

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

Perioperative Therapie mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom bei Patientinnen und Patienten, die für eine platinhaltige Chemotherapie geeignet sind.

Zugrundeliegende Studie: Phase-3-Studie KEYNOTE-B15 / EV-304 (NCT04700124)

Patient: [Name, Geburtsdatum]

Versichertennummer: []

Krankenkasse: []

Diagnose: Muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase (cT2–T4a cN0 cM0)

Therapieziel: kurativer Ansatz mit geplanter radikaler Zystektomie

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit beantragen wir die Kostenübernahme einer Off-Label-Therapie mit Enfortumab Vedotin (Padcev®) in Kombination mit Pembrolizumab (Keytruda®) als perioperative Therapie bei oben genanntem Patienten.

1. Erkrankung

Beim Patienten liegt eine **schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche onkologische Erkrankung** mit hohem Risiko für Progression, Fernmetastasierung und tumorspezifische Mortalität vor. Die radikale Zystektomie ist vorgesehen; aus onkologischer Sicht besteht ein begründeter Bedarf an einer wirksamen systemischen perioperativen Therapie.

Zusammenfassung der Studiendaten

Die randomisierte Phase-3-Studie **KEYNOTE-B15 / EV-304** untersuchte die Wirksamkeit einer **perioperativen Therapie mit Enfortumab Vedotin (EV) plus Pembrolizumab** im Vergleich zur Standard-Neoadjuvanz mit **Gemcitabin und Cisplatin** bei Patienten mit **muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (MIBC)**, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet waren.

Die Daten wurden auf dem American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium 2026 (GU ASCO 2026 im Februar 2026) vorgestellt (*J Clin Oncol* 44, LBA630(2026)).

Studiendesign

Patienten mit klinischem Stadium T2–T4aN0M0 oder T1–T4aN1M0 wurden 1:1 randomisiert zu:

EV + Pembrolizumab-Arm

- Neoadjuvant: **4 Zyklen EV (1,25 mg/kg Tag 1 und 8) + 4 Zyklen Pembrolizumab 200 mg Tag 1 alle 3 Wochen**

- anschließend **radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie**
- adjuvant: **5 Zyklen EV (1,25 mg/kg Tag 1 und 8) + 13 Zyklen Pembrolizumab 200 mg Tag 1 alle 3 Wochen**

Standardarm

- Neoadjuvant: **4 Zyklen Gemcitabin + Cisplatin**
- anschließend **radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie**
- **adjuvant: Beobachtung**

Ergebnisse

Insgesamt wurden **808 Patienten** randomisiert (405 EV + Pembrolizumab, 403 Gemcitabin + Cisplatin). Die Kombination **EV + Pembrolizumab** zeigte gegenüber der Standardchemotherapie:

- **Signifikant verbessertes ereignisfreies Überleben (EFS)**
 - HR 0,53
 - 24-Monats-EFS: **79,4 % vs. 66,2 %**
- **Signifikant verbessertes Gesamtüberleben (OS)**
 - HR 0,65
 - 24-Monats-OS: **86,9 % vs. 81,3 %**
- **Deutlich höhere pathologische Komplettremissionsrate (pCR)**
 - **55,8 % vs. 32,5 %**

Grad-≥3-Nebenwirkungen traten auf bei:

- **75,7 %** im EV-Pembrolizumab-Arm
- **67,2 %** im Gemcitabin-Cisplatin-Arm.

Die häufigsten schwergradigen therapieassoziierten Nebenwirkungen waren **Hautreaktionen**.

Schlussfolgerung

Die perioperative Kombination aus **Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab** führte bei Patienten mit **muskelinvasivem Harnblasenkarzinom** zu einer **signifikanten Verbesserung von ereignisfreiem Überleben, Gesamtüberleben und pathologischer Komplettremissionsrate** gegenüber der Standard-Neoadjuvanz mit Gemcitabin/Cisplatin.

Diese Ergebnisse unterstützen **EV + Pembrolizumab als neue effektive perioperative Therapieoption** beim MIBC.

Die Datenlage ist damit über eine bloße Hypothese hinaus fortgeschritten und erfüllt aus unserer Sicht die Voraussetzung einer **begründeten Aussicht auf Behandlungserfolg**. Die Kombination aus dem gegen **Nectin-4** gerichteten Antikörper-Drug-Konjugat Enfortumab Vedotin und dem **PD-1-Checkpoint-Inhibitor** Pembrolizumab ist biologisch plausibel und klinisch bereits in anderen Stadien des Urothelkarzinoms wirksam etabliert. In der EU ist Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin bereits für das **unresektable oder metastasierte Urothelkarzinom** zugelassen; dies stützt zusätzlich die onkologische Plausibilität und praktische Beherrschbarkeit der Kombination.

Die beantragte Anwendung erfolgt im vorliegenden Fall **Off Label**, da für die perioperative/neoadjuvante Anwendung beim MIBC in Europa derzeit noch keine reguläre Zulassung in der aktuellen Produktinformation vorliegt. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen,

dass die **FDA** diese Kombination bereits seit **November 2025** für MIBC **bei Cisplatin-Ungeeignetheit** vor und nach Zystektomie zugelassen hat und dass ein entsprechendes europäisches Erweiterungsverfahren Anfang 2026 bei der EMA eingereicht wurde.

Dies unterstreicht, dass es sich nicht um ein rein experimentelles Vorgehen ohne regulatorische Relevanz handelt, sondern um eine Therapie mit fortgeschrittener Evidenz und laufender regulatorischer Bewertung.

Aus medizinischer Sicht bestehen damit die Voraussetzungen des Off-Label-Use: Es handelt sich um eine **schwerwiegende Erkrankung**, eine **klinisch relevante Verbesserung** gegenüber der bisherigen perioperativen Standardstrategie ist durch prospektive Phase-3-Daten belegt, und im individuellen Fall erscheint die beantragte Therapie geeignet, die Chance auf ein dauerhaft krankheitsfreies Überleben und potenziell auf Heilung zu verbessern.

Geplantes Schema:

Enfortumab Vedotin [gemäß Protokoll / Körpergewicht] in Kombination mit Pembrolizumab [200 mg q3w bzw. gemäß aktuellem Schema], neoadjuvant bis zur radikalen Zystektomie und anschließend adjuvant nach der radikalen Zystektomie; das konkrete Behandlungsschema erfolgt in Anlehnung an das Studienprotokoll und unter engmaschiger uroonkologischer Überwachung.

Wir bitten daher um **zeitnahe Kostenübernahme** der beantragten Off-Label-Therapie, um den kurativen Behandlungspfad des Patienten nicht zu verzögern.

2. Rationale der beantragten Therapie

Enfortumab Vedotin ist ein Antikörper-Drug-Konjugat gegen Nectin-4, das bei Urothelkarzinomen hoch exprimiert ist.

Pembrolizumab ist ein PD-1-Checkpoint-Inhibitor mit etablierter Wirksamkeit beim Urothelkarzinom.

Die Kombination ermöglicht:

- direkte tumorzellgerichtete Zytotoxizität
- Aktivierung antitumoraler Immunantwort

Diese duale Wirkweise führt zu hohen Ansprechraten und tieferen Remissionen.

3. Geplantes Therapieschema

Geplant ist zunächst ein neoadjuvantes Schema analog des Studienprotokolls:

- Enfortumab Vedotin: 1,25 mg/kg i.v. an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus
- Pembrolizumab: 200 mg i.v. alle 3 Wochen

Gesamt: 4 Zyklen vor radikaler Zystektomie.

Nach der radikalen Zystektomie soll ein adjuvantes Schema analog des Studienprotokolls erfolgen:

- Enfortumab Vedotin: 1,25 mg/kg i.v. an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus
- Pembrolizumab: 200 mg i.v. alle 3 Wochen

Gesamt: 5 Zyklen EV und 13 Zyklen Pembrolizumab nach radikaler Zystektomie.

4. Nutzen-Risiko-Abwägung

Die Kombination ist aus der Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms gut etabliert und mit einem beherrschbaren Nebenwirkungsprofil verbunden.

Im vorliegenden Fall überwiegt der potenzielle kurative Nutzen die Risiken deutlich, da ohne neoadjuvante Therapie ein signifikant erhöhtes Risiko für systemische Progression besteht.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassung der Evidenz zu Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Die perioperative Kombination aus **Enfortumab Vedotin (EV)** und **Pembrolizumab** zeigte in der Phase-3-Studie **KEYNOTE-B15 / EV-304** eine signifikante Verbesserung wichtiger klinischer Endpunkte im Vergleich zur neoadjuvanten Standardtherapie mit **Gemcitabin + Cisplatin** bei Patienten mit **muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (MIBC)**, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie und radikale Zystektomie geeignet waren.

Die Therapie führte zu einer signifikanten Verbesserung von:

- **ereignisfreiem Überleben (EFS)**
- **Gesamtüberleben (OS)**
- **pathologischer Komplettremissionsrate (pCR)**

im Vergleich zur Standardchemotherapie.

Das **Sicherheitsprofil** der Kombination aus EV und Pembrolizumab entsprach den bereits bekannten Nebenwirkungsprofilen dieser Kombination aus früheren Studien.

Damit stellt **EV + Pembrolizumab die erste Kombination aus Antikörper-Drug-Konjugat und Immuncheckpoint-Inhibitor dar**, die gegenüber einer **cisplatinhaltigen neoadjuvanten Chemotherapie** einen signifikanten klinischen Vorteil bei Patienten mit MIBC zeigt, die für eine kurative Operation geeignet sind.

Zusätzlich zeigte die **Phase-3-Studie KEYNOTE-905**, dass diese Kombination auch bei **cisplatin-ungeeigneten Patienten** gegenüber einer alleinigen Zystektomie bessere Ergebnisse erzielt.

Die Ergebnisse der Studien **KEYNOTE-B15** und **KEYNOTE-905** unterstützen somit den Einsatz von **Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab als perioperative Therapieoption beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom für alle Patienten in dieser Indikation, unabhängig von Ihre Geeignetheit für eine Cisplatin-haltige Therapie.**

Für Rückfragen stehen wir jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

[Name des Arztes]

[Facharzt für Urologie / Hämatologie und Onkologie]

[Institution]
