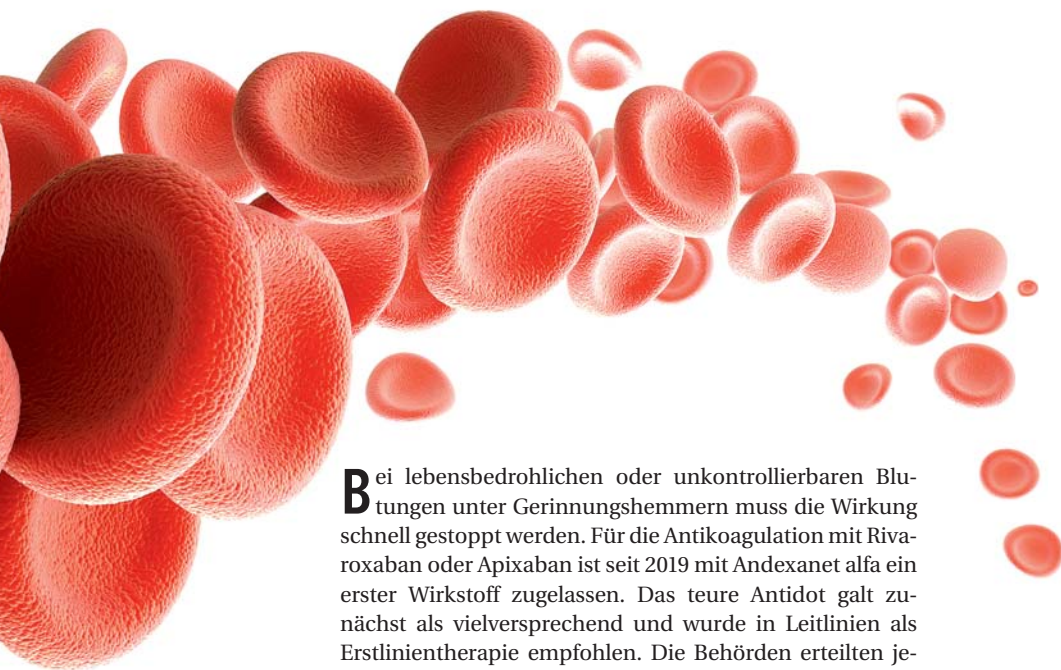


Antidot enttäuscht Erwartungen

Das Antidot Andexanet alfa gegen die Gerinnungsfaktor-Xa-Hemmer Apixaban und Rivaroxaban birgt erhebliche Risiken, während sein Nutzen für die Patientinnen und Patienten fraglich bleibt.



Bei lebensbedrohlichen oder unkontrollierbaren Blutungen unter Gerinnungshemmern muss die Wirkung schnell gestoppt werden. Für die Antikoagulation mit Rivaroxaban oder Apixaban ist seit 2019 mit Andexanet alfa ein erster Wirkstoff zugelassen. Das teure Antidot galt zunächst als vielversprechend und wurde in Leitlinien als Erstlinientherapie empfohlen. Die Behörden erteilten jedoch nur eine „conditional/bedingte“- (EMA-) beziehungsweise „accelerated/beschleunigte“- (FDA-) Zulassung und forderten weitere Daten. In einer ersten Nutzenbewertung des IQWiG lagen 2019 noch keine vergleichenden Studien- daten vor – mit dem IQWiG-Fazit: Zusatznutzen nicht belegt. Daraufhin fasste der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen befristeten Beschluss.

Studienergebnisse nicht aussagekräftig

Im Sommer 2025 legte der Hersteller ein neues Dossier mit Daten aus einer von der EMA geforderten Studie vor. Eingeschlossen waren darin überwiegend Betroffene mit intrazerebraler Blutung. Im Vergleichsarm war jegliche Behandlung außer Andexanet alfa möglich – meist mit Prothrombinkomplexkonzentraten im „Off-Label-Use“. Aus Sicht des Herstellers zeigen die Daten beim primären Studienendpunkt „effektive Hämostase“ positive Effekte. Aus Sicht des IQWiG ist dieser Endpunkt allerdings für die Nutzenbewertung als Surrogat nicht aussagekräftig. Für eine effektive Hämostase durften unter anderem zwölf Stunden nach der Randomisierung die Hämatome nicht um mehr als 35 Prozent expandiert sein, und der NIHSS-Score, der die neurologische Symptomatik abbildet, durfte um höchstens sechs Punkte angestiegen sein. Der Knackpunkt: Die Eignung der Hämatomexpansion als Surrogat ist nicht belegt und es ist unklar, inwieweit sich ein Effekt in der Hämatomexpansion in eine relevante Vermeidung langfristiger, spürbarer Be-

eintrachtigungen übersetzt. Allerdings treten nach Einnahme des Wirkstoffs mehrere schwerwiegende Nebenwirkungen auf wie Herzerkrankungen, thrombotische Ereignisse und ischämische Schlaganfälle.

Entsprechend kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass Andexanet alfa bei intrazerebralen Blutungen einen geringeren Nutzen hat als die bisherige Standardbehandlung (off-label mit Prothrombinkomplexkonzentraten). Zudem erhebt die lang erwartete randomisierte kontrollierte Studie wichtige Endpunkte wie die neurologische Symptomatik nur bis 72 Stunden nach der Randomisierung und der gesamte Studienzeitraum umfasst nur 30 Tage. Auch der G-BA hat dem Wirkstoff Andexanet alfa einen geringeren Zusatznutzen gegenüber der bisherigen Standardtherapie zugesprochen. Dieser Beschluss ist ebenfalls befristet, da die EMA weitere Studien verlangt. In den USA wurde das Präparat kürzlich vom Markt genommen, da sich Hersteller und Behörde nicht auf weitere Daten einigen konnten, die für eine reguläre Zulassung nötig gewesen wären.

Der Fall Andexanet alfa zeigt, dass fehlende vergleichende Daten und die Verwendung von Surrogatmarkern zu gravierenden Fehlentscheidungen führen können. Zudem ist Andexanet alfa ein Beispiel dafür, dass es nach einer beschleunigten Zulassung sehr lange dauern kann, bis aussagekräftige Daten vorliegen und entscheidende Fragen weiterhin nicht beantwortet werden. Für ärztliche Therapieentscheidungen bedeutet dies eine lange Phase der Unsicherheit über die richtige Therapie. **Jens Flintrop, IQWiG**