

KOSTENEFFEKTIVITÄT VERBESSERTER COMPLIANCE MIT MEDIKAMENTÖSER THERAPIE DER ADHS BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN AUS DER PERSPEKTIVE DER GKV

Michael Schlander¹, Götz-Erik Trott², Kristen Migliaccio-Walle³, Jaime Caro³

¹Ludwigshafen und Witten/Herdecke, ²Aschaffenburg; ³Dorval, QC (Kanada)

Die Therapie der ADHS mit Methylphenidat wurde in mehreren Studien in Kanada, England und den Vereinigten Staaten als kosteneffektiv beschrieben. Entsprechende Daten für Deutschland liegen nicht vor.

Kosten-Effektivität von Methylphenidat (IR) bei ADHS

- CCOHTA (Kanada, 1998)¹ Dosis MPH IR: 2 x 10mg
 - MPH IR dominant mit einer ICER* von **CAN-\$ 498 / ES** (Basis CTRS, WMD) (*ICER versus eine hypothetische Alternative „Do Nothing“)
- NICE (England, 2000)² Dosis MPH IR: 3 x 10mg
 - Kosten / QALY geschätzt auf **£ 9,200 - £ 14,600**
- MTA-Studie (USA, 2004)³
 - „Medication Management“ (MPH 37.7mg/d t.i.d.) versus Community Care⁴: **US-\$ 360 / „normalisierten“ Patienten** (SNAP-IV-Score <1); oder ~ **3.100 US-\$ / QALY**
 - „Combination Treatment“ (MPH 31.2 mg/d t.i.d.) vs. Behavioral Treatment: **US-\$ 2,500 / „normalisierten“ Patienten**; oder ~ **21,000 US-\$ / QALY**

¹ Zupancic et al. (1998) a six-point or one standard deviation (weighted mean) difference was considered clinically relevant. CAN\$ (1997).
² Lord & S. Paisley (2000) and A. Gilmore & R. Milne (2001) NIS perspective, one year time horizon, £ (1997); P. Jensen et al. (2004), M. Schlander et al. (2004) societal perspective, one-year time horizon, US\$ (2000). *Note that most Community Care patients received MPH, mean total daily dose / day at study completion: 22 mg, averaging 2.3 doses per day (vs. 10 doses per day for MTA-treated subjects) - cf. MTA (1999).

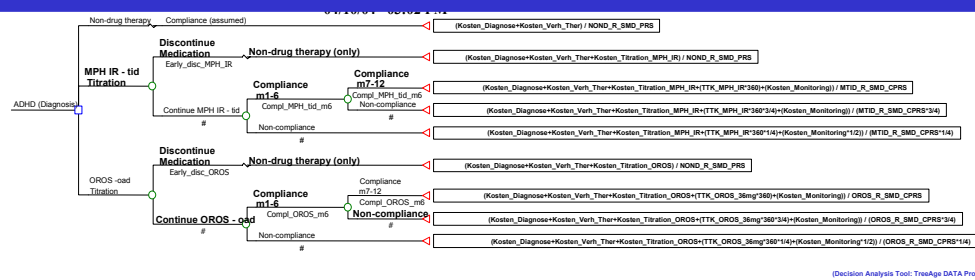
Gesundheitsökonomische Evaluationen von „Modified Release“ (MR)-Produkten fehlen bislang. Da sich ein Hauptvorteil dieser neuen Darreichungsformen auf die verbesserte Compliance zurückführen lässt, deren praxisrelevante Erfassung in kontrollierten klinischen Studien nicht möglich ist, bedarf es einer geeigneten ökonomischen Modellbildung.

Gründe für Noncompliance mit ADHS-Therapie¹

- **Hinderungsründe für gute Compliance**
 - Unannehmlichkeit mehrfacher täglicher Einnahme
 - **Stigmatisierung** in Verbindung mit Medikamenteneinnahme
 - **Bedenken** hinsichtlich Arzneimittelsicherheit / Nebenwirkungen
 - **Unangenehme Empfindungen** in Verbindung mit Medikamenteneinnahme
 - Schluckschwierigkeiten
 - Persönliche (oder seitens der Eltern!) **Einstellung zu (Psycho-)Pharmakotherapie**
- **Mangelhafte Betreuung**
- **Krankheitsspezifische Faktoren**
 - **Verhaltensstörungen (oppositionelles und antisoziales Verhalten)**
 - **Leichte Ablenkbarkeit**
 - **Mangelhafte Selbstkontrolle**

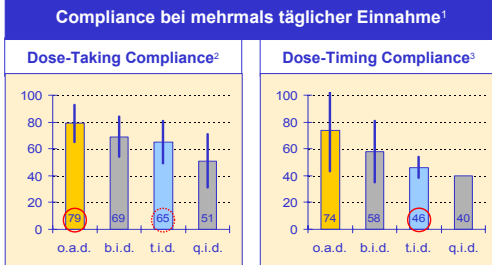
¹ In Anlehnung an J. Swanson, CNS Drugs 2003; 17 (2): 117-131; hervorgehoben (in rot und kursiv) Faktoren mit spezifischer Relevanz für ADHS

Ökonomisches Modell

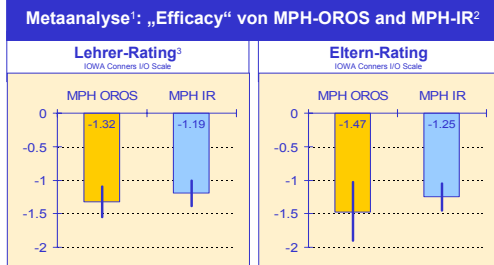


Noncompliance bei Kindern und Jugendlichen ist besonders bei mehrfach täglicher Einnahme zu erwarten, (u.a.) da bereits eine Verzögerung von 1 Stunde (entsprechend der Definition von Dose-Timing-Compliance bei Claxton et al. 2001, Abb. 1) zum Auftreten von spezifischen Krankheitssymptomen führen kann – vgl. Box „Gründe für Noncompliance“.

Die Wirkung von Methylphenidat-OROS (Concerta[®], o.a.d.) wurde mittels einer Metaanalyse der drei publizierten randomisierten Vergleichsstudien mit Methylphenidat-IR (Ritalin[®], t.i.d.) bestimmt. Alle Ergebnisse beziehen sich auf die Effektivität und Kosteneffektivität bei der Addition einer Stimulanzientherapie auf einer laufenden Verhaltenstherapie.



²Source: A.J. Claxton et al., Clin. Therapeutics 2001; 23 (8): 1296-1310; *number of reports: 85, o.a.d. vs. t.i.d., p=0.008; o.a.d. vs. q.i.d., p=0.001; b.i.d. vs. q.i.d., p=0.001; o.a.d. vs. b.i.d. and b.i.d. vs. t.i.d. regimens vs. b.i.d. show standard deviations; note that 70 percent of reports (70%) defined compliance as the proportion of days with the appropriate number of doses taken; *number of reports: 14 (too few studies for statistical comparisons).



³Analysis consistently using the more conservative random effects model. Note that calculations using a fixed effects model produce more favorable results for MPH-OROS, showing, for instance, a statistically significant advantage over MPH-IR in parent ratings (p<0.05). *One-week efficacy data from three studies: W.E. Pelham et al., Pediatrics 2001; 107 (6): 1-15; M.L. Wolach et al., Pediatrics 2001; 108 (4): 883-892; J. Swanson et al., Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60: 204-211. Data extrapolated to one-year analysis period in economic model (for clinical data supporting this assumption see T. Wilens et al., J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2003; 42 (4):424-433). *Primary efficacy endpoint (all trials).

Compliance mit Stimulanzien bei Langzeittherapie	Autoren	Medikation	Meßmethode	Patienten	Compliance (nach Monaten)	Compliance (12 Mon.-Projektion)
	Kauffman (1981)	MPH	Urinproben	n = 12	67% (4/4m)	~30%
	Firestone (1982)	MPH	Elterbericht	n = 76	56% (10m)	50%
	Sleator et al. (1982)	Stimulanzien	Lehrer-&Elterbericht	n = 52	35% (12m)	35%
	Brown et al. (1985)	MPH	Pill Count	n = 30	77% (3m)	35%
	Brown et al. (1987)	MPH	Pill Count	n = 58	75% (3m)	32%
	Johnston & Fine (1993)	MPH	Mündl. Bericht	n = 24	80% (3m)	41%

Die **Kosten** wurden aus Sicht der Gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland erfasst, unter Berücksichtigung eines aktuellen Punktwertes für ärztliche Leistungen von 4 Cent (für psychotherapeutische Leistungen gestützter Punktwert von 5 Cent) und für Arzneimittel unter Berücksichtigung der aktuellen Apothekenverkaufspreise (AVP, Quelle ifap-Index Januar 2004) abzüglich Eigenbeteiligung der Patienten und GKV-Abschlag der Apotheken sowie eines Sonderrabatts auf den anhand der Arzneimittelpreisverordnung berechneten Herstellerabgabepreis (HAP) für die GKV in Höhe von zur Zeit 16 Prozent.

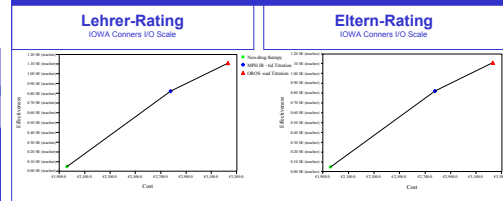
Ressourcenverbrauch und Faktorpreise:

Medikation: Dosierung im Durchschnitt entsprechend der DDD: MPH-IR 3x10mg; MPH-OROS 1x36mg

Faktorpreise (effektiv für die GKV) von 1,33 €/DDD MPH-IR (Ritalin[®]) bzw. 2,35€/DDD MPH-OROS (Concerta[®])

Ärzt. Leistungen: gemäß Leitlinien (DGKJP 2003), Expertenschätzung, Zupancic et al. (1998, pp. 17, 21), Schlander et al. (2004) und EBM / Kölner Kommentar 1998 / 2002

Ergebnisse: Kosten-Effektivität MPH-OROS



Die **inkrementale Kosten-Effektivität (ICER)** von Methylphenidat-OROS liegt im **Lehrer-Urteil** bei

1.564 € pro Effect Size (CTRS) über ein Jahr im Vergleich zu 1.061 € pro Effect Size (CTRS) über ein Jahr für konventionelles Methylphenidat-IR (im Vergleich zu Nur-Verhaltenstherapie)

und im **Eltern-Urteil** bei

1.220 € pro Effect Size (CPRS) über ein Jahr im Vergleich zu 1.008 € pro Effect Size (CPRS) über ein Jahr für konventionelles Methylphenidat (im Vergleich zu Nur-Verhaltenstherapie).

Schlussfolgerung

Die Kosteneffektivität von Methylphenidat-OROS bewegt sich den vorliegenden Daten folgend sicher in einem – auch gemessen an Methylphenidat-IR – akzeptablen, bezogen auf die hier nicht berechneten Kosten / QALY sehr wahrscheinlich in einem attraktiven Bereich, gemessen an den derzeit international üblichen Schwellenwerten für Inkrementale Kosten-Effektivitäts-Relationen (ICERs).

Umfangreiche **Sensitivitätsanalysen** wurden durchgeführt und werden auf Anfrage zur Verfügung gestellt. Sie zeigen, daß das Ergebnis der vorliegenden Evaluation sensitiv ist gegenüber den Compliance-Annahmen (vorlegend: MPH-OROS 79%; MPH-IR 50%), die Schlussfolgerung davon jedoch nicht infrage gestellt wird.