

## **Antrag auf Kostenübernahme einer Off-Label-Therapie gemäß § 35c SGB V**

177Lu-PSMA-617 (Lutetium-[177Lu]-vipivotide tetraxetan, Pluvicto®) beim taxan-naiven metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) nach Progress unter einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI).

Grundlage des Antrags ist die 2024 im The Lancet publizierte randomisierte Phase-3-Studie PSMAfore, die einen signifikanten Vorteil von 177Lu-PSMA-617 gegenüber einem Wechsel des ARPI beim radiologisch-progressionsfreien Überleben belegt.

**Patient:** [Name, Geburtsdatum]

**Versichertennummer:** [ ]

**Krankenkasse:** [ ]

**Diagnose:** Taxan-naives, PSMA-positives metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) nach Progress unter einem ARPI

**PSMA-Bildgebung:** [PSMA-PET/CT: Datum, PSMA-Positivität / SUV, befundende Stelle]

**Vorthherapie:** [ARPI (z. B. Abirateron oder Enzalutamid), Beginn/Ende, Art des Progresses]

**Therapieziel:** Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und Verzögerung der Krankheitsprogression unter Vermeidung bzw. Verzögerung einer Taxan-Chemotherapie

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit beantragen wir gemäß § 35c SGB V die Kostenübernahme einer Off-Label-Therapie mit 177Lu-PSMA-617 (Pluvicto®) bei oben genanntem Patienten mit taxan-naivem, PSMA-positivem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, dessen Erkrankung unter einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) fortgeschritten ist.

### **1. Erkrankung**

Beim Patienten liegt ein metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) vor, das unter einer Therapie mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) progredient ist. Es handelt sich um eine schwerwiegende, fortgeschrittene und lebensbedrohliche Erkrankung. Nach Versagen einer ARPI-Therapie ist die Prognose ungünstig, und die verbleibenden Behandlungsoptionen sind begrenzt.

Die etablierten Therapieoptionen in dieser Situation umfassen:

- einen Wechsel auf einen anderen ARPI (z. B. von Abirateron auf Enzalutamid oder umgekehrt) – mit jedoch nur begrenzter Wirksamkeit aufgrund weitgehender Kreuzresistenz
- eine Taxan-basierte Chemotherapie (Docetaxel), die jedoch mit relevanter Toxizität verbunden ist und von vielen Patienten – insbesondere in gutem Allgemeinzustand und mit Wunsch nach Vermeidung einer Chemotherapie – nicht oder erst später gewünscht wird

Für taxan-naive Patienten besteht damit ein Bedarf an einer wirksamen, gut verträglichen und zielgerichteten Therapieoption, die eine Chemotherapie hinauszögern kann.

## 2. Voraussetzungen des Off-Label-Use nach BSG-Rechtsprechung

Die Voraussetzungen für eine Kostenübernahme im Off-Label-Use sind erfüllt.

### 2.1 Schwerwiegende Erkrankung

Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom ist eine lebensbedrohliche Erkrankung mit hoher Mortalität. Nach Progress unter einem ARPI ist die Prognose ohne wirksame Folgetherapie deutlich eingeschränkt.

### 2.2 Fehlen einer zugelassenen Therapiealternative

<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (Pluvicto®) ist in der EU zugelassen zur Behandlung des PSMA-positiven mCRPC bei erwachsenen Patienten, die bereits mit einem ARPI und einer Taxan-basierten Chemotherapie behandelt wurden. Für das frühere, taxan-naive Krankheitsstadium (nach ARPI, aber vor einer Chemotherapie) besteht keine Zulassung; die Anwendung in dieser Situation erfolgt off-label.

Die zugelassenen Alternativen in der taxan-naiven Situation sind eingeschränkt: Ein bloßer ARPI-Wechsel ist aufgrund weitgehender Kreuzresistenz nur begrenzt wirksam, und eine Taxan-Chemotherapie soll im vorliegenden Fall vermieden bzw. hinausgezögert werden. Eine gleichwertige, zugelassene zielgerichtete Therapiealternative steht somit in der vorliegenden Behandlungssituation nicht zur Verfügung.

### 2.3 Begründete Aussicht auf Behandlungserfolg

Für <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 besteht in dieser Situation eine hohe Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Nutzens, gestützt durch eine aktuelle randomisierte Phase-3-Studie höchster Evidenzstufe.

In der PSMAfore-Studie – einer internationalen, randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-3-Studie mit 468 taxan-naiven Patienten mit PSMA-positivem mCRPC nach Progress unter einem ARPI – wurde <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (7,4 GBq alle 6 Wochen für bis zu 6 Zyklen) mit einem Wechsel des ARPI (Abirateron oder Enzalutamid) verglichen. Patienten im ARPI-Arm konnten nach radiologisch bestätigter Progression in den <sup>177</sup>Lu-PSMA-617-Arm wechseln (Crossover).

Die Ergebnisse wurden 2024 im The Lancet publiziert (Sartor O, Castellano D, Herrmann K, de Bono J, Shore ND, Chi KN, Morris MJ, et al.; PSMAfore Investigators. <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 versus a

change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naive patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2024;404(10459):1227–1239. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01653-2; ClinicalTrials.gov NCT04689828).

Die Studie zeigte für 177Lu-PSMA-617 gegenüber dem ARPI-Wechsel:

- ein signifikant verbessertes radiologisch-progressionsfreies Überleben (medianes rPFS 12,02 vs. 5,59 Monate; Hazard Ratio 0,43; 95 %-KI 0,33–0,54)
- eine deutlich höhere objektive Ansprechrate (51 % vs. 15 %; komplette radiologische Remission bei 21,1 % vs. 2,7 %)
- eine längere Zeit bis zur PSA-Progression (HR 0,37; 95 %-KI 0,29–0,48)
- eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten symptomatischer skelettbezogener Ereignisse (HR 0,35; 95 %-KI 0,22–0,57)
- eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Schmerzkontrolle zugunsten von 177Lu-PSMA-617
- keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben (medianes OS: 24,48 vs. 23,13 Monate; HR 0,91; 95 %-KI 0,72–1,14;  $p=0,20$  [ITT]), was wesentlich durch das Crossover von 60,3 % aller randomisierten Patienten im ARPI-Arm (75,4 % der Patienten mit zentral bestätigter radiologischer Progression) in den 177Lu-PSMA-617-Arm konfundiert ist; das crossover-adjustierte OS (IPCW) ergab HR 0,59 (95 %-KI 0,38–0,91) zugunsten von 177Lu-PSMA-617 (Fizazi et al., *Ann Oncol* 2025)

Das Sicherheitsprofil war günstig: 177Lu-PSMA-617 wurde insgesamt gut vertragen, mit insgesamt seltener auftretenden hochgradigen (Grad  $\geq 3$ ) Nebenwirkungen als im ARPI-Wechsel-Arm. Häufige Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, Müdigkeit, Übelkeit und Anämie.

**Fazit:** 177Lu-PSMA-617 verlängert das progressionsfreie Überleben bei taxan-naiven Patienten mit PSMA-positivem mCRPC nach ARPI-Progress signifikant, verbessert Ansprechen, Lebensqualität und Schmerzkontrolle und ist gut verträglich. Die finale OS-Analyse (Fizazi et al., *Ann Oncol* 2025) bestätigt keinen signifikanten OS-Unterschied im ITT-Prinzip (HR 0,91;  $p=0,20$ ), zeigt jedoch nach Crossover-Adjustierung einen klinisch bedeutsamen OS-Vorteil (IPCW-HR 0,59; 95 %-KI 0,38–0,91). Damit besteht eine hinreichend begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg.

### 3. Rationale der beantragten Therapie

177Lu-PSMA-617 ist ein zielgerichtetes Radioligandentherapeutikum (Radioligand). Es bindet selektiv an das prostataspezifische Membranantigen (PSMA), das auf den meisten Prostatakarzinomzellen stark überexprimiert ist. Nach Bindung und Internalisierung gibt das gekoppelte Lutetium-177 als Beta-Strahler ionisierende Strahlung gezielt an die Tumorzelle und

ihre unmittelbare Umgebung ab und führt über DNA-Schäden zum Zelltod, bei weitgehender Schonung PSMA-negativen Normalgewebes.

Voraussetzung ist der Nachweis einer ausreichenden PSMA-Expression mittels PSMA-PET/CT. Die Therapie ist:

- zielgerichtet (selektive Bindung an PSMA-exprimierende Tumorzellen)
- wirksam unabhängig von der ARPI-Kreuzresistenz (anderes Wirkprinzip als die endokrine Therapie)
- gut verträglich und ermöglicht die Vermeidung bzw. Verzögerung einer Taxan-Chemotherapie

#### **4. Geplantes Therapieschema**

Geplant ist ein Schema analog zum PSMAfore-Studienprotokoll:

- <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (Pluvicto®): 7,4 GBq intravenös alle 6 Wochen, für bis zu 6 Zyklen
- vorherige Bestätigung einer ausreichenden PSMA-Expression mittels PSMA-PET/CT
- Fortführung der laufenden Androgendeprivationstherapie (GnRH-Analogen), sofern keine bilaterale Orchiektomie erfolgt ist

Begleitende supportive Maßnahmen (u. a. Hydratation, antiemetische Prophylaxe) sowie Strahlenschutzmaßnahmen gemäß Fachinformation. Engmaschiges Monitoring von Blutbild, Nieren- und Leberfunktion mit Dosisanpassung bzw. Therapieunterbrechung gemäß Fachinformation.

#### **5. Nutzen-Risiko-Abwägung**

Das Sicherheitsprofil von <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 ist aus den Zulassungsstudien (u. a. VISION) und aus PSMAfore gut charakterisiert. Im Vordergrund stehen meist milde bis moderate Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Müdigkeit, Übelkeit und Anämie; hochgradige Nebenwirkungen sind vergleichsweise selten. Die Therapie wird insgesamt gut vertragen.

Im vorliegenden Fall überwiegt der Nutzen einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, einer hohen Ansprechrate sowie einer verbesserten Lebensqualität und Schmerzkontrolle die Risiken, zumal in der taxan-naiven Situation nach ARPI-Progress keine gleichwertige zugelassene zielgerichtete Alternative zur Verfügung steht und eine belastende Chemotherapie hinausgezögert werden kann. Eine sorgfältige Patientenauswahl (PSMA-Positivität) und ein engmaschiges Monitoring sind vorgesehen.

#### **6. Zusammenfassung**

Die Voraussetzungen für einen Off-Label-Use gemäß § 35c SGB V sind erfüllt:

- schwerwiegende, lebensbedrohliche Erkrankung (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom nach ARPI-Progress)
- keine gleichwertige zugelassene zielgerichtete Therapiealternative in der taxan-naiven Situation
- begründete Aussicht auf Behandlungserfolg durch aktuelle klinische Evidenz höchster Stufe (PSMAfore, Phase-3-RCT)

Daher bitten wir um zeitnahe Genehmigung der beantragten Therapie, um die Krankheitsprogression bestmöglich zu verzögern und eine Chemotherapie hinauszuzögern.

Für Rückfragen stehen wir jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

[Name des Arztes]

[Facharzt für Urologie / Nuklearmedizin / Hämatologie und Onkologie]

[Institution]