier av läkemedel som bedömdes ha ett högre värde (tiered payments), påverkade läkemedelsanvändning och hälsa. Författarna drog slutsatsen att införandet av differentiell prissättning ledde till att vissa patienter bytte till de billigare läkemedelsalternativen och de totala läkemedelsutgifterna minskade, men att patienternas läkemedelsutgifter ökade. Det senare förklarade författarna med att vissa patienter stod kvar på de dyrare alternativen. Författarna skrev vidare att sex av åtta studier inte hittade



några skillnader i hälsa som kunde kopplas till differentiell prissättning samt att de flesta studier som undersökte nyttjande av annan vård inte hittade någon förändring kopplad till differentiell prissättning när det gällde antalet besök i akutvård eller inläggningar på sjukhus.

Även översikten av Lee och medarbetare, som inkluderade 69 studier, drog slutsatsen att egenavgifter, begränsningar när det gäller antalet gratis recept (caps), och differentierade egenavgifter (tiered payments) påverkade användningen av läkemedel (21). Författarna drog också slutsatsen att begränsningar i antalet gratis recept minskade användningen av viktiga läkemedel i särskilt utsatta grupper och att nyttjandet av annan vård i vissa populationer därför kunde öka.

Kolasa och medarbetare sammanställde studier som undersökte hur förändringar i egenavgifter för läkemedel påverkade hälsa och konsumtion av vård (22). Författarna identifierade 18 studier. Elva av dessa studerade hur egenavgifter för läkemedel påverkade nyttjandet av vård. Författarna drog slutsatsen att vårdtjänster inom såväl öppen- och slutenvården som akutvården påverkades av förändringar i egenavgifter för läkemedel. Sju studier undersökte hur egenavgifterna påverkade patienters hälsa, mätt som antalet kardiovaskulära händelser, överlevnad eller som självskattad hälsa. Författarnas slutsats var att studiernas resultat tydde på att minskade patientutgifter kunde förbättra patienters hälsa.

**Tabell 2.** Översikter som undersökt påverkan av egenavgifter för läkemedel utan restriktioner på population (endast översikter som tillkommit sedan den tidigare sammanställningen)

Inkluderade studier	Population Intervention	Studerade samband
<b>Acosta och medförfattare, 2014 (18)</b>		
Totalt 18 studier varav 15 tidsserieanalyser (med eller utan kontrollgrupp) 3 studier med upprepade mätningar (repeated measures design)  8 från Kanada 2 från Tyskland 2 från USA 2 från Spanien 2 från Norge 1 från Sverige 1 från Australien	Hälso- och sjukvårdskonsumenter  Policyer för prissättning och inköp av läkemedel (referenspriser, indexpriser, maxpriser, vinstreglering, en modell för stegvisa priser, och andra policyer för prissättning)  Referenspriser: Patienter betalar för mellanskillnaden om de väljer ett läkemedel som kostar mer än referenspriset	Effekten av policyer för prissättning och inköp av läkemedel på hälsa, nyttjande av vård, läkemedelsutgifter och läkemedelsanvändning.



<p><b>Författarnas slutsatser:</b>                  “The majority of the studies of pricing and purchasing policies that met our inclusion criteria evaluated reference pricing. We found that internal reference pricing may reduce expenditures in the short term by shifting drug use from cost share drugs to reference drugs. Reference pricing may reduce related expenditures with effects on reference drugs but the effect on expenditures of cost share drugs is uncertain. Reference pricing may increase the use of reference drugs and may reduce the use of cost share drugs. The analysis and reporting of the effects on patients’ drug expenditures were limited in the included studies and administration costs were not reported. Reference pricing effects on health are uncertain due to lack of evidence. “</p>		
<p><b>Babar och medförfattare, 2014 (15)</b></p>		
<p>Totalt 18 studier varav endast en icke-randomiserad experimentell före- efterstudie från USA har studerat egenavgifter</p>	<p>Inga begränsningar när det gäller population</p> <p>Interventioner som kan förbättra användningen, förskrivandet och utdelningen av generiska läkemedel (t.ex. ändringar i egenavgifter). Egenavgifter definierades som högre fasta avgifter som patienterna fick betala för sina läkemedel eller en nyligen införd höjning av egenavgifter</p>	<p>Interventionernas påverkan på förändringar i användningen och fördelningen av generiska läkemedel samt i försäljningen av originalläkemedel</p>
<p><b>Författarnas slutsatser:</b>                  “Rodin et al., assessed the effect of a free generic medicine benefit on the rate of generic utilisation and its effect on medicines adherence. An insurance company in Minnesota introduced a change to the pharmaceutical benefit, whereby the \$5 co-payment for generic medicine was waived while the co-payment of brand name and nonformulary medicines was increased by \$5. The rate of switching from brand-name medicines to generic drugs in the intervention group was not statistically different from that in the control group. The net change in adherence was higher for the intervention group patients taking statins who switched to generic drugs, a 6.2% increase compared with an 8.5% decrease in the control group.”</p>		
<p><b>Happe och medförfattare, 2014 (16)</b></p>		
<p>Totalt 93 studier (56 utvärderade egenavgifter) varav                  61 kohorter eller fall-kontrollstudier                  31 tidsserieanalyser                  1 RCT</p> <p>Samtliga studier från USA</p>	<p>Inga begränsningar när det gäller population</p> <p>“Managed care formulary restrictions” för läkemedel (inklusive “step therapy”, egenavgifter, “prior authorization”, “preferred drug lists”, och “quantity limits”). Egenavgifter inkluderade både fasta egenavgifter och att patienter betalar en viss andel av kostnaden själva (coinsurance)</p>	<p>Riktningen (positiv, negativ, eller neutral) på samband mellan “managed care formulary restrictions” och följsamhet till läkemedel (medication adherence), kliniska och ekonomiska utfallsmått och vårdnyttjande</p>



**Författarnas slutsatser:**

“Our study found that the most commonly assessed outcomes were related to medication adherence, of which 68% were negatively associated with formulary restrictions. Previous literature reviews have also concluded that formulary restrictions are associated with worsened medication adherence. Additionally, we found that health care resource utilization had no significant association with formulary restrictions in half of the outcomes assessed in the literature, a conclusion substantiated by a prior literature review. Despite the evidence that formulary restrictions reduce expenditures of the restricted drug, we found no distinct trend in the direction of association between formulary restrictions and broader economic measures, including total costs, medical costs, and total pharmacy costs.”

**Kolasa och medförfattare, 2017 (22)**

<p>Totalt 18 studier varav 15 retrospektiva studier 3 prospektiva studier 14 från USA 2 från Kanada 1 från Japan 1 från Italien</p>	<p>Från förskolebarn till äldre med en medelålder på 75,5 år (en majoritet av studierna var sjukdomsspecifika)</p> <p>Förändringar i egenavgifter för läkemedel (“co-payment mechanisms” och “coinsurance policy”)</p>	<p>Samband mellan egenavgifter för läkemedel och såväl hälso- och sjukvårdskonsumtion som hälsa (självskattad hälsa, kardiovaskulär sjukdom, mortalitet)</p>
---	--	--

**Författarnas slutsatser:**

Hälso- och sjukvårdskonsumtion

“the most impactful results reported were with respect to the impact of OOP pharmaceutical payments on health care utilization patterns. As many as nine out of 11 studies found statistically significant associations between drug cost sharing and the consumption of medical services. Interestingly, the majority of included publications focused on the consequences of an increase in OOP drug payments. The findings suggest that the bigger the OOP burden the fewer prescriptions filled, but the higher demand for health care services, such as outpatient and ER lists, as well as hospitalization.”

Hälsa

“this review tends to suggest that a decrease in the burden of OOPs might also improve patient health outcomes. Among seven studies that looked into this particular relationship, two did not find any association and five delivered statistically significant results. Three types of health outcomes were mainly reported. These were: subjective health, cardiovascular events and mortality.”



<b>Lee och medförfattare, 2015 (21)</b>		
<p>Totalt 69 studier varav 4 RCT 35 avbrutna tidsserier 30 kontrollerade före-och- efter studier</p> <p>45 från USA 5 från Kanada 4 från UK 5 från Asien 2 från Sverige 2 från Nederländerna 1 från Australien, Island, Spanien, Portugal, Tyskland, Finland</p>	<p>Inga begränsningar när det gäller population</p> <p>Internationella policyer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Egenavgifter (52 studier)</li> <li>Differentierade egenavgifter för olika kategorier av läkemedel (tiered co-payments, 12 studier)</li> <li>Patienten behöver inte betala för ett visst antal recept per månad (prescription caps, 6 studier).</li> </ul>	<p>Effekten av internationella policyer på läkemedels- utgifter, priser eller användning; annan resursförbrukning relaterad till läkemedel; och hälsa och patienters och vårdaktörers beteende relaterat till användning av läkemedel</p>
<p><b>Författarnas slutsatser:</b></p> <p>“Interventions aiming to influence patients were mostly based on cost sharing, including user charges, tiered co-payments and prescription caps. Overall, evidence showed that cost sharing reduces payer expenditure on pharmaceuticals by reducing utilization and shifting costs to patiopidogrel users: 0.89, 95% CI: 0.74, 0.90).”</p>		
<b>Luiza och medförfattare, 2015 (19) Uppdatering av Austvoll-Dahlgren, 2008 (8)</b>		
<p>Totalt 32 studier (17 nya efter Austvoll-Dahlgren 2008) varav 1 RCTs 8 studier med upprepade mätningar (repeated measures) 21 avbrutna tidsserier 2 kontrollerade före- och efter studier</p> <p>17 från USA 9 från Kanada 4 från Australien 2 från Sverige</p>	<p>Hälso- och sjukvårdskonsumenter och vårdaktörer</p> <p>Policyer för egenavgifter för läkemedel: Fasta egenavgifter, policyer som innebär att patienten får ett visst antal recept gratis per månad (cap policy), samförsäkring där patienten betalar en andel av kostnaden (co-insurance), högkostnadsskydd där patienten betalar kostnaden upp till ett visst tak, differentierade egenavgifter för olika kategorier av läkemedel (tiered co- payments)</p>	<p>Effekten av olika typer av egenavgifter för läkemedel (inklusive cap policies) på användningen av läkemedel, vårdutnyttjande, hälsa och kostnader (utgifter)</p>



**Författarnas slutsatser:**

” The diversity of interventions and outcomes addressed across studies and differences in settings, populations and comparisons made it difficult to summarise results across studies. Cap and co-payment polices may reduce the use of medicines and reduce medicine expenditures for health insurers. However, they may also reduce the use of life-sustaining medicines or medicines that are important in treating chronic, including symptomatic, conditions and, consequently, could increase the use of healthcare services. Fixed co-payment with a ceiling and tiered fixed co-payment may be less likely to reduce the use of essential medicines or to increase the use of healthcare services.”

**Ogbechie och medförfattare, 2015 (20)**

31 artiklar totalt (28 unika interventioner)	Inga begränsningar när det gäller population	Effekten av differentiell kostnadsdelning för receptläkemedel på beteenden när det gäller läkemedelsanvändning (byte av läkemedel, följsamhet och användning), utgifter och hälsa
Icke-randomiserade experimentella studier (quasi-experimental) som studerade longitudinella förändringar i priser och utvärderade effekter före och efter.	Incentive-based health insurance designs: Genom att konsumenten behöver betala en lägre andel av kostnaden för vissa läkemedel ökar incitamenten att välja dessa läkemedel. De flesta studerade differentierade egenavgifter ("tiered formularies", 19 studier) eller referenspriser (10 studier).	
Studier från bl.a. Kanada, USA och Nya Zeeland		

**Författarnas slutsatser:**

Läkemedelsanvändning

“Overall, the reviewed articles suggest that when faced with differential cost sharing, some patients will switch to the cheaper drug option, overall plans’ pharmacy spending decreases, and overall patients’ OOP pharmacy spending increases. Although these findings may appear to be in conflict, they suggest that some patients continue using the more expensive option, which results in high OOP expenditures. Reports on patients’ adherence were mixed but suggestive of decreased adherence to the more expensive option. Similarly, most articles found decreases in utilization of the expensive option. However, on balance, the articles were inconclusive on the overall treatment adherence.”

Hälsa

“Only 8 articles examined any health outcomes, and 6 of these found no changes in the studied health outcome measures (Figure 4). All 6 articles that assessed ED visits and 5 of 6 that assessed in-patient hospitalizations found no change compared to controls after the differential drug-pricing intervention.”



<b>Viswanathan och medförfattare, 2012 (17)</b>		
Totalt 5 studier varav 1 RCT 4 kohorter  Endast studier från USA	Konsumenter av primär- och specialisttjänster inom öppenvård samt i en hem- eller samhällsbaserad kontext  Minskade patientutgifter genom lägre egenavgifter för läkemedel eller bättre täckning av receptläkemedel i patienternas försäkring  Inkluderade studier fokuserade på egenavgifter för läkemedel för behandling av kardiovaskulär sjukdom, diabetes och/eller respiratoriska sjukdomar	Effekten av minskade egenavgifter på följsamhet till läkemedel och andra utfall
<b>Författarnas slutsatser:</b> "Among interventions to improve medication adherence at the policy level, we found robust evidence that reduced out-of-pocket expenses improved medication adherence across clinical conditions."		

**RCT** = Randomised Controlled Trial; **OOP** = Out-Of-Pocket costs (patientavgifter)





## **Översikter som undersökte egenavgifter för läkemedel riktade till patienter med kroniska sjukdomar eller med andra specifika sjukdomar**

Tretton översikter undersökte påverkan av egenavgifter för läkemedel riktade till patienter med kroniska sjukdomar eller andra specifika sjukdomar (Tabell 3 och 4). Översikterna har alla sammanställt vilka studier som undersökt sambandet mellan nivå på egenavgifter och följsamhet till läkemedelsbehandling inom något av följande områden: kroniska sjukdomar generellt, diabetes, hypertoni, multipel skleros, reumatoid artrit, kardiovaskulär sjukdom och cancer. Slutsatserna från dessa översikter var generellt att det finns ett samband mellan högre egenavgifter och sämre följsamhet till läkemedelsbehandling.

I flera av översikterna var patientutgifter eller egenavgifter bara en av flera faktorer som undersöktes för korrelation med följsamhet (23-27). Analys av patientutgifter eller egenavgifter som riskfaktorer fanns i vissa fall bara med i en liten del av studierna.

Fyra av översikterna undersökte också hur egenavgifter för läkemedel påverkade patienternas hälsa eller efterfrågan av annan vård (28-31). Gourzoulidis och medarbetare identifierade tre studier som undersökte sambandet mellan egenavgifter för läkemedel och nyttjandet av annan vård (28). Två av studierna visade inget signifikant samband mellan förändringar i egenavgifter och akutvårdsbesök, vårdbesök, inläggningar på sjukhus och laborietest/diagnostiska test. Den tredje studien visade ett statistiskt samband mellan egenavgifter och en ökning i akutvårdsbesök. Endast en studie undersökte egenavgifters påverkan på hälsoutfall, vilken visade ett samband mellan ökade läkemedelskostnader och ökat HbA1c i en diabetespopulation.

Mann och medarbetare identifierade två studier som rapporterade egenavgifters påverkan på kliniska utfallsmått (29). En av studierna (en RCT) visade ett samband mellan att vara helförsäkrad mot läkemedelsavgifter och lägre blodtryck, jämfört med försäkringslösningar som krävde egenavgifter. En annan studie (en avbruten tidsserieanalys) visade inga skillnader i överlevnad, hjärtinfarkt, hjärtsvikt eller i angina (kärlkramp) i samband med en förändring av egenavgifter.

Tang och medarbetare gjorde en översikt av studier som undersökte hur ett försäkringsupplägg med selektiv minskning eller borttagning av egenavgifter för läkemedel som bedömdes ha stort värde (value-based insurance design) påverkade följsamhet till behandling, kliniska utfallsmått samt vårdnyttjande (30). Endast en studie vardera identifierades för påverkan på kliniska utfallsmått och på vårdnyttjande.

Doshi och medarbetare gjorde en sammanställning av studier som studerade egenavgifter för specialtläkemedel (31). Författarnas slutsats var att högre



egenavgifter påverkade användningen av specialistläkemedel negativt men de identifierade inga studier som hade undersökt påverkan på nyttjande av annan vård eller hälsa.

**Tabell 3.** Översikter som undersökt påverkan av egenavgifter för läkemedel hos patienter med kroniska sjukdomar (endast översikter som tillkommit sedan den tidigare sammanställningen)

Inkluderade studier	Population Intervention	Studerade samband
<b>Aziz och medförfattare, 2016 (32)</b>		
Totalt 21 studier varav 6 retrospektiva kohorter 1 longitudinell studie 11 tvärsnittsstudier 1 före-efter kohort 1 observationsstudie med kontrollgrupp (claim-based) 1 ingen studiedesign nämnd  17 från USA 2 från Kanada 1 från Indien 1 från Finland	Patienter med kroniska sjukdomar eller tillstånd  System för betalning av läkemedelskostnader:  Patientutgifter eller egenavgifter ("out-of-pocket expenditure" eller "co-payment"), försäkringsförmåner ("drug coverage" eller "insurance benefit"), restriktion gällande antal gratis receptuttag per månad ("caps"), läkemedelssubventioner	Effekten av läkemedelskostnader eller betalningssystem på patienters följsamhet till läkemedel
<b>Författarnas slutsatser:</b> "Our review found that high out-of-pocket expenditure and lack of or no prescription drug coverage are strongly associated with reduction of patients' adherence to medication. Although reduction in out-of-pocket medication expenditure may improve patients' adherence to medication, the nonadherence rate among patients who received medication at no cost was found to be high especially in nonsevere disease."		
<b>Gourzoulidis och medförfattare, 2017 (28)</b>		
Totalt 38 studier Till största del retrospektiva kohortstudier från USA	Patienter med kroniska sjukdomar (mestadels diabetes och hjärtsvikt)  Förändringar i egenavgifter för läkemedel	Effekten av egenavgifter på resursförbrukning, hälsa och ekonomiska utfallsmått direkt (6 studier), effekten av egenavgifter på följsamhet till läkemedel (11 studier), och effekten av följsamhet till läkemedel på resursförbrukning, hälsa och ekonomiska utfallsmått (29 studier)



<p><b>Författarnas slutsatser:</b> “the results of our systematic review revealed that there is no strong evidence demonstrating a direct effect of co-payment changes on health and economic outcomes in patients with DM and HF. However, there is moderate evidence indicating that co-payment increases may result in lower medication adherence, which in turn may lead to poorer health outcomes and higher total healthcare expenses. Thus, it can be mentioned that co-payments could have an indirect impact on outcome.”</p>		
<p><b>Lee och medförfattare, 2013 (33)</b></p>		
<p>Totalt 13 observationsstudier varav 11 studier med kontrollgrupp</p> <p>Samtliga från USA</p>	<p>Hela befolkningen men de identifierade studierna gällde läkemedel för kroniska sjukdomar (diabetes och hypertoni var vanligast)</p> <p>Minskning av egenavgifter för läkemedel inom program för “Value-Based Insurance Design” (VBID). Minskningen av egenavgifter gick från 25 till 100 procent per recept.</p>	<p>Effekterna av lägre egenavgifter för läkemedel på följsamhet (adherence) till läkemedel och medicinska utgifter</p>
<p><b>Författarnas slutsatser:</b> “We identified thirteen studies assessing the effects of VBID programs and found that the programs were consistently associated with improved adherence (average change of 3.0 percent over one year), as well as with lower out-of-pocket spending for drugs. In the studies we reviewed, providing more generous coverage did not lead to significant changes in overall medical spending for patients and insurers.”</p>		
<p><b>Mann och medförfattare, 2014 (29)</b></p>		
<p>Totalt 11 studier 2 separata rapporter för 1 RCT 4 avbrutna tidsserier 5 kontrollerade före-efter studier</p> <p>7 från USA 3 från Kanada 1 från Taiwan</p>	<p>Patienter med kardiovaskulär kronisk sjukdom (8 av 11 studier fokuserade på äldre patienter)</p> <p>Läkemedelsförsäkring (vs. ingen läkemedelsförsäkring) och varierande nivåer på andelen av läkemedelskostnaderna som betalas av patienten (co-payment, deductible, caps, maximum out-of pocket expenditure)</p>	<p>Effekten av läkemedelsförsäkring och andelen av kostnaderna som patienten betalar på följsamhet till läkemedelsbehandling (medication adherence), samt kliniska och ekonomiska utfallsmått</p>
<p><b>Författarnas slutsatser:</b> “Our review shows that providing drug insurance to those with or at risk for cardiovascular disease who have no insurance improves drug adherence. The impact of cost sharing strategies is less certain, though patient cost sharing in people of lower socioeconomic status may adversely impact adherence. Policy makers should be aware that co-payments and deductibles, while reducing cost for the payer, may influence medication adherence and ultimately health outcomes – especially for those of lower socioeconomic status.”</p>		

DM = Diabetes Mellitus; HF = Heart Failure



**Tabell 4.** Översikter som undersökt påverkan av egenavgifter för läkemedel riktade till specifika sjukdomar (endast översikter som tillkommit sedan den tidigare sammanställningen)

Inkluderade studier	Population Intervention	Studerade samband
<b>Bestvina och medförfattare, 2014 (34)</b>		
Totalt 55 studier (endast 3 som undersöker sambandet mellan egenavgifter och följsamhet till läkemedelsbehandling)  Saknas information om studiedesign Endast studier från USA	Patienter under cancerbehandling  Egenavgifter (co-payment)	Påverkan av patientutgifter och egenavgifter på patienters följsamhet till läkemedelsbehandling
<b>Författarnas slutsatser:</b> <p>“Even when significant coping strategies are adopted, cost-related medication nonadherence is common among cancer patients. For example, in order to save money and make prescriptions last longer, cancer patients reported taking less prescription medication than prescribed (20%), only partially filling a prescription (19%) or not filling a prescription altogether (20%). Neugut et al. found that breast cancer patients with prescription drug co-payments greater than US\$30 per month were more likely to be nonadherent to their aromatase inhibitors. Similarly, Dusetzina et al. found that patients with higher co-payments were more likely to discontinue or be nonadherent to oral anticancer treatment for chronic myeloid leukemia compared with those with lower co-payments. “</p> <p>“Studies also suggest that patient adherence to medications is influenced by the size of patient co-payments.”</p>		
<b>Davies och medförfattare, 2013 (24)</b>		
Totalt 17 studier varav 2 retrospektiva studier som undersöker sambandet mellan egenavgifter och följsamhet  Båda studierna från USA	Patienter med typ 1 eller typ 2 diabetes  Lägre eller helt borttagna egenavgifter (genom byte av försäkringsplan)	Riskfaktorer för låg följsamhet (adherence) till insulinbehandling
<b>Författarnas slutsatser:</b> <p>“Two studies, both conducted in the USA, assessed the effects of changing the type of insurance plan on adherence. Both studies showed improved adherence to insulin therapy after changing from a traditional three-tier formulary to a value-based insurance design, an insurance scheme in which co-payments are reduced or even eliminated for highly effective preventive medications.”</p>		



<b>Doshi och medförfattare, 2016 (31)</b>		
<p>Totalt 19 observationsstudier (13 tvärsnittsstudier)</p> <p>8 RA</p> <p>8 cancer</p> <p>9 MS</p> <p>Ingen information om vilka länder studierna är gjorda i</p>	<p>Läkemedel eller läkemedelsklasser som godkänts för behandling av reumatoid artrit (RA), multipel skleros (MS) eller cancer, och uppfyller tidigare uppsatta högkostnads-kriterier för specialistläkemedel i kombination med ytterligare ett kriterium för specialistläkemedel (t.ex. komplex molekyl).</p> <p>Egenavgifter (cost sharing, co-payment, coinsurance) eller patientutgifter för specialistläkemedel</p>	<p>Effekten av egenavgifter för specialistläkemedel på åtminstone ett av utvalda utfallsmått (användning av eller utgifter för specialistläkemedel, användning av eller utgifter för andra vårdtjänster, hälsa)</p>
<p><b>Författarnas slutsatser:</b></p> <p><b>Användning av specialistläkemedel</b></p> <p>“Evidence to date generally indicates reductions in specialty drug utilization associated with higher cost sharing, with effects varying by type of disease and specialty drug use outcome. We have identified several gaps in the evidence base that, if addressed, would help inform future specialty drug cost-sharing policies.”</p> <p><b>Användning av andra vårdtjänster och hälsa</b></p> <p>“We found no studies examining the impact of specialty drug cost sharing on medical utilization, spending, or health outcomes.”</p>		
<b>Heidari och medförfattare, 2018 (35)</b>		
<p>Totalt 6 studier varav</p> <p>2 retrospektiva kohortstudier</p> <p>2 tvärsnittsstudier</p> <p>1 retrospektiv studie</p> <p>1 prospektiv kohortstudie</p> <p>Endast studier från USA</p>	<p>Patienter med reumatoid artrit (RA) över 18 års ålder</p> <p>Patientutgifter (out-of-pocket costs, OOP): den del av de totala hälso- och sjukvårdskostnaderna som betalas av patienten</p>	<p>Sambandet mellan patientutgifter (out-of-pocket costs) och följsamhet till läkemedelsbehandling (medication adherence)</p>
<p><b>Författarnas slutsatser:</b> “Published data indicated that in patients with RA, higher OOP costs was associated with non-adherence to the prescribed RA medication. Studies conducted on the relationship of medication adherence and OOP costs are scarce and limited to the USA. Therefore, it would be beneficial for health policy makers in every country to find the right cost-sharing amount so OOP costs do not affect adherence whilst at the same time ensuring costs are not an intolerable burden for providers and insurers.”</p>		



<b>Lemstra och medförfattare, 2012 (23)</b>		
Totalt 67 studier varav 6 retrospektiva kohortstudier undersökt egenavgifter  5 från USA 1 från Kanada	Patienter med kardiovaskulär sjukdom  Egenavgifter vid uttag av statiner	Riskindikatorer för att patienter inte följer (nonadherence) behandling med statinläkemedel
<p><b>Författarnas slutsatser:</b></p> <p>“Among 6 studies with a total sample size of 884,643, patients required to make a co-payment when their statin medications were dispensed were 28% more likely than others to be nonadherent (rate ratio = 1.28; 95% CI, 1.09-1.50).”</p> <p>“Among observational studies, 49.0% of patients were adherent to statin medications at 1 year of follow-up, in comparison with 90.3% of patients in randomized trials. After metaanalysis, only 6 variables were associated with nonadherence to statin medications: primary prevention, new statin users, co-payment, lower income status, fewer than 2 lipid tests performed, and not having hypertension.”</p>		
<b>Mathes och medförfattare, 2014 (25)</b>		
Totalt 22 studier (2 studier som undersöker egenavgifter) Kvantitativa analyser av korrelation mellan exponering och följsamhet (inga interventionsstudier)  De två studier som undersöker egenavgifter är från USA	Vuxna patienter (>18 år) med maligna neoplasier som tar oral medel mot cancer  Patientutgifter (out-of-pocket costs) som en av de faktorer som har undersökts	Faktorer som påverkar följsamhet (adherence) till behandling med orala medel mot cancer
<p><b>Författarnas slutsatser:</b></p> <p>“The influence of out-of-pocket costs for OACA was analyzed in two studies. Higher out-of-pocket costs seem to be negatively associated with adherence. One study showed statistically significant results with large effect sizes in favor of this effect direction.”</p> <p>“Age, ethnic status, social support, depression, intake of aromatase inhibitors, number of different medications, and out of-pocket costs seem to have an effect on adherence. The remaining factors either showed mostly no influence or a clear conclusion is not possible, because the results differed between studies. Due to the heterogeneity no general conclusions for all factors, – also for those emphasized above can be made that can be applied to all indications, medications, settings, countries etc.”</p>		
<b>Murphy och medförfattare, 2012 (26)</b>		
Totalt 24 studier Oklart vilka av dessa som har studerat ökade egenavgifter	Kvinnliga patienter som överlevt bröstcancer och som påbörjat tilläggsbehandling med hormoner efter att ha genomgått primärbehandling för bröstcancer  Ökade patientavgifter (out-of- pocket costs)	Faktorer som korrelerar med följsamhet (adherence and persistence) till tilläggsbehandling med hormoner



<p><b>Författarnas slutsatser:</b> “Extremes of age (older or younger), increasing out-of-pocket costs, follow-up care with a general practitioner (vs. oncologist), higher CYP2D6 activity, switching from one form of therapy to another, and treatment side effects were negatively associated with adherence and/or persistence. Taking more medications at baseline, referral to an oncologist, and earlier year at diagnosis were positively associated with adherence and/or persistence.”</p>		
<p><b>Tang och medförfattare, 2014 (30)</b></p>		
<p>Totalt 10 studier varav 1 RCT 1 avbruten tidsserie 8 kontrollerade före-och- efter-studier</p> <p>Alla från USA</p>	<p>Patienter med kardiovaskulär kronisk (CV) sjukdom (hypertoni, dyslipidemi, diabetes, kranskärlssjukdom, hjärtsvikt, eller stroke)</p> <p>”Value-based insurance design (VBID)”: Selektiv minskning eller borttagning av egenavgifter för läkemedel som bedömts vara ha stort värde som behandling av kronisk sjukdom</p>	<p>Påverkan av V-BID på följsamhet till läkemedelsbehandling (medication adherence), kliniska utfallsmått och hälso- och sjukvårdskostnader</p>
<p><b>Författarnas slutsatser:</b> “We found 10 studies that evaluated 9 interventions which compared V-BID with no differential lowering of drug co-payments in patients with CV-related chronic diseases. Although V-BID was consistently associated with an increase in medication adherence of 2 to 5 percentage points across all studies, including the sole randomized trial, the evidence of impact of V-BID on clinical outcomes was far more limited, with only 1 study evaluating this. Though this study showed no difference in the primary clinical outcome, there was a decrease in adverse clinical secondary outcomes. Furthermore, the combined role of disease management and V-BID is unclear.”</p>		
<p><b>Van der Laan och medförfattare, 2017 (27)</b></p>		
<p>Totalt 44 studier varav 26 tvärsnittsstudier 11 retrospektiva studier 5 prospektiva studier 2 kohortstudier</p> <p>35 av 44 studier från USA</p>	<p>Patienter med hypertoni <math>\geq 18</math> år och som bor i ett västerländskt land och använder antihypertensiva läkemedel</p> <p>Högre egenavgifter</p>	<p>Faktorer som associeras med att patienter inte följer (non-adherence) sin behandling med antihypertensiva läkemedel</p>
<p><b>Författarnas slutsatser:</b> “Higher co-payment, side effects and a poor patient-provider relationship were whenever studied consistently associated with antihypertensive medication non-adherence. Higher co-payment was identified in three studies using a retrospective study design. These studies included a significant sample of patients and used pharmacy refill data to measure medication adherence. Co-payment was defined as higher levels of fixed amounts that patients were obliged to pay for their medication or a recent increase of co-payment for Medication. Based on the methodological quality assessment two of these studies were rated as moderate and one study as strong.”</p>		

OACA = Oral Anticancer Agents



## Översikter som undersökte egenavgifter för läkemedel riktade till särskilt utsatta grupper

Sex översikter (Tabell 5) fokuserade på egenavgifters påverkan på efterfrågan av läkemedel hos särskilt utsatta grupper, såsom äldre och socioekonomiskt utsatta (36-41).

Tre av översikterna fokuserade helt på grupper som täcktes av Medicare Part D, vilket är en separat läkemedelsförsäkring kopplad till det amerikanska sjukförsäkringsprogrammet Medicare (36-38). De som omfattas av försäkringen är personer som är minst 65 år eller har någon form av funktionell nedsättning. Försäkringen minskar patienternas utgifter genom att den täcker en viss andel av kostnaden för godkända läkemedel. Översikten av Park och medarbetare (38) är en uppdatering av översikten av Polinski och medarbetare (37).

Alla översikterna drog slutsatsen att nivån på egenavgifter påverkade följsamheten till läkemedelsbehandling. Pimentel och medarbetare sammanställde även studier som undersökte hur de minskade egenavgifterna som medföljde Medicare Part D påverkade kliniska utfallsmått bland patienter med kroniska sjukdomar eller funktionella nedsättningar som fick vård på vårdhem (36). Översiktens slutsats var att påverkan på kliniska utfallsmått var oklar men att resultat från vissa av studierna tydde på oavsiktliga negativa konsekvenser för patienternas hälsa till följd av försäkringens utformning och innehåll.

**Tabell 5.** Översikter som undersökt påverkan av egenavgifter för läkemedel hos särskilt utsatta grupper, såsom äldre och socioekonomiskt utsatta (endast översikter som tillkommit sedan den tidigare sammanställningen)

Inkluderade studier	Population Intervention	Studerade samband
<b>Choi och medförfattare, 2018 (41)</b>		
Totalt 9 studier (6 inkluderade i meta-analys) 5 retrospektiva kohorter 1 tvärsnittsstudie  75% av studierna från USA	Vuxna (medelålder $\geq 60$ år) med typ 1 eller typ 2 diabetes  Faktorer relaterade till patienten, läkemedel, hälso- och sjukvårdssystemet och vårdaktörer. Patientutgifter (out-of-pocket spending) ingick bland faktorer relaterade till hälso- och sjukvårdssystemet	Faktorer som associeras med "medication engagement" (uppgifter om receptförnyelse, självrapporterade instrument, och dosmonitorering)





**Författarnas slutsatser:**

“Findings from metaanalysis show that women (odds ratio [OR], 0.92; 95% CI, 0.86-0.97), those with depression (OR, 0.73; 95% CI, 0.62-0.87), and those with higher out-of-pocket spending for prescription drugs (OR, 0.87; 95% CI, 0.80-0.94) were less likely to take diabetes medication when compared with men, those without depression, and those with lower out-of-pocket costs, respectively.”

“Of 9 studies that examined the relationship between high out-of-pocket pharmacy costs and medication engagement among older adults with diabetes, 6 met criteria for inclusion in the meta-analysis. Figure 4 represents data from 390 074 older adults who participated in these studies. According to a random effects model, older adults with high out-of-pocket pharmacy costs were 13% less likely to take medication as prescribed (OR, 0.87; 95% CI, 0.80-0.94).”

**Pimentel och medförfattare, 2013 (36)**

<p>Totalt 19 studier (11 kvantitativa) 5 tvärsnittsstudier 3 icke-randomiserade experimentella studier 1 prospektiv studie 1 fall-kontroll studie 1 studie med paneldesign</p> <p>Enbart studier från USA</p>	<p>Medicare Part D-mottagare som har kroniska sjukdomar eller funktionella nedsättningar och får medicinsk och stöttande vård i andra kontexter än i sitt hem, med specifikt fokus på vårdhem (long-term care, LTC, residents).</p> <p>Medicare Part D</p>	<p>Läkemedelsförsäkringens påverkan på kostnader för boende i vårdhem (LTC), vårdaktörer och finansiärer; täckning och användning av receptläkemedel; samt kliniska och administrativa utfallsmått</p>
---	--	--

**Författarnas slutsatser:** “In the seven years since its implementation, Part D decreased out-of-pocket costs among enrolled nursing home residents and potentially increased costs borne by LTC facilities. Coverage of prescription drugs frequently used by older adults was adequate, except for certain drugs and alternative formulations of importance to LTC residents. The use of medications that raise safety concerns was decreased, but overall drug utilization may have been unaffected. Although there was uncertain impact on clinical outcomes, quantitative studies demonstrated evidence of unintended health consequences.”

**Park och medförfattare, 2017 (38) Uppdatering av Polinski, 2011(37)**

<p>Totalt 65 studier Mestadels observationsstudier med olika typer av kontrollgrupper</p> <p>Enbart studier från USA</p>	<p>Personer som är minst 65 år eller har någon form av funktionell nedsättning (mottagare av stöd från Medicare)</p> <p>Medicare Part D</p>	<p>Läkemedelsförsäkringens effekt på läkemedelsanvändning och patientutgifter. Utöver att identifiera studier som tillkommit efter den tidigare översikten (Park och medförfattare 2010) har översikten fokuserat på ett glapp i försäkringens täckning av kostnader och försäkringens effekt på olika subpopulationer</p>
--	---	--



<p><b>Författarnas slutsatser:</b> “There is strong and robust evidence for increased drug utilization and decreased OOP costs across different medications, using a range of data sources and study designs. However, the generosity of beneficiaries’ pre–Part D insurance and drug spending strongly moderated the program’s impact. We also found that the benzodiazepine exclusion decreased drug utilization and OOP costs. These findings are consistent with those from the prior systematic review (Polinski et al. 2010), although our findings demonstrate a longer term impact.”</p>		
<p><b>Polinski och medförfattare, 2011 (37)</b></p>		
<p>Totalt 19 observationsstudier med eller utan kontrollgrupp</p> <p>Enbart studier från USA</p>	<p>Personer som är minst 65 år eller har någon form av funktionell nedsättning (mottagare av stöd från Medicare)</p> <p>Medicare Part D</p>	<p>Effekten av läkemedelsförsäkringen på under- och överanvändning av specifika läkemedel och klasser</p>
<p><b>Författarnas slutsatser:</b></p> <p>“Increasing drug coverage led to greater use of underused essential medications and inappropriate, or overused, medications under Medicare Part D. Despite efforts to have it do so, the Part D benefit did not sufficiently discriminate between essential and nonessential medication use.”</p>		
<p><b>Shenolikar och medförfattare, 2011 (40)</b></p>		
<p>Totalt 47 studier varav 6 deskriptiva studier</p> <p>Majoriteten av resterande är tvärsnittsstudier</p> <p>Enbart studier från USA</p>	<p>Äldre ( ≥65 år) mottagare av stöd från Medicare</p> <p>Inga övriga restriktioner när det gäller populationen</p> <p>Nivån på försäkringsskydd för läkemedelskostnader (fullt skydd, delvis skydd eller inget skydd, ”caps”, etc.) eller olika typer av kostnadsfördelning (fasta egenavgifter eller att patienten betalar en viss andel av kostnaden etc.)</p>	<p>Effekten av nivån på försäkringsskydd för läkemedelskostnader (24 studier) eller av olika former av kostnadsfördelning (19 studier) på läkemedelsanvändning</p>
<p><b>Författarnas slutsatser:</b> “Based on the available research previously published, this review suggests that more restrictive drug coverage— or formulary strategies that are intended to curb patient demand for drug therapies by increasing the cost borne by the patient or by providing incentives to select lower cost alternatives—in the elderly leads to decreased utilization of drug therapies.”</p>		



Sinnott och medförfattare, 2013 (39)		
Totalt 7 studier 3 kontrollerade före- och efterstudier 2 kohortstudier 2 retrospektiva kohortstudier Enbart studier från USA	Offentligt försäkrade populationer, vilka omfattar vissa särskilt utsatta patientgrupper som äldre individer eller grupper med låg inkomst, och som kan vara särskilt känsliga för påverkan av egenavgifter på följsamhet till behandling  Införande eller ökning av egenavgifter	Egenavgifters påverkan på följsamhet till behandling med receptläkemedel
<p><b>Författarnas slutsatser:</b> "This meta-analysis showed an 11% increased odds of non-adherence to medicines in publicly insured populations involved in a system where co-payments for medicines are required. Reductions in adherence to medications, especially essential medicines, can be detrimental to health status and causes increases in expenditure via hospital admissions. Hence, the results of this metaanalysis should be taken into account at a policy and health systems level to aid in striking a balance between the financial benefits and financial repercussions of cost-sharing policies."</p>		

LTC = Long-Term Care; OOP = Out-Of-Pocket costs (patientavgifter)

## Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Emelie Heintz (projektledare och hälsoekonom) och Christel Hellberg (projektledare) vid SBU. Johanna Wiss (hälsoekonom) har bidragit i relevansgranskningen av fulltexter.



## Litteratursökning

PubMed via NLM 2018-03-19		
Co-payments in health care		
	Search terms	Items found
Intervention:		
1.	(((((("Drug Costs"[Mesh]) OR "Direct Service Costs"[Mesh]) OR "Cost Sharing"[Mesh]) OR "Prescription Fees"[Mesh]) OR "Fees and Charges"[Mesh:NoExp]) OR "Fees, Medical"[Mesh]) OR "Fees, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Rate Setting and Review"[Mesh]) OR "Single-Payer System"[Mesh]	37139
2.	co-payment*[tiab] OR (cap[tiab] AND (payment[ti] OR cost[ti])) OR prescription cap[tiab] OR capped prescription[tiab] OR drug benefit cap*[tiab] OR Out of pocket[tiab] OR affordability[tiab] OR prescription charge[tiab] OR cost burden[tiab] OR cost ceiling[tiab] OR payment limit*[tiab] OR cost sharing[tiab] OR coinsurance[tiab] OR co-insurance[tiab]	10399
3.	1 or 2	45632
Study types:		
4.	systematic [sb]	356360
Limits:		
5.	Filters: <b>Publication date from 2011/09/01 to 2018/12/31</b>	
Final	3 AND 4 AND 5	539

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

\* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase



Cochrane Database of Systematic Review, Database Abstracts of Reviews of Effects and Health Technology Assessments via Wiley 2018-03-19		
Co-payments in health care		
	Search terms	Items found
Intervention:		
1.	Drug Costs[MeSH] OR Cost Sharing[MeSH] OR Prescription Fees[MeSH] OR Fees and Charges[MeSH:NoExp] OR Fees, Medical[MeSH] OR Fees, Pharmaceutical[MeSH] OR Rate Setting and Review[MeSH] OR Single-Payer System[MeSH], Publication Year from 2011 to 2018	566
2.	co-payment* or "prescription cap" or "capped prescription" or "drug benefit cap*" or "Out of pocket" or affordability or "prescription charge" or "cost burden" or "cost ceiling" or "payment limit*" or "cost sharing" or coinsurance or co-insurance:ti,ab,kw (Word variations have been searched), Publication Year from 2011 to 2018	310
3.	1 OR 2	858
Limits:		
4.	Publication Year from 2011 to 2018	
Final	3 AND 4	858 CDSR:13 DARE:13 HTA:8

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

\* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments



Economic Evaluations via Wiley 2018-03-19		
Co-payments in health care		
	Search terms	Items found
Intervention:		
1.	Drug Costs[MeSH] OR Cost Sharing[MeSH] OR Prescription Fees[MeSH] OR Fees and Charges[MeSH:NoExp] OR Fees, Medical[MeSH] OR Fees, Pharmaceutical[MeSH] OR Rate Setting and Review[MeSH] OR Single-Payer System[MeSH], Publication Year from 2011 to 2018	566
2.	co-payment* or "prescription cap" or "capped prescription" or "drug benefit cap*" or "Out of pocket" or affordability or "prescription charge" or "cost burden" or "cost ceiling" or "payment limit*" or "cost sharing" or coinsurance or co-insurance:ti,ab,kw (Word variations have been searched), Publication Year from 2011 to 2018	310
3.	1 OR 2	858
Limits:		
4.	Publication Year from 2011 to 2018	
Final	(3 AND 4) NOT (cost-benefit or cost-effectiveness:ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees)	EED:94

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

\* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments



Embase via embase.com 2018-03-20		
Co-payments in health care		
	Search terms	Items found
Intervention:		
1.	'drug cost'/mj OR 'hospital billing'/mj OR 'hospital charge'/mj OR 'medical fee'/mj OR 'capitation fee'/mj AND [embase]/lim	10457
2.	'co payment\$:ti:ab OR copayment\$:ti:ab OR 'prescription cap':ti:ab OR 'capped prescription':ti:ab OR 'drug benefit cap':ti:ab OR 'out of pocket':ti:ab OR affordability:ti:ab OR 'prescription charge':ti:ab OR 'cost burden':ti:ab OR 'cost ceiling':ti:ab OR 'payment limit':ti:ab OR 'cost sharing':ti:ab OR coinsurance:ti:ab OR 'co insurance':ti:ab OR 'price elasticity':ab,ti AND [embase]/lim	12015
3.	(cap:ti OR caps:ti OR ceiling\$:ti) AND (payment:ti OR policy:ti OR policies:ti OR prescrib\$:ti) AND [embase]/lim	17
4.	(charg\$:ti OR fee\$:ti OR 'direct pay\$:ti OR 'direct contribut\$:ti OR expenditure:ti) AND (patient\$:ti OR prescrib\$:ti OR prescrip\$:ti OR pharmaceutic\$:ti OR dispens\$:ti OR 'health care':ti OR healthcare:ti OR care:ti) AND [embase]/lim	2479
5.	"Patient related cost":ti:ab OR "medical care expenditures":ti,ab AND [embase]/lim	145
6.	OR (1-5)	24251
Study types:		
7.	'systematic review'/de	160628
Final	#6 AND #7 AND [2011-2018]/py	340

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti,ab = Title or abstract

\* = Truncation

' ' = Citation Marks; searches for an exact phrase



## Referenser

1. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Översyn av avgiftsstrukturen för hälso- och sjukvård, läkemedel, äldre- och handikappomsorg med mera - en systematisk litteraturoversikt. Stockholm; 2011.
2. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården - En handbok. 2 uppl. . Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2014.
3. Flores-Mateo G, Violan-Fors C, Carrillo-Santistevé P, Peiro S, Argimon JM. Effectiveness of organizational interventions to reduce emergency department utilization: a systematic review. *PloS one*. 2012;7(5):e35903.
4. Hone T, Lee JT, Majeed A, Conteh L, Millett C. Does charging different user fees for primary and secondary care affect first-contacts with primary healthcare? A systematic review. *Health policy and planning*. 2017;32(5):723-31.
5. Kiil A, Houlberg K. How does copayment for health care services affect demand, health and redistribution? A systematic review of the empirical evidence from 1990 to 2011. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2014;15(8):813-28.
6. Rezyatmand R, Pavlova M, Groot W. The impact of out-of-pocket payments on prevention and health-related lifestyle: a systematic literature review. *European journal of public health*. 2013;23(1):74-9.
7. Skriabikova O, Pavlova M, Groot W. Empirical models of demand for out-patient physician services and their relevance to the assessment of patient payment policies: a critical review of the literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(6):2708-25.
8. Austvoll-Dahlgren A, Aaserud M, Vist G, Ramsay C, Oxman AD, Sturm H, et al. Pharmaceutical policies: effects of cap and co-payment on rational drug use. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(1):CD007017.
9. Corrieri S, Heider D, Matschinger H, Lehnert T, Raum E, König HH. Income-, education- and gender-related inequalities in out-of-pocket health-care payments for 65+ patients - a systematic review. *International journal for equity in health*. 2010;9:20.
10. Gadkari AS, McHorney CA. Medication nonfulfillment rates and reasons: narrative systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(3):683-705.
11. Goldman DP, Joyce GF, Zheng Y. Prescription drug cost sharing: associations with medication and medical utilization and spending and health. *Jama*. 2007;298(1):61-9.





12. Green CJ, Maclure M, Fortin PM, Ramsay CR, Aaserud M, Bardal S. Pharmaceutical policies: effects of restrictions on reimbursement. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(8):CD008654.
13. Lexchin J, Grootendorst P. Effects of prescription drug user fees on drug and health services use and on health status in vulnerable populations: a systematic review of the evidence. International journal of health services : planning, administration, evaluation. 2004;34(1):101-22.
14. Page RL, 2nd, Barton P, Nair K. Effect of cost-sharing for prescription medications on health outcomes in older adults: a critical review of the literature and potential implications for managed care. The Consultant pharmacist : the journal of the American Society of Consultant Pharmacists. 2008;23(1):44-54.
15. Babar ZUD, Atif M. Differential pricing of pharmaceuticals: A bibliometric review of the literature. Journal of Pharmaceutical Health Services Research. 2014;5(3):149-56.
16. Happe LE, Clark D, Holliday E, Young T. A systematic literature review assessing the directional impact of managed care formulary restrictions on medication adherence, clinical outcomes, economic outcomes, and health care resource utilization. Journal of managed care & specialty pharmacy. 2014;20(7):677-84.
17. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RC, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. Annals of internal medicine. 2012;157(11):785-95.
18. Acosta A, Ciapponi A, Aaserud M, Vietto V, Austvoll-Dahlgren A, Kosters JP, et al. Pharmaceutical policies: effects of reference pricing, other pricing, and purchasing policies. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(10):Cd005979.
19. Luiza VL, Chaves LA, Silva RM, Emmerick IC, Chaves GC, Fonseca de Araujo SC, et al. Pharmaceutical policies: effects of cap and co-payment on rational use of medicines. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(5):Cd007017.
20. Ogbechie OA, Hsu J. Systematic review of benefit designs with differential cost sharing for prescription drugs. The American journal of managed care. 2015;21(5):e338-48.
21. Lee IH, Bloor K, Hewitt C, Maynard A. International experience in controlling pharmaceutical expenditure: influencing patients and providers and regulating industry - a systematic review. Journal of health services research & policy. 2015;20(1):52-9.



22. Kolasa K, Kowalczyk M. The effects of payments for pharmaceuticals: a systematic literature review. *Health economics, policy, and law*. 2017;1-18.
23. Lemstra M, Blackburn D, Crawley A, Fung R. Proportion and Risk Indicators of Nonadherence to Statin Therapy: A Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28(5):574-80.
24. Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, Khunti K, Mohan V, Hughes R. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(5):512-24.
25. Mathes T, Pieper D, Antoine SL, Eikermann M. Adherence influencing factors in patients taking oral anticancer agents: a systematic review. *Cancer epidemiology*. 2014;38(3):214-26.
26. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast cancer research and treatment*. 2012;134(2):459-78.
27. van der Laan DM, Elders PJM, Boons C, Beckeringh JJ, Nijpels G, Hugtenburg JG. Factors associated with antihypertensive medication non-adherence: a systematic review. *Journal of human hypertension*. 2017;31(11):687-94.
28. Gourzoulidis G, Kourlaba G, Stafylas P, Giamouzis G, Parissis J, Maniadakis N. Association between copayment, medication adherence and outcomes in the management of patients with diabetes and heart failure. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 2017;121(4):363-77.
29. Mann BS, Barnieh L, Tang K, Campbell DJ, Clement F, Hemmelgarn B, et al. Association between drug insurance cost sharing strategies and outcomes in patients with chronic diseases: a systematic review. *PloS one*. 2014;9(3):e89168.
30. Tang KL, Barnieh L, Mann B, Clement F, Campbell DJ, Hemmelgarn BR, et al. A systematic review of value-based insurance design in chronic diseases. *The American journal of managed care*. 2014;20(6):e229-41.
31. Doshi JA, Li P, Ladage VP, Pettit AR, Taylor EA. Impact of cost sharing on specialty drug utilization and outcomes: a review of the evidence and future directions. *The American journal of managed care*. 2016;22(3):188-97.
32. Aziz H, Hatah E, Makmor Bakry M, Islahudin F. How payment scheme affects patients' adherence to medications? A systematic review. *Patient preference and adherence*. 2016;10:837-50.
33. Lee JL, Maciejewski M, Raju S, Shrank WH, Choudhry NK. Value-based insurance design: quality improvement but no cost savings. *Health affairs (Project Hope)*. 2013;32(7):1251-7.



34. Bestvina CM, Zullig LL, Yousuf Zafar S. The implications of out-of-pocket cost of cancer treatment in the USA: a critical appraisal of the literature. *Future oncology* (London, England). 2014;10(14):2189-99.
35. Heidari P, Cross W, Crawford K. Do out-of-pocket costs affect medication adherence in adults with rheumatoid arthritis? A systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2018.
36. Pimentel CB, Lapane KL, Briesacher BA. Medicare part D and long-term care: a systematic review of quantitative and qualitative evidence. *Drugs & aging*. 2013;30(9):701-20.
37. Polinski JM, Donohue JM, Kilabuk E, Shrank WH. Medicare Part D's effect on the under- and overuse of medications: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(10):1922-33.
38. Park YJ, Martin EG. Medicare Part D's Effects on Drug Utilization and Out-of-Pocket Costs: A Systematic Review. *Health services research*. 2017;52(5):1685-728.
39. Sinnott SJ, Buckley CM, O'Riordan D, Bradley C, Whelton H. The effect of copayments for prescriptions on adherence to essential medicines in publicly insured populations; a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2013;21:14.
40. Shenolikar R, Bruno AS, Eaddy M, Cantrell C. Sensitivity of medication use to formulary controls in medicare beneficiaries: a review of the literature. *American health & drug benefits*. 2011;4(7):465-74.
41. Choi YJ, Smaldone AM. Factors Associated With Medication Engagement Among Older Adults With Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Diabetes educator*. 2018;44(1):15-30.