Artikel online veröffentlicht: 14.07.2021

Spravato oder die Frage: „Wie viel darf ein Antidepressivum kosten?“

Spravato or the Question: „How Much May an Antidepressant Cost?“

Hermann Spießl

Autor
Hermann Spießl

Institut
Bezirkskrankenhaus Landshut, Deutschland

Bibliografie
Psychiat Prax 2021; 48: 227–230
DOI 10.1055/a-1500-9805
ISSN 0303-4259
© 2021. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. Hermann Spießl, Bezirkskrankenhaus Landshut, Prof.-Buchner-Straße 22, 84034 Landshut, Deutschland
h.spiessl@bkh-landshut.de

Über 10 Jahre ist es her, dass mit Agomelatin ein neues Antidepressivum auf den Markt kam. Große Hoffnungen ruhen daher auf (Es)Ketamin. Ketamin – eine aufgrund der Wirkmechanismen pharmakologisch interessante Substanz – konnte seine Wirkung im klinischen Alltag als i. v. Infusion in der Dosierung 0,5 mg/kg KG (off-label) wie auch in einer Reihe offener Studien und RCTs zeigen, in Einzelfällen mit oft beeindruckenden Effekten. Die Kosten für eine Ketamin-i. v.-Behandlung inkl. Überwachung lagen bei etwa 200 Euro.

Mit Spannung wurde daher die Zulassung von (Es)Ketamin in einer einfacheren Applikationsform erwartet. Diese erfolgte für Esketamin Nasenspray (Spravato) 2019 in den USA und im EWR, seit Frühjahr 2021 ist Spravato nun zum Einsatz im stationären Bereich unter Beachtung besonderer Sicherheitsvorkehrungen verfügbar. Spravato kann auf Antrag des Krankenhauses als sog. „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode“ (NUB) abgerechnet werden – außerbudgetär, zeitlich befristet und fallbezogen/sachgerecht (was letztendlich aber erst in den Verhandlungen der Vertragsparteien vor Ort mit dem Krankenhaus festgelegt wird und somit ein wirtschaftliches Risiko für die Kliniken darstellt). Seit 01.03.2021 läuft das AMNOG-Verfahren der frühen Nutzungsbewertung, der Beschluss des G-BA soll am 19.08.2021 erfolgen. Der vom Hersteller aktuell festgesetzte Preis für Spravato in Deutschland: 345 Euro pro Nasenspray (28 mg), Mindestabnahme 24 Nasensprays (entsprechend 8280 Euro für 4 Behandlungswochen).

Spravato bei therapieresistenter Depression

Die Zulassung für Spravato erfolgte zunächst (2019) zur Anwendung in Kombination mit einem SSRI oder SNRI bei Erwachsenen mit therapieresistenter majorer Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben. Die 3 Kurzzeitstudien TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 [1–3] über einen Zeitraum von jeweils nur 28 Tagen zeigten in der Verumgruppe (Antidepressivum + Esketamin) eine gegenüber der Kontrollgruppe (Antidepressivum + Placebo) eine zusätzliche Abnahme des MADRS-Gesamtscores zwischen 3,2 und 4,3 Punkten, die nur in einer Studie [2] signifikant war. Die Rückfallpräventionsstudie SUSTAIN-1 [4] mit knapp 300 Patienten ergab eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos bei Patienten mit stabiler Remission (27 vs. 45 %; $p = 0{,}003$; NNT = 6) bzw. stabiler Response (26 vs. 58 %; $p < 0{,}001$; NNT = 4). Die Langzeitsicherheitsstudie SUSTAIN-2 [5] mit etwas mehr als 800 Patienten über 52 Wochen erbrachte eine gegenüber der Kontrollgruppe schlechtere Verträglichkeit, die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindelgefühle (33 %), Dissoziationen (28 %), Übelkeit

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

(25 %) und Kopfschmerzen (25 %), Therapieabbrüche erfolgten in knapp 10 %.

Aufgrund der geringen und klinisch fraglich relevanten Unterschiede zwischen Verum- und Kontrollgruppe, der vermehrten Nebenwirkungen sowie der häufigeren Todesfälle und Suizide in der Verumgruppe, des Missbrauchsrisikos wie auch aus methodologischer Sicht (u. a. Kürze der Studiendauer/fragliche Langzeitwirksamkeit, Fehlinterpretation von Absetzeffekten als Rückfälle, auffällige Daten aus dem polnischen Studienzentrum), wurde bezüglich der raschen („Fast Track and Breakthrough Therapy") und wenig substantiierten Zulassung von Spravato vielerorts Kritik geübt [6–9]. Auch das National Institute of Health and Care Excellence (NICE) empfiehlt Spravato bislang nicht [10].

Kosteneffektivität von Spravato bei therapieresistenter Depression

Neben der therapeutischen Effektivität eines Medikaments ist aber auch seine Kosteneffektivität relevant. Ross u. Soeteman [11] analysierten die Kosteneffektivität von Spravato auf Basis der 3 TRANSFORM-Studien bezüglich Remission, Response, Quality-adjusted life-years (QALYs) und inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relationen (IKERs). Ihr Ergebnis: Die berechneten IKERs lagen – sowohl unter Kostenträger- als auch unter gesellschaftlicher Perspektive – jeweils bei ca. 240 000 USD/QALY und mit einer Wahrscheinlichkeit von über 95 % über der Kosten-Effektivitäts-Schwelle von 150 000 USD/QALY. Selbst bei Zugrundelegung dieser sehr hohen Kosten-Effektivitäts-Schwelle (i. e. sehr hohen fiktiven Zahlungsbereitschaft) wäre aus Sicht der Autoren nur ein Preis von ca. 140 USD/Dosis wertbasiert. Auch Agboola u. Mitarb. [12] untersuchten die Kosteneffektivität von Spravato unter Zugrundelegung der 3 o. g. Kurzzeitstudien. Sie errechneten eine IKER von 198 000 USD/QALY, was ebenfalls weit über allen Kosten-Effektivitätsschwellen liegt und somit auf ein geringes „Preis-Leistungs-Verhältnis" hinweist. Es sei angemerkt, dass in der Regel 30 000 bis max. 50 000 USD/QALY (oder NICE: 20 000 GBP/QALY) als kosteneffektiv angesehen werden und dass optimierte Depressionsbehandlungen meist eine IKER von unter 20 000 USD/QALY aufweisen [13]. Somit wäre bei Spravato nur ein Preis von 20 bis max. 50 USD (entsprechend 17–42 Euro) wertbasiert.

Spravato zur akuten Kurzzeitbehandlung

Aufgrund einer Zulassungserweiterung (2020) kann innerhalb des EWR Spravato in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer majoren Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, angewendet werden. Basis für die erweiterte Zulassung waren die Studien ASPIRE-I und ASPIRE-II [14, 15], 2 identisch aufgebaute, an unterschiedlichen Studienzentren durchgeführte doppelblinde RCTs. Im Vergleich zur aktiven, i. e. SSRI/SNRI im Rahmen der Standardbehandlung (SOC), Kontrollgruppe (SOC + Placebo) zeigte sich in der Verumgruppe (SOC + Esketamin 84 mg/56 mg) eine rasche (bereits nach 4 Stunden!) und nach 24 Stunden jeweils signifikante ($p < 0{,}006$) zusätzliche Verringerung des MADRS-Gesamtscores von 3,7 bzw. 3,9 (gepoolt 3,8) Punkten. Eine Reduktion der Suizidalität – bei ca. 70 % bzw. 90 % der Patienten lag bei Studienbeginn gemäß CGI-SS-r eine mindestens „deutliche Suizidalität" vor – zeigte sich in den verwendeten Skalen jeweils nur tendenziell, die Effekte waren in beiden Studien nicht signifikant. Nebenbei sei bemerkt, dass Spravato dennoch in den USA eine Zulassung bei Depressionen mit akuten Suizidgedanken und akutem suizidalen Verhalten erhalten hat. Ein „Hype in der Suizidprävention" ist somit nicht berechtigt [16].

Aktuell wird vom Hersteller diese zweite Indikation in den Vordergrund gestellt und Spravato als erster Vertreter der Generation der schnell wirksamen Antidepressiva (RAAD) vermarktet. Allerdings ist allein schon die Beschreibung dieser Indikation ungewöhnlich, lang und unscharf, sodass sie zunächst bei den Launch-Symposien und -Workshops von Fachvertretern interpretiert werden muss. Was sind „depressive Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen"? Nach meinem interessenkonfliktfreien Dafürhalten sind es (nur) Suizidalität und Stupor, im weiteren Sinne noch handlungsbestimmende psychotische Symptome und ausgeprägte Angst/Panik. Im Notfall verwenden wir zur Akutbehandlung dafür – leitliniengerecht und seit Jahren klinisch bewährt – Lorazepam. Bei akuter Suizidalität wäre eine Behandlung ohne Lorazepam sogar ein möglicher Behandlungsfehler. Warum brauchen wir dafür nun Spravato? Die Reduktion der Suizidalität war in den beiden ASPIRE-Studien nicht signifikant, also ein schlechtes Argument in einem Zivil- oder Strafprozess im Falle eines Suizids oder Suizidversuchs mit gesundheitlichen Folgen. Bei der (möglichen) Kombination von Esketamin mit Lorazepam ist Vorsicht angebracht, da sich Sedierung und Somnolenz (und andere UAW) verstärken können. Bezüglich Stupor, Angst/Panik und psychotischen Symptomen sind die Daten der bisherigen Studien zu begrenzt, um Aussagen machen zu können.

Kosteneffektivität von Spravato in der akuten Kurzzeitbehandlung

Spravato soll – analog den ASPIRE-Studien – in der akuten Kurzzeitbehandlung zweimal wöchentlich über 4 Wochen in einer Dosis von 56–84 mg (bei Personen über 65 Jahre 28 mg) verabreicht werden. Bei einem Preis pro Nasenspay von 345 Euro betragen die Therapiekosten bei 84 mg Spravato für 4 Wochen 8280 Euro. In der Indikation der akuten Kurzzeitbehandlung wird der rasche Effekt von Esketamin herausgestellt, sodass anstelle einer Kosten-Nutzwert-Analyse mit Bezug auf QALYs auch der Bezug auf die Verringerung des MADRS-Gesamtscores (auch primäres Outcomekriterium der ASPIRE-Studien), sinnvoll ist. Durch Esketamin + SOC wird gegenüber Placebo + SOC eine weitere Reduktion des MADRS-Gesamtscores von gepoolt 3,8 Punkten nach 24 Stunden erreicht. Die IKER (Kostendifferenz/Effektdifferenz) beträgt somit knapp 2180 Euro/MADRS-Punkt.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Wie viel darf ein MADRS-Punkt kosten? Dazu als Erinnerung: Die Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS) ist ein Fremdbeurteilungsinstrument zur Einschätzung der Schwere einer Depression. Der Fragebogen besteht aus 10 Fragen, die auf einer 7-stufigen Skala von 0–6 bewertet werden. Der Gesamtscore liegt somit zwischen 0 und 60. Die LSM-Differenz (Esketamin + SOC vs. Placebo + SOC) betrug gepoolt für beide ASPIRE-Studien 3,8 Punkte. Sind auf einer Skala mit max. 60 Punkten Unterschiede von knapp 4 Punkten klinisch relevant? Vier Punkte in der MADRS bedeuten z. B., dass bei vier Items statt „deutlich" nur noch „mäßig" angekreuzt wird. Was meint „deutlich", was ist nur „mäßig"? Eine klare Operationalisierung – und damit eine hohe Interraterreliabilität – ist hier nicht ganz einfach. Zudem könnte ein Bias entstanden sein, da aufgrund erkennbarer und relativ prägnanter Nebenwirkungen von Esketamin (z. B. Dissoziationen in ca. 25 % der Fälle) die Studien in einem nicht kleinen Teil der Probanden sicher nicht doppelblind durchzuführen waren. Laut Hersteller sei – mit Bezug auf Duru u. Fantino [17] – ein Unterschied von 1,6–1,9 MADRS-Punkten klinisch relevant. Dem sind allerdings aktuellere Analysen [18, 19] gegenüberzustellen, die den Schluss zulassen, dass Unterschiede von 8 MADRS-Punkten die Schwelle für eine minimale Verbesserung darstellen. Keine der beiden ASPIRE-Studien erreichte selbst an der oberen Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls 8 Punkte (6,4 bzw. 6,7, gepoolt 5,7 Punkte), so dass die Unterschiede Esketamin + SOC vs. Placebo + SOC als klinisch nicht relevant eingeschätzt werden müssen.

Wird die Behandlung mit Spravato nach 4 Wochen 1-mal pro Woche (oder alle 2 Wochen fortgeführt), entstehen weitere Kosten, pro Anwendung von 84 mg Esketamin 1035 Euro. Bei einer Gesamtdauer von 8 Wochen Behandlung, was bei (mittel)schweren depressiven Störungen nicht unüblich ist, entstehen durch Spravato allein bis zu 12 420 Euro zusätzliche Kosten. Da die dafür zusätzlich gewonnenen MADRS-Punkte im Behandlungsverlauf – so die Studien – gegenüber der Standardbehandlung konstant bleiben und nicht zunehmen, ergibt sich bei 8 Wochen Behandlung eine IKER von knapp 3270 Euro/MADRS-Punkt.

Nur zum Vergleich: Bei einem Tagessatz von 270 Euro bekommt man für 12 420 Euro in einer Klinik 46 Tage psychiatrisch-psychotherapeutische Komplexbehandlung, umgerechnet bei Psych-PV A1 sind das pro Patient 22,7 Stunden Arzt/Ärztin, 93,8 Stunden Pflegedienst usw., insgesamt 146,5 Stunden Fachpersonal. Was würde diese Behandlungszeit add-on zusätzlich bringen? Vermutlich mehr als 4 MADRS-Punkte.

Fazit

Resümierend ist festzuhalten, dass Spravato ein die bisherige Behandlung bereicherndes, aber nebenwirkungsreiches und risikobehaftetes Medikament ist, das im Einzelfall beeindruckende und rasche Verbesserungen der depressiven Symptomatik erbringt, in RCTs allerdings nur mäßige Effekte zeigt und unter Berücksichtigung des hohen Preises nicht kosteneffektiv und eindeutig überteuert ist. Die Kosten von Spravato befinden sich in der Kategorie der derzeit teuersten Krebsmedikamente und überschreiten alle bisherigen direkten Kosten der Depression [20]. Ob sich die hohen direkten Kosten von Spravato durch eine Verkürzung der stationären Behandlungsdauer und/oder durch eine Reduktion der indirekten Kosten „rechnen", könnten weitere Studien klären. Letztendlich ist es aber auch eine Werteentscheidung, wie hoch die Zahlungsbereitschaft der Kostenträger bzw. der Gesellschaft pro zusätzlich gewonnener Effekteinheit (QALY/MADRS-Punkt) ist.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

[1] Fedgchin M, Trivedi M, Daly E et al. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: Results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). Int J Neuropsychopharmacol 2019; 22: 616–630

[2] Popova V, Daly EJ, Trivedi M et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. Am J Psychiatry 2019; 176: 428–438

[3] Ochs-Ross R, Daly E, Zhang Y et al. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression – TRANSFORM-3. Am J Geriatr Psychiatry 2020; 28: 121–141

[4] Daly E, Trivedi MH, Janik A et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression. A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2019; 76: 893–903

[5] Wajs E, Aluisio L, Holder R et al. Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: Assessment of long-term safety in a Phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). J Clin Psychiatry 2020; 81: 19m12891

[6] Christea IA, Daudet F. US Food and Drug Administration approval of esketamine and brexanolone. Lancet Psychiat 2019; 6: 975–977

[7] Turner EH. Esketamine for treatment-resistant depression: seven concerns about efficacy and FDA approval. Lancet Psychiat 2019; 6: 977–979

[8] Gastaldon C, Papola D, Ostuzzi D et al. Esketamine for treatment resistant depression: a trick of smoke and mirrors? Epidemiol Psychiatr Sci 2020; 29: e79, 1–4

[9] Horowitz MA, Moncrieff J. Are we repeating mistakes of the past? A review of the evidence of esketamine. Br J Psychiatry 2020: 1–4. doi:10.1192/bjp2020.89

[10] Mahase E. Esketamine for treatment resistant depression ist not recommended by NICE. BMJ 2020; 368: m329

[11] Ross EL, Soeteman D. Cost-effectiveness of esketamine nasal spray for patients with treatment-resistant depression in the United States. Psychiatr Serv 2020; 71: 988–997

[12] Agboola F, Atlas SJ, Touchette DR et al. The effectiveness and value of esketamine for the management of treatment-resistant depression. J Manag Care Spec Pharm 2020; 26: 16–20

[13] Donuhoe JM, Pincus HA. Reducing the societal burden of depression: a review of economic costs, quality of care and effects of treatment. Pharmacoeconomics 2007; 25: 7–24

[14] Fu D-J, Ionescu DF, Li X et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

have active suicidal ideation with intent: double-blind, randomized study (ASPIRE I). J Clin Psychiatry 2020; 81: 19m13191

[15] Ionescu DF, Fu D-J, Qiu X et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: Results of a Phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II). Int J Neuropsychopharmacol 2021; 24: 22–31

[16] Plöderl M, Volkmann C. Esketamin. Ein berechtigter Hype in der Suizidprävention? Suizidprophylaxe 2021; 48: 10–14

[17] Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. Curt Med Res Open 2008; 24: 1329–1335

[18] Leucht S, Fennema H, Engel RR et al. What does the MADRS mean? Equipercentile linking with the CGI using a company database of mirtazapine studies. J Affect Disord 2017; 210: 287–293

[19] Hengartner MP, Jakobsen JC, Sorensen A et al. Efficacy of new-generation antidepressants assessed with Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the gold standard clinician rating scale: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. PLoS ONE 2020; 15: e0229381

[20] Eden J-L, Konnopka A, König HH. Kosten der Depression in Deutschland. Psychiat Prax 2021. doi:10.1055/a-1399-4430

Publikationshinweis

Editorials stellen nicht unbedingt die Meinung von Herausgebern oder Verlag dar. Bei Editorials handelt es sich um Meinungsbeiträge der Autoren, die kein Peer-Review-Verfahren durchlaufen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.