

Análisis de minimización de costes y del impacto sobre el presupuesto del Sistema Nacional de Salud del tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad con metilfenidato de liberación inmediata en lugar del metilfenidato de liberación prolongada

Carlos Rubio-Terrés¹, Darío Rubio-Rodríguez¹, César Molinero²

¹ Health Value, Madrid, España

² Laboratorios Rubió, S.A., Castellbisbal, Barcelona, España

Resumen

Introducción: No hay evidencia científica de diferencias significativas de eficacia o tolerabilidad entre el metilfenidato de liberación inmediata (MLI; Rubifen[®]) y el de liberación prolongada (MLP; Medikinet[®], Concerta[®]) en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Sin embargo, el coste del tratamiento farmacológico con MLI es inferior al del tratamiento con MLP.

Objetivo: Efectuar un análisis de minimización de costes y del impacto sobre el presupuesto del Sistema Nacional de Salud (SNS) del tratamiento del TDAH en niños y adolescentes, con MLI o con MLP.

Métodos: La eficacia comparada de MLI y MLP en el TDAH se obtuvo de las revisiones sistemáticas publicadas por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de España, el *NIHR Health Technology Assessment Programme* y el *National Institute for Health and Clinical Excellence*, ambos del Reino Unido. Se hizo un análisis de minimización de costes y del impacto presupuestario, estimándose la población afectada a partir de los datos de ventas al mayorista de los medicamentos comercializados con MLI y MLP. Se consideró únicamente el coste de los medicamentos para el SNS (60% del PVPiva). Los resultados se presentan en euros (€) del año 2011.

Resultados: Los ensayos clínicos disponibles no permiten establecer diferencias significativas de eficacia o tolerabilidad entre MLI y MLP. Se estima que actualmente más de 50.000 niños y adolescentes con TDAH son tratados con metilfenidato en España, con un gasto anual aproximado para el SNS de 22 millones de euros. El coste anual estimado para el SNS del tratamiento

farmacológico de un paciente con Rubifen[®], Medikinet[®] y Concerta[®] es de 80,11 €, 415,36 € y 617,50 €, respectivamente. En consecuencia, la sustitución parcial teórica durante un período de tres años de MLP por MLI generaría ahorros para el SNS de 5,4, 8,1 o 10,9 millones de euros, según el grado de sustitución. Los análisis de sensibilidad determinísticos confirmaron la estabilidad de los resultados.

Conclusiones: De acuerdo con el presente estudio, el tratamiento del TDAH de niños y adolescentes con metilfenidato de liberación inmediata puede generar ahorros para el SNS, en comparación con el tratamiento con metilfenidato de liberación prolongada.

Palabras clave: déficit de atención con hiperactividad, metilfenidato, análisis de impacto presupuestario

Abstract

Introduction: There is no evidence suggesting significant efficacy or tolerability differences between immediate-release methylphenidate (IRM; Rubifen[®]) and extended-release methylphenidate (ERM; Medikinet[®], Concerta[®]) used to treat attention deficit disorder with hyperactivity (ADDH). However, drug therapy cost with IRM is lower than ERM cost.

Objective: To perform a cost minimization analysis and a budget impact analysis from a National Health System (NHS) perspective for ADDH therapy with IRM versus ERM in children and adolescents.

Methods: Comparative IRM versus ERM efficacy was based on systematic reviews published by Spanish Ministry for Health, Social Policy and Equality, UK NIHR Health Technology Assessment Programme and UK National Institute for Health and Clinical Excellence. A cost minimization analysis and a budget impact analysis were performed; involved population was estimated based on wholesaler sales data for marketed drugs containing IRM and ERM. Only drug costs for HNS (60% of retail price plus VAT) were considered. Results were shown in year 2011 euros (€).

Results: Available clinical trials do not show significant efficacy or tolerability differences between IRM and ERM. Some 50,000 children and adolescents with ADDH are estimated to receive methylphenidate treatment in Spain, accounting for an overall annual cost of about 22 million € for NHS. Estimated annual cost for NHS due to drug therapy in a patient receiving Rubifen[®], Medikinet[®] and Concerta[®] amounts to 80.11 €, 415.36 € and 617.50 €, respectively. Thus, a partial substitution of ERM by IRM would cause, in a 3-year period, 5.4, 8.1 or 10.9 million € savings for NHS, depending on substitution extent. Deterministic sensitivity analyses confirmed results stability.

Conclusions: According to present results, use of immediate-release methylphenidate instead of an extended-release formulation, to treat ADDH in children and adolescents can produce substantial savings for NHS.

Keywords: attention deficit disorder with hyperactivity, methylphenidate, budget impact analysis

Introducción

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un síndrome que se inicia en la infancia y que comprende un patrón persistente de tres síntomas fundamentales: disminución de la atención, impulsividad e hiperactividad^[1,2]. Se considera que el trastorno está presente cuando estas conductas tienen mayor frecuencia e intensidad de lo que es habitual según la edad y el desarrollo de la persona, y tales manifestaciones interfieren de manera significativa en el rendimiento escolar o laboral, y en sus actividades cotidianas^[1,3].

El TDAH es uno de los motivos más frecuentes por los que los niños son remitidos al pediatra, neuro-pediatra o al equipo de salud mental debido a que presentan problemas de conducta^[1]. De hecho, el TDAH es uno de los trastornos psiquiátricos del niño y del adolescente más frecuentes, con tasas de prevalencia en España (muy dispares, según la metodología de estudio empleada) que se sitúan entre el 1,9% y el 14,4%^[1].

Los objetivos del tratamiento del TDAH son la remisión completa de los síntomas (resultado ideal) o al menos la reducción de la intensidad de los mismos, la mejora de las relaciones sociales y de la calidad y eficiencia del trabajo académico, el aumento de la independencia y autonomía, así como una mayor autoestima y calidad de vida del paciente^[4]. El metilfenidato y la atomoxetina son los fármacos recomendados en la actualidad para tratar el TDAH en niños y adolescentes por su eficacia y seguridad a las dosis recomendadas^[1,5].

No hay evidencia científica de diferencias significativas de eficacia o tolerabilidad entre el metilfenidato de liberación inmediata (MLI; Rubifen[®]) y el de liberación prolongada (MLP; Concerta[®], Medikinet[®])^[1,6,7]. Sin embargo, el coste del tratamiento farmacológico con MLI es inferior al del tratamiento con MLP^[8].

Teniendo en cuenta lo anteriormente indicado, el objetivo del presente estudio fue efectuar un análisis de minimización de costes y del impacto sobre el presupuesto del Sistema Nacional de Salud (SNS) del tratamiento del TDAH en niños y adolescentes, con MLI o con MLP.

Métodos

La eficacia comparada de MLI y MLP en el TDAH se obtuvo de las revisiones sistemáticas publicadas por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de España^[1], y por el *National Institute for Health and Clinical Excellence*^[6] y el *NIHR Health Technology Assessment Programme*^[7], ambos del Reino Unido.

Se hizo un análisis de minimización de costes del tratamiento del TDAH con MLI y MLP, conforme a la metodología habitual^[9]. El análisis del impacto presupuestario (AIP) es un instrumento de especial relevancia para la toma de decisiones del SNS^[10,11]. Se analizó el impacto sobre el presupuesto del SNS de una hipotética sustitución parcial del MLP por MLI en el tratamiento del TDAH de niños y adolescentes, durante un período de tres años (de 2012 a 2014).

Se consideraron únicamente los costes de adquisición del MLP (Medikinet[®] y Concerta[®]) y del MLI (Rubifen[®]) para el SNS (el 60% del precio de venta al público más el IVA), estimados a partir de los precios disponibles en la Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos^[8]. Los resultados se presentan en euros [€] del año 2011.

La población objeto del AIP se estimó a partir de los datos de ventas (unidades y euros) al mayorista de Rubifen[®], Medikinet[®] y Concerta[®]^[12].

El impacto presupuestario para el SNS (IPSNS) se calculó con la fórmula siguiente^[13,14]:

$$\text{IPSNS} = (\text{CM}_P \times [\text{N}_P - \text{N}_I]) + (\text{CM}_I \times \text{N}_I) - (\text{CM}_P \times \text{N}_P)$$

en donde CM_P es el coste medio anual por paciente tratado con MLP; N_P es el número de pacientes actualmente en tratamiento con MLP; y, finalmente, CM_I y N_I son, respectivamente, el coste medio del tratamiento anual con Rubifen[®] en un paciente y el número de pacientes que se trataría con Rubifen[®] en lugar de los medicamentos que contienen MLP, en el nuevo escenario hipotético.

El cálculo del coste de las dosis diarias habituales de metilfenidato se hizo para tres niveles de dosis (media [22,5 mg], mínima [9,7 mg] y máxima [45,0 mg]) conforme a lo estimado en la revisión sistemática de King y

cols.^[7] teniendo en cuenta los datos de ventas a mayoristas de las diferentes presentaciones^[12] y asumiendo un incremento anual del número de pacientes tratados del 5%.

Se aplicó una tasa de descuento anual de los costes del 3,5%, conforme a la recomendación del *National Institute for Health and Clinical Excellence* del Reino Unido^[15].

Para comprobar la estabilidad de los resultados y la consistencia de las estimaciones efectuadas en el caso base del estudio^[16], se hicieron análisis de sensibilidad determinísticos univariantes, en los que se modificaron los valores siguientes: (i) el coste mensual de Rubifen[®] (+50%); (ii) la población de pacientes que se estima es tratada con MLP ($\pm 50\%$); y (iii) la tasa de descuento anual de los costes (0% y 6%).

Resultados

Eficacia comparada de las distintas formulaciones de metilfenidato

De acuerdo con las revisiones sistemáticas publicadas en España^[1] y en el Reino Unido^[6,7], los cinco ensayos clínicos comparativos disponibles^[17-21] no permiten confirmar que existan diferencias significativas de eficacia o de tolerabilidad entre el MLI y

el MLP. No se observaron diferencias de eficacia entre ambas presentaciones de metilfenidato en cuanto a hiperactividad e impulsividad^[17,18] (Tabla 1) ni respecto a otros criterios de eficacia estudiados^[19-21].

Impacto presupuestario para el SNS

Se estima que actualmente 50.673 niños y adolescentes con TDAH son tratados con metilfenidato en España, con un gasto anual aproximado para el SNS de 22 millones de euros^[12].

El coste anual estimado para el SNS del tratamiento farmacológico de un paciente con Rubifen[®], Medikinet[®] y Concerta[®], es de 80,11 €, 415,36 € y 617,50 €, respectivamente. Como puede observarse en las Tablas 2 y 3, el ahorro trienal estimado con Rubifen[®] oscilaría aproximadamente entre 1 y 2 millones de euros, considerando la sustitución parcial de Medikinet[®], y un ahorro aproximado de entre 4,4 y 8,8 millones de euros, en el supuesto de que Rubifen[®] sustituyera parcialmente el tratamiento con Concerta[®]. En consecuencia, la sustitución parcial teórica durante un periodo de tres años de MLP por MLI generaría ahorros para el SNS de 5,4, 8,1 o 10,9 millones de euros, según el grado de sustitución (Tabla 4).

Tabla 1. Eficacia comparada (sobre la hiperactividad y/o impulsividad) de metilfenidato de liberación inmediata (MLI) y de liberación prolongada (MLP) en ensayos clínicos en niños y adolescentes con TDAH^[7].

Autor (año) (ref)	Edad (años)	Tratamientos	N	Dosis (duración)	Escala de hiperactividad	Media (DE)	Significación p (IC95%)
Fitzpatrick (1992) ^[17]	6-11	MLI MLP	19 (estudio cruzado)	≤ 15 mg/día ≤ 20 mg/día (8 semanas)	Conners* (padres)	0,96 (0,50) 0,98 (0,72)	NS
					Conners* (profesores)	0,73 (0,65) 0,77 (0,63)	NS
		TOTS (padres)			0,20 (0,31) 0,22 (0,50)	NS	
		TOTS (profesores)			0,16 (0,44) 0,12 (0,51)	NS	
		SNAP-IV (padres)			0,93 (0,79) 0,96 (0,79) 1,10 (0,69) 1,11 (0,65)	NS (0,03; 0,31)	
Wolraich (2001) ^[18]	6-12	MLI	107	> 30 mg/día	SNAP-IV (profesores)	0,93 (0,79)	NS
		MLP	106	20-40 mg/día (4 semanas)	SNAP-IV (padres)	0,96 (0,79) 1,10 (0,69) 1,11 (0,65)	(0,03; 0,31)

Abreviaturas: NS: diferencia estadísticamente no significativa ($p > 0,05$); SNAP-IV: Swanson, Nolan and Pelham IV Scale (una variante de la escala de Conners); TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad; TOTS: Loney's Time on Task Scale. * Conners' Hyperactivity Index.

Tabla 2. Resultados del análisis del impacto presupuestario de la prescripción de **Rubifen® en lugar de Medikinet®**, considerando únicamente los costes de adquisición de los medicamentos (€ de 2011) (costes para el SNS: 60% del PVPiva).

Ítem	Año 2012	Año 2013	Año 2014	Total 3 años
Tasas teóricas de sustitución BAJAS	5,0%	10,0%	15,0%	
IPSNS	-173.493 €	-340.111 €	-517.560 €	-1.031.163 €
Variación del gasto	-4,04%	-7,53%	-10,92%	-7,61%
Tasas teóricas de sustitución MEDIAS	10,0%	15,0%	20,0%	
IPSNS	-346.986 €	-510.166 €	-690.080 €	-1.547.232 €
Variación del gasto	-8,07%	-11,30%	-14,56%	-11,42%
Tasas teóricas de sustitución ALTAS	15,0%	20,0%	25,0%	
IPSNS	-520.479 €	-680.221 €	-862.600 €	-2.063.300 €
Variación del gasto	-12,11%	-15,07%	-18,20%	-15,22%
Gasto estimado para el SNS sin la sustitución*	4.299.034 €	4.513.985 €	4.739.685 €	13.552.703 €

Abreviaturas: IPSNS: impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud; PVPiva: precio de venta al público, más el IVA; SNS: Sistema Nacional de Salud. *Gasto estimado para el SNS de la prescripción Medikinet®, sin su sustitución por Rubifen®.

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad confirmaron la estabilidad de los resultados obtenidos en el caso base. Considerando un coste mensual de Rubifen® un 50% mayor que el real, la sustitución del MLP durante tres años seguiría generando ahorros, que oscilarían aproximadamente entre 5 y 10 millones de euros. Para una población de pacientes tratada con MLP estimada en un 50% más o menos que en el caso base, el ahorro para el SNS oscilaría entre 8-16 y 2,7-5,4 millones de euros, respectivamente. Finalmente, sin aplicar ningún descuento anual y con descuentos del 6%, el ahorro trienal para el SNS sería de 5,8-11,6 y 5,1-10,4 millones de euros, respectivamente.

Discusión

De acuerdo con el presente estudio, el tratamiento del TDAH de niños y adolescentes con metilfenidato de liberación inmediata puede generar ahorros para el SNS, en comparación con el tratamiento con metilfenidato de liberación prolongada. Este resultado se debe principalmente a dos premisas asumidas en el análisis: a que el coste de adquisición de Rubifen® es inferior al de Medikinet® y Concerta®, y al hecho de que no se haya demostrado que existan diferencias significativas de eficacia o de tolerabilidad entre el MLI y el MLP. Este último extremo está avalado por las revisiones sistemáticas publicadas en España^[1] y en el Reino Unido^[6,7], que recogen los

Tabla 3. Resultados del análisis del impacto presupuestario de la prescripción de **Rubifen® en lugar de Concerta®**, considerando únicamente los costes de adquisición de los medicamentos (€ de 2011) (costes para el SNS: 60% del PVPiva).

Ítem	Año 2012	Año 2013	Año 2014	Total 3 años
Tasas teóricas de sustitución BAJAS	5,0%	10,0%	15,0%	
IPSNS	-740.716 €	-1.452.079 €	-2.209.686 €	-4.402.481 €
Variación del gasto	-4,35%	-8,12%	-11,77%	-8,20%
Tasas teóricas de sustitución MEDIAS	10,0%	15,0%	20,0%	
IPSNS	-1.481.432 €	-2.178.119 €	-2.946.248 €	-6.605.798 €
Variación del gasto	-8,70%	-12,19%	-15,70%	-12,31%
Tasas teóricas de sustitución ALTAS	15,0%	20,0%	25,0%	
IPSNS	-2.222.148 €	-2.904.158 €	-3.682.809 €	-8.809.116 €
Variación del gasto	-13,05%	-16,25%	-19,62%	-16,42%
Gasto estimado para el SNS sin la sustitución*	17.022.791 €	17.873.931 €	18.767.628 €	53.664.350 €

Abreviaturas: IPSNS: impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud; PVPiva: precio de venta al público, más el IVA; SNS: Sistema Nacional de Salud. *Gasto estimado para el SNS de la prescripción Concerta®, sin su sustitución por Rubifen®.

Tabla 4. Resultados del análisis del impacto presupuestario de la prescripción de **Rubifen® en lugar de las formulaciones de metilfenidato de liberación prolongada (Medikinet® y Concerta®)**, considerando únicamente los costes de adquisición de los medicamentos (€ de 2011) (costes para el SNS: 60% del PVPiva).

Ítem	Año 2012	Año 2013	Año 2014	Total 3 años
Tasas teóricas de sustitución BAJAS	5,0%	10,0%	15,0%	
IPSNS	-914.209 €	-1.792.190 €	-2.727.245 €	-5.433.644 €
Variación del gasto	-4,3%	-8,0%	-11,6%	-8,1%
Tasas teóricas de sustitución MEDIAS	10,0%	15,0%	20,0%	
IPSNS	-1.828.418 €	-2.688.285 €	-3.636.327 €	-8.153.030 €
Variación del gasto	-8,6%	-12,0%	-15,5%	-12,1%
Tasas teóricas de sustitución ALTAS	15,0%	20,0%	25,0%	
IPSNS	-2.742.627 €	-3.584.380 €	-4.545.409 €	-10.872.415 €
Variación del gasto	-12,9%	-16,0%	-19,3%	-16,2%
Gasto estimado para el SNS sin la sustitución*	21.321.825 €	22.387.916 €	23.507.312 €	67.217.053 €

Abreviaturas: **IPSNS**: impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud; **PVPiva**: precio de venta al público, más el IVA; **SNS**: Sistema Nacional de Salud. * Gasto estimado para el SNS de la prescripción de las formulaciones de metilfenidato de liberación prolongada, sin su sustitución por el metilfenidato de liberación inmediata.

resultados de los cinco ensayos clínicos comparativos disponibles^[17-21]. Los resultados del análisis fueron estables cuando se efectuaron análisis de sensibilidad extremos para los valores tomados en el caso base.

A pesar de que no se ha demostrado que existan diferencias de eficacia entre MLI y MLP, se han publicado varios análisis de coste-efectividad en los que se ha comparado la eficiencia de ambos tratamientos en niños con TDAH. En un estudio holandés publicado en 2006, efectuado mediante un modelo de Markov, se estimó la relación coste-efectividad del tratamiento con MLP en jóvenes con TDAH que no respondían adecuadamente al tratamiento con MLI, y se llegó a la conclusión de que, en esa situación, el MLP sería coste-efectivo^[22]. A este respecto, cabe decir que sería interesante disponer de un análisis inverso que permitiese evaluar la relación coste-efectividad del tratamiento con MLI en los pacientes con respuestas subóptimas al tratamiento con MLP. Lamentablemente, no hemos encontrado ningún estudio de tales características. Por otra parte, en un estudio finlandés publicado únicamente como resumen de congreso^[23] se hizo un análisis de coste-efectividad basado en un estudio clínico aleatorizado pero no enmascarado (por tanto sin un adecuado control del sesgo de evaluación), y se llegó a la conclusión de que el MLP sería coste-efectivo frente al MLI.

El *NIHR Health Technology Assessment Programme* del Reino Unido^[7] efectuó un análisis económico en el cual se comparaba la relación coste-efectividad de diferentes tratamientos consecutivos del TDAH en niños y adolescentes. Por lo que se refiere a la comparación indirecta de MLI y MLP, la secuencia de tratamientos MLI-atomoxetina-dexanfetamina-ningún tratamiento generaría por cada paciente un menor coste (1.233 £ frente a 1.470 £) y más años de vida ajustados por su calidad (AVAC) (0,8279 frente a 0,8273) que la secuencia de tratamientos iniciada con MLP (MLP-atomoxetina-dexanfetamina-ningún tratamiento). Lo mismo ocurriría en el caso de que la segunda y tercera líneas de tratamiento fueran, respectivamente, dexanfetamina y atomoxetina (1.140 £ frente a 1.336 £; 0,8283 AVAC frente a 0,8277 AVAC)^[7].

Aunque la revisión sistemática y el análisis económico publicados por el NIHR y el NICE^[6,7] han sido criticados^[24], actualmente constituyen la síntesis de la evidencia más objetiva y de mejor metodología de todas las publicadas.

De acuerdo con las diferentes revisiones sistemáticas independientes disponibles y el modelo desarrollado, el tratamiento del TDAH de niños y adolescentes con metilfenidato de liberación inmediata puede generar ahorros para el SNS, en comparación con el tratamiento con metilfenidato de liberación prolongada.

Financiación y conflicto de intereses

Este estudio ha sido financiado por Laboratorios Rubió, S.A. César Molinero es Director médico de Laboratorios Rubió, S.A. El resto de los autores no tiene ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2010.
- Pascual-Castroviejo I. Trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Asociación Española de Pediatría y Sociedad Española de Neurología Pediátrica. Protocolos de Neurología (2008). Disponible en URL: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20-tdah.pdf (consulta: abril de 2011).
- American Psychiatric Association. DSM-IV TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-IV Texto revisado. Barcelona: Masson; 2001.
- Fernández-Jaén A, Martín D. Medicamentos estimulantes en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Jano* 2010; 69-72.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Great Britain: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist; 2009.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Methylphenidate, atomoxetine and desamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents (review). *Technology Appraisal* 98. London, 2006.
- King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess* 2006; 10 (23).
- Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: abril de 2011).
- Robinson R. Economic evaluation and health care: cost and cost-minimisation analysis? *BMJ* 1993; 307: 726-8.
- López J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit* 2010; 24: 154-170.
- Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.
- Ventas (unidades y euros) al mayorista de Rubifen®, Concerta® y Medikinet®. Laboratorios Rubió, TAM Febrero de 2011 (datos en archivo).
- Rubio-Terrés C, Obrador A, Hinojosa J. Impacto presupuestario del tratamiento de la colitis ulcerosa con dos especialidades de mesalazina equivalentes terapéuticos (Estudio COSTECU). *Pharmacoeconomics Spa Res Art* 2007; 3: 163-171.
- Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics Spa Res Art* 2005; 2: 65-78.
- NICE. Guide to the methods of technology appraisal. London: National Institute for Clinical Excellence, April 2004.
- Rubio-Terrés C, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, del Llano J, Badia X, por el Grupo ECOMED. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clí (Barc)* 2004; 122: 668-674.
- Fitzpatrick PA, Klorman R, Brumaghin JT, Borgstedt AD. Effects of sustained-release and standard preparations of methylphenidate on attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 226-234.
- Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, et al. Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; 108: 883-892.
- Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A, Fabiano GA, Morrisey SM, et al. Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* 2001; 107: E105.
- Pelham WE, Jr., Sturges J, Hoza J, Schmidt C, Bijnlsma JJ, Milich R, et al. Sustained release and standard methylphenidate effects on cognitive and social behavior in children with attention deficit disorder. *Pediatrics* 1987; 80: 491-501.
- Pelham WE, Jr., Greenslade KE, Vodde-Hamilton M, Murphy DA, Greenstein JJ, Gnagy EM, et al. Relative efficacy of long-acting stimulants on children with attention deficit-hyperactivity disorder: a comparison of standard methylphenidate, sustained-release methylphenidate, sustained-release dextroamphetamine, and pemoline. *Pediatrics* 1990; 86: 226-237.
- Faber A, van Agthoven M, Kalverdijk LJ, Tobi H, de Jongvan den Berg LT, Annemans L, Postma MJ. Long-acting methylphenidate-OROS in youths with attention-deficit hyperactivity disorder suboptimally controlled with immediate-release methylphenidate: a study of cost effectiveness in The Netherlands. *CNS Drugs* 2008; 22: 157-170.
- Schlender M, Hjelmgren J. Cost-effectiveness of long-acting methylphenidate for treatment of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents in Finland: an evaluation based upon a randomized clinical trial (RCT). *Value in Health* 2008; 11: A339-340.
- Schlender M. The NICE ADHD health technology assessment: a review and critique. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2008; 2:1; doi:10.1186/1753-2000-2-1.

Correspondencia: Carlos Rubio Terrés. HEALTH VALUE. Health Economics and Research of Outcomes Consulting. C/ Virgen de Aránzazu, 21. 28034 - Madrid. Correo electrónico: crubioterras@healthvalue.org

