

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

Perioperative Therapie mit Apalutamid (Erleada®) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) beim Hochrisiko-lokalisierten bzw. lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom vor und nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko.

Grundlage des Antrags ist die im *New England Journal of Medicine* am 31. Mai 2026 publizierte PROTEUS-Studie (Phase-3-Studie), die einen signifikanten onkologischen Vorteil der perioperativen Kombination gegenüber der alleinigen Operation belegt.

Patient: [Name, Geburtsdatum]

Versichertennummer: []

Krankenkasse: []

Diagnose: Hochrisiko-lokalisiertes bzw. lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom (z. B. cT2c–T3/T4 cN0–N1 cM0, Gleason-Score 8–10 und/oder PSA \geq 20 ng/ml)

Therapieziel: kurativer Ansatz mit geplanter radikaler Prostatektomie und pelviner Lymphadenektomie

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit beantragen wir gemäß § 35c SGB V die Kostenübernahme einer Off-Label-Therapie mit Apalutamid (Erleada®) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT, GnRH-Analogen) als perioperative (neoadjuvante und adjuvante) Therapie bei oben genanntem Patienten.

1. Erkrankung

Beim Patienten liegt ein Hochrisiko-lokalisiertes bzw. lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom vor. Diese Erkrankung stellt eine schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung dar. Trotz kurativ intendierter radikaler Prostatektomie erleiden bis zu 50 % dieser Patienten innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv, und bis zu 20 % versterben innerhalb von zehn Jahren.

Die Standardtherapie besteht aus:

- radikaler Prostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie
- alternativ Strahlentherapie in Kombination mit Androgendeprivationstherapie

Eine etablierte, zugelassene perioperative (neoadjuvante bzw. adjuvante) systemische Therapie mit nachgewiesenem Überlebensvorteil zur Senkung des hohen Rezidivrisikos existiert bislang nicht. Neoadjuvante systemische Therapieansätze waren beim Prostatakarzinom bislang nicht praxisverändernd.

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 Hochrisiko- bzw. lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom ist eine schwerwiegende, die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigende und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung mit erheblichem Risiko für biochemisches Rezidiv, Metastasierung und tumorbedingten Tod.

2.2 Fehlen einer zugelassenen Therapiealternative

Apalutamid ist in Deutschland bzw. der EU bislang nur zur Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) sowie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) zugelassen. Für die perioperative Anwendung beim lokalisierten bzw. lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom besteht keine Zulassung. Eine zugelassene perioperative systemische Therapie mit nachgewiesenem Vorteil hinsichtlich pathologischem Ansprechen und metastasenfreiem Überleben steht in dieser Situation nicht zur Verfügung.

2.3 Begründete Aussicht auf Behandlungserfolg

Für die perioperative Kombination aus Apalutamid und ADT besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Nutzens, gestützt durch eine aktuelle randomisierte Phase-3-Studie höchster Evidenzstufe.

In der PROTEUS-Studie – einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie mit 2.109 Patienten mit Hochrisiko-lokalisiertem bzw. lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom – wurde eine perioperative Therapie mit ADT plus Apalutamid mit ADT plus Placebo verglichen, jeweils vor und nach radikaler Prostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie.

Die Ergebnisse wurden am 31. Mai 2026 im NEJM publiziert (Taplin M-E, Gleave M, Shore ND, et al.; PROTEUS Investigators. Perioperative Apalutamids in High-Risk Localized Prostate Cancer. N Engl J Med. 2026 May 31. doi: 10.1056/NEJMoa2603878; ClinicalTrials.gov NCT03767244).

Bei einer medianen Nachbeobachtung von 61,7 Monaten zeigte die Kombinationstherapie gegenüber ADT plus Placebo:

- eine deutlich höhere Rate an pathologischem Komplettansprechen bzw. minimaler Resterkrankung (8,9 % vs. 1,0 %; Odds Ratio 10,17; $p < 0,001$)
- ein signifikant verbessertes metastasenfreies Überleben (5-Jahres-Rate 78,2 % vs. 73,5 %; Hazard Ratio 0,80; $p = 0,02$)
- ein signifikant längeres ereignisfreies Überleben (median 57,1 vs. 38,4 Monate; HR 0,71; $p < 0,001$)
- eine deutlich längere Zeit bis zur ersten Folgetherapie (median 74,2 vs. 41,5 Monate; HR 0,65; $p < 0,001$)

Schwere (Grad 3/4) Nebenwirkungen traten in der Apalutamid-Gruppe etwas häufiger auf (39,6 % vs. 31,0 %), im Wesentlichen bedingt durch ein häufigeres Auftreten von Hautausschlag (Rash); es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale.

Fazit: Die perioperative Kombination aus Apalutamid und ADT verbessert die onkologischen Behandlungsergebnisse der radikalen Prostatektomie bei Hochrisiko-Patienten deutlich. Damit besteht eine hinreichend begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg.

3. Rationale der beantragten Therapie

Apalutamid ist ein oraler nicht-steroidaler Androgenrezeptor-Inhibitor, der die Bindung von Androgenen am Rezeptor, dessen Kerntranslokation und die DNA-Bindung blockiert.

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) senkt den systemischen Testosteronspiegel und entzieht dem Tumor seinen wichtigsten Wachstumsreiz.

Die Kombination ermöglicht eine besonders tiefe Androgenrezeptor-Signalblockade und damit:

- eine stärkere Reduktion der intraprostatatischen Androgene

- ein höheres pathologisches Ansprechen (pCR/minimale Resterkrankung)
- eine prognostisch günstige Korrelation des pathologischen Ansprechens mit dem metastasenfrem Überleben

Diese Wirkweise führt zu tieferen Remissionen und einer Verzögerung von Rezidiv und Metastasierung.

4. Geplantes Therapieschema

Geplant ist ein perioperatives Schema analog zum PROTEUS-Studienprotokoll:

- Androgendeprivationstherapie (GnRH-Analogon): kontinuierlich während der gesamten Behandlungsphase
- Apalutamid: 240 mg p.o. einmal täglich
- 6 Zyklen (à 28 Tage) neoadjuvant vor radikaler Prostatektomie
- Pause von Apalutamid perioperativ (ca. 2 Wochen vor bis 4 Wochen nach der Operation)
- anschließend 6 Zyklen (à 28 Tage) adjuvant nach radikaler Prostatektomie

Gesamt: 12 Zyklen perioperative Therapie um die radikale Prostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie.

5. Nutzen-Risiko-Abwägung

Das Sicherheitsprofil von Apalutamid in Kombination mit ADT ist aus der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms gut etabliert und beherrschbar. Die häufigsten Nebenwirkungen (Hitzewallungen, Hautausschlag, Fatigue, Arthralgie) sind überwiegend niedriggradig und gut zu managen.

Im vorliegenden Fall überwiegt der potenzielle kurative Nutzen die Risiken deutlich, da ohne intensivierete perioperative Therapie ein signifikant erhöhtes Risiko für biochemisches Rezidiv, systemische Progression und tumorbedingten Tod besteht.

6. Zusammenfassung

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

- schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung
- keine zugelassene perioperative Therapiealternative im vorliegenden Fall
- begründete Aussicht auf Behandlungserfolg durch aktuelle klinische Evidenz höchster Stufe (PROTEUS, Phase-3-RCT)

Daher bitten wir um zeitnahe Genehmigung der beantragten Therapie, um den kurativen Therapieansatz nicht zu gefährden.

Für Rückfragen stehen wir jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

[Name des Arztes]

[Facharzt für Urologie / Hämatologie und Onkologie]

[Institution]