S 39 KR 642/17

Sozialgerichtsbarkeit Bundesrepublik Deutschland

Land	Freistaat Bayern
Sozialgericht	Bayerisches Landessozialgericht
Sachgebiet	Krankenversicherung
Abteilung	4
Kategorie	Urteil
Bemerkung	-
Rechtskraft	-
Deskriptoren	Avastin Bevacizumab Glioblastom Off-Label-Use
Leitsätze	1. Die Behandlung eines rezidivierten Glioblastoms mit dem Fertigarzneimittel Avastin kann mangels indikationsbezogener Zulassung grundsätzlich nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verlangt werden. 2. Die Ergebnisse der im November 2017 veröffentlichten Phase III-Studie zu Bevacizumab in der Rezidivtherapie eines Glioblastoms lassen nicht erwarten, dass Avastin eine Zulassungserweiterung zur Behandlung von Glioblastomen erhalten wird. Einem Anspruch auf Versorgung mit Avastin zur Behandlung eines Glioblastoms aus § 2 Abs. 1a SGB V steht derzeit die Sperrwirkung der Nicht-Weiter-Verfolgung des Zulassungsverfahrens aus dem Jahr 2009 sowie die Ablehnung des Zulassungsantrags aus dem Jahr 2014 entgegen.
Normenkette	GG Art. 2 Abs 1 SGB V § 2 Abs 1a SGB V § 27 Abs. 1 S. 2 Nr. 3 SGB V § 31 Abs. 1 S. 1

1. Instanz

Aktenzeichen	S 39 KR 642/17
Datum	13.06.2018

2. Instanz

Aktenzeichen	L 4 KR 349/18
Datum	08.10.2020

3. Instanz

Datum	-

I. Die Berufung der KlÃ¤gerin gegen das Urteil des Sozialgerichts MÃ¼nchen vom 13. Juni 2018 wird zurÃ¼ckgewiesen.

II. AuÃergerichtliche Kosten sind nicht zu erstatten.

III. Die Revision wird nicht zugelassen.

Tatbestand:

Zwischen den Beteiligten ist streitig, ob die KlÃ¤gerin und BerufungsklÃ¤gerin Anspruch auf Versorgung mit dem Fertigarzneimittel Avastin hat und Kosten fÃ¼r bereits durchgefÃ¼hrte Behandlungen mit Avastin zu erstatten sind.

Die 1949 geborene KlÃ¤gerin ist bei der beklagten Krankenkasse versichert. Im November 2014 wurde bei ihr ein Glioblastoma multiforme links frontal insulÃ¤r, MGMT-methyliert, festgestellt. ZunÃ¤chst wurde eine Chemotherapie mit dem Zytostaticum Temodal, ab Sommer 2015 zusÃ¤tzlich eine Radiotherapie durchgefÃ¼hrt. Wegen erheblicher Nebenwirkungen wurde die Behandlung mit Temodal am 11.08.2015 und die Bestrahlungstherapie am 27.08.2015 ausgesetzt. Nach deutlichem Tumorwachstum wurde vom 07.03.2016 bis 02.05.2016 eine Chemotherapie mit Procarbazin und Lomustin (PC-Behandlung) durchgefÃ¼hrt, die wegen schwerer Nebenwirkungen abgebrochen wurde.

Ab dem 11.04.2016 wurde die KlÃ¤gerin mit Avastin behandelt. Der in Avastin enthaltene Wirkstoff Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler AntikÃ¶rper aus der Gruppe der Immunglobuline, der fÃ¼r den Einsatz in Deutschland und der EU zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen, nicht aber zur Behandlung von Glioblastomen zugelassen ist.

Am 30.01.2017 stellte die KlÃ¤gerin beim Sozialgericht MÃ¼nchen (SG) einen Eilantrag auf Behandlung mit Avastin (S 17 KR 145/17 ER). Bislang seien die Kosten fÃ¼r diese Behandlung auf Basis des Nikolausbeschlusses des Bundesverfassungsgerichts (BVerfG) Ã¼bernommen worden. Jetzt habe das Bundessozialgericht (BSG) mit Urteil vom 13.12.2016, B 1 KR 10/16 R, entschieden, dass die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) diese Therapie wegen fehlender Zulassung von Avastin zur Behandlung von Glioblastomen nicht mehr tragen dÃ¼rfe. Bei ihr habe die Therapie nachweislich angesprochen.

Die Beklagte teilte dazu mit, dass ihr kein Antrag auf KostenÃ¼bernahme von Avastin vorliege. Sie sei nicht darÃ¼ber informiert gewesen, dass sie diese Arzneimitteltherapie bislang bezahlt habe. Sie legte den Eilantrag der KlÃ¤gerin als

Antrag auf KostenÃ¼bernahme der Avastin-Therapie aus und lehnte diesen mit Bescheid vom 09.02.2017 unter Hinweis auf die Entscheidung des BSG vom 13.12.2016, B 1 KR 10/16 R, ab. Den Widerspruch der KlÃ¤gerin wies sie mit Widerspruchsbescheid vom 04.04.2017 zurÃ¼ck.

Dagegen hat die KlÃ¤gerin am 27.04.2017 Klage zum SG MÃ¼nchen erhoben und vorgetragen, dass sich ihr Zustand bereits wenige Wochen nach der Erstgabe von Avastin gebessert habe. Auch die aktuelle Studienlage weise darauf hin, dass die Behandlung von Glioblastomen mit Avastin eine spÃ¼rbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf erwarten lasse. Hingewiesen wurde auf die AVAglio Studie, die Glarius-Studie und die sog. EORTC-Studie 26101. Zudem sei die Entscheidung des BVerfG vom 11.04.2017, 1 BvR 452/17 zu berÃ¼cksichtigen.

Die Beklagte hat zu den von der KlÃ¤gerin erwÃ¤hnten Studien ausgefÃ¼hrt, dass die Glarius-Studie und die EORTC-Studie 26101 Phase II-Studien seien, die fÃ¼r den Fall der KlÃ¤gerin nicht interessant seien. Bei der KlÃ¤gerin finde eine Monotherapie mit Avastin statt, wÃ¤hrend die Glarius-Studie eine Kombinationstherapie mit Avastin und Irinotecan zum Gegenstand gehabt habe, und zwar bei Glioblastomen mit nicht methyliertem MGMT-Promotor â beim Tumor der KlÃ¤gerin sei eine MGMT-Promoter-Methylierung nachgewiesen. Gegenstand der EORTC-Studie 26101 sei ebenfalls eine Kombinationstherapie (Avastin in Kombination mit Lomustin) gewesen. Lomustin habe die KlÃ¤gerin nach eigenem Vortrag nicht vertragen. Die von der KlÃ¤gerin angesprochene AVAglio-Studie sei eine Phase III-Studie, welche die Behandlung des neu diagnostizierten Glioblastoms mit Avastin in Kombination mit Strahlentherapie und Temozolomid zum Gegenstand gehabt habe. Auf Grundlage dieser Studie habe der Hersteller von Avastin, die Firma R., einen neuen Versuch der Zulassungserweiterung bei der EMA (European Medicines Agency) gestartet, der 2014 abermals gescheitert sei. Etwa zur gleichen Zeit wie die AVAglio-Studie sei vom National Cancer Institute in den USA eine sehr Ã¤hnliche Studie (RTOG 0825) durchgefÃ¼hrt worden, die nach Gabe von Avastin weder eine signifikante VerlÃ¤ngerung des GesamtÃ¼berlebens noch eine Verbesserung der LebensqualitÃ¤t habe feststellen kÃ¶nnen, sondern im Gegenteil hÃ¶here Raten einer Verschlechterung neurokognitiver Funktionen und eine Abnahme der LebensqualitÃ¤t. Die von der KlÃ¤gerseite angesprochene Entscheidung des BVerfG vom 11.04.2017, 1 BvR 452/17, enthalte nichts Neues.

Das SG hat Befundberichte der behandelnden Ãrzte eingeholt. Dr. A. hat mitgeteilt, dass sich der Allgemeinzustand der KlÃ¤gerin unter der Avastin-Therapie verbessert habe und die LÃ¤hmung des rechten Beins rÃ¼cklÃ¤ufig sei. Auch Prof. K. hat Ã¼ber eine Befundverbesserung nach Avastin-Gabe berichtet. Es gebe zur Avastin-Therapie keine adÃ¤quate Alternative. Nebenwirkungen oder Komplikationen seien nicht aufgetreten. Das SG hat den Facharzt fÃ¼r Neurochirurgie Prof. Dr. S., Klinikum B. in B-Stadt, zum gerichtlichen SachverstÃ¤ndigen bestellt. In seinem Gutachten nach Aktenlage vom 08.03.2018 hat der SachverstÃ¤ndige ausgefÃ¼hrt, dass es fÃ¼r das rezidivierte Glioblastom keine Standardbehandlung gÃ¤be, Ã¼blicherweise wÃ¼rde die PrimÃ¤rtherapie erneut eingesetzt. Auch beim Rezidiv der KlÃ¤gerin sei eine Tumorresektion nicht in Frage gekommen. Eine erneute Bestrahlung sei auf Grund der damit verbundenen

Risiken nicht zu empfehlen und nicht Standard. Eine Chemotherapie sei bereits durchgefÃ¼hrt worden mit schweren und typischen Nebenwirkungen. Trotz des langen Zeitabstands und der verbesserten Datenlage und VertrÃ¤glichkeit seit der letzten Gabe liege fÃ¼r eine neuerliche Chemotherapie keine Ã¼berzeugende Risiko-Nutzen-Relation vor. Die Studienlage zu Avastin kÃ¶nne wie folgt zusammengefasst werden: eine LebensverlÃ¤ngerung durch Avastin habe bislang von keiner prospektiven randomisierten Studie nachgewiesen werden kÃ¶nnen, das gelte fÃ¼r die Gabe von Avastin allein wie auch in Kombination mit verschiedenen Chemotherapien. Umgekehrt ergÃ¤be sich durchgehend ein positiver Effekt auf das progressionsfreie Ãberleben, also die Zeit bis zum neuerlichen Fortschreiten der Erkrankung. Hoch problematisch sei aber, dass das progressionsfreie Ãberleben vor allem Ã¼ber den MRT-Befund definiert werde. Die traditionelle Definition eines Glioblastoms bzw. seiner Grenzen auf dem MRT-Bild werde durch die Kontrastmittelaufnahme definiert. Die Kontrastmittelaufnahme sei aber letztlich ein gefÃ¤Ãabhã¤ngiges PhÃ¤nomen und Avastin habe auf Angiogenese und GefÃ¤Ãpermeabilitã¤t seinen primÃ¤ren Einfluss. Eine besondere Avastin-responsive Patientengruppe habe bislang nicht identifiziert werden kÃ¶nnen. Die gÃ¤ngigen molekularbiologischen Parameter, wie beim Glioblastom z.B. die MGMT-Hypermethylierung, seien nach Datenlage nicht geeignet, Avastin-Responder zu identifizieren. Es gÃ¤be allerdings Publikationen, aus denen sich zumindest Hinweise herauslesen lieÃen, dass eine solche molekulare Stratifizierung von Glioblastom-Patienten mÃ¶glich sein kÃ¶nnte. BezÃ¼glich des Einflusses von Avastin auf die LebensqualitÃ¤t seien bisher weder besonders negative noch besonders positive Effekte aufgefallen. Avastin sei nicht in der EU, aber in der Schweiz, in den USA und in Kanada fÃ¼r die Therapie des Glioblastoms zugelassen. Es gebe daher keinen Konsens, dass Avastin unwirksam sei. Der Krankheitsverlauf der KlÃ¤gerin sei derzeit stabil, was als Therapieerfolg zu werten sei. Die KlÃ¤gerin habe ohne Tumorresektion bislang drei Jahre nach Diagnosestellung Ã¼berlebt. In einer aktuellen Studie werde bei Patienten mit methylierten Tumoren ein 3-Jahres-Ãberleben in ca. 25 % der FÃ¤lle beschrieben, wobei die Patienten im Schnitt deutlich jÃ¼nger als die KlÃ¤gerin gewesen seien. Andere Studien wÃ¼rden fÃ¼r nicht operable Tumore eine deutlich geringere 3-Jahres-Ãberlebenswahrscheinlichkeit ergeben. Es sei nicht unwahrscheinlich, dass die Avastin-Therapie einen positiven Effekt gehabt habe. Von daher erscheine die Avastin-Therapie bei dieser speziellen Patientin medizinisch sinnvoll. Dies impliziere nicht, dass Avastin generell oder nur im Fall der KlÃ¤gerin nachgewiesenermaÃen wirksam sei. Er stÃ¼tze seine Bewertung lediglich auf die Beobachtung eines gegen alle Erwartungen gÃ¼nstigen Verlaufs unter einer Therapie, fÃ¼r deren Wirksamkeit plausible Argumente vorlÃ¤gen. Aus der Akte seien keine Nebenwirkungen ersichtlich, welche wesentlich oder Ã¼berwiegend auf die Avastin-Therapie zurÃ¼ckzufÃ¼hren seien.

Im Verfahren des einstweiligen Rechtsschutzes wurde die Beklagte mit Beschluss des Bayerischen Landessozialgerichts vom 29.05.2017, L 5 KR 291/17 B ER, vorlÃ¤ufig â lÃ¤ngstens bis 31.12.2017 â verpflichtet, die KlÃ¤gerin mit Avastin als Sachleistung zu versorgen.

Mit Bescheiden vom 15.11.2017 und 05.03.2018 erklÃ¤rte sich die Beklagte bereit,

die weiteren Kosten fÃ¼r die Behandlung mit Avastin Ã¼ber den 31.12.2017 hinaus bis lÃ¤ngstens 30.06.2018 vorlÃ¤ufig und unter dem Vorbehalt der RÃ¼ckforderung in AbhÃ¤ngigkeit vom Ausgang des Hauptsacheverfahrens zu Ã¼bernehmen. Auf dieser Grundlage hat die Beklagte die Kosten fÃ¼r die in der Zeit vom 29.05.2017 bis 30.06.2018 erfolgte Avastin-Behandlung Ã¼bernommen.

Das SG hat die Klage mit Urteil vom 13.06.2018 abgewiesen. Zur BegrÃ¼ndung hat es im Wesentlichen Folgendes ausgefÃ¼hrt: Ein Anspruch auf Ãbernahme bzw. Erstattung der Kosten fÃ¼r die Behandlung mit Avastin aufgrund Genehmigungsfiktion (Â§ 13 Abs. 3a Satz 6 SGB V) komme wegen der rechtzeitigen Bescheidung des Antrags nicht in Betracht. Ein Leistungsanspruch nach Â§ 27 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 Fall 1 i.V.m. Â§ 31 Abs. 1 Satz 1 SGB V bestehe mangels Zulassung nicht. Der in Avastin enthaltene Wirkstoff Bevacizumab unterfalle ausschlieÃlich dem ZustÃ¤ndigkeitsbereich der VO (EG) 726/2004. Avastin verfÃ¼ge nicht Ã¼ber die von Art 3 Abs. 1 VO (EG) 726/2004 geforderte Genehmigung fÃ¼r die Behandlung eines Glioblastoms. Es bestehe auch kein Anspruch gemÃ¤Ã Â§ 35c SGB V, der die zulassungsÃ¼berschreitende Anwendung von Arzneimitteln aufgrund von Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses und im Falle von klinischen Studien regele, da die dort genannten Voraussetzungen offensichtlich nicht vorlÃ¤gen. Auch die von der Rechtsprechung entwickelten Voraussetzungen eines Anspruchs auf Versorgung mit einem nicht oder nicht fÃ¼r die betreffende Indikation zugelassenen Arzneimittel im Rahmen des Off-Label-Use seien nicht gegeben. Denn es fehle jedenfalls an einer auf Grund der Datenlage begrÃ¼ndeten Erfolgsaussicht. HierfÃ¼r mÃ¼ssten Erkenntnisse in der QualitÃ¤t einer kontrollierten klinischen PrÃ¼fung der Phase III (gegenÃ¼ber Standard oder Placebo) verÃ¶ffentlicht sein und einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen. Der Hersteller habe eine solche Phase III-Studie (die sog. AVAglio Studie von Olivier L. Chinot et al.) durchfÃ¼hren lassen und die Ergebnisse am 01.06.2013 verÃ¶ffentlicht. Die Studie habe jedoch als Untersuchungsgegenstand die Wirkweise des Wirkstoffs Bevacizumab ausgehend von einer anfÃ¤nglichen Kombination zusammen mit Bestrahlung und Gabe des Chemotherapeutikums Temozolomid gehabt. Erst auf einer dritten Behandlungsstufe sei die Monotherapie mit Bevacizumab erfolgt. Damit liege nach wie vor keine Phase III-Studie zu der bei der KlÃ¤gerin angewandten Monotherapie mit Avastin vor. DarÃ¼ber hinaus sei die arzneimittelrechtliche Zulassung durch die EMA trotz dieser Studie am 18.11.2014 auch bezÃ¼glich der Kombinationstherapie bestehend aus Bestrahlung, Temozolomid und Avastin abgelehnt worden, da der klinisch relevante Nutzen bei vertretbaren Risiken durch diese Studie nicht habe belegt werden kÃ¶nnen. Dasselbe gelte fÃ¼r eine weitere Studie unter Leitung des Heidelberger Neurologen Wolfgang Wick, die 2017 im New England Journal of Medicine erschienen sei und sich mit den Wirkstoffen Lomustin und Bevacizumab befasst habe. Die KlÃ¤gerin selbst stÃ¼tze ihren Leistungsanspruch auf Â§ 2 Abs. 1a SGB V bzw. das hinter diesem Anspruch stehende Grundrecht auf Leben und kÃ¶rperliche Unversehrtheit (Art. 2 Abs. 2 GG). Â§ 2 Abs. 1a SGB V begrÃ¼nde aber nach der Rechtsprechung des BSG, der sich die Kammer anschlieÃe, keinen Anspruch auf Fertigarzneimittel fÃ¼r eine Indikation, fÃ¼r die eine Genehmigung im europÃ¤ischen Zulassungsverfahren abgelehnt worden sei. Das BSG stÃ¼tze sich hierbei auf die Entwicklungsgeschichte, das Regelungssystem des Arzneimittelzulassungsrechts

und des SGB V sowie den Regelungszweck des Â§ 2 Abs. 1a SGB V (vgl. BSG, Urteil vom 13.12.2016, B 1 KR 10/16 R). Es habe in zahlreichen Entscheidungen seit Erlass des sog. Nikolaus-Beschlusses des BVerfG ausgefÃ¼hrt, dass das arzneimittelrechtliche Zulassungserfordernis nicht faktisch durch die richterrechtliche Zuerkennung von AnsprÃ¼chen auf Versorgung mit einem bestimmten Arzneimittel systematisch unterlaufen und umgangen werden dÃ¼rfe, da dies mit einem unkalkulierbaren Risiko etwaiger GesundheitsschÃ¤den fÃ¼r den betroffenen Versicherten behaftet und auch mit einer nicht gerechtfertigten Ausweitung der Leistungspflicht zu Lasten der Ã¼brigen Versicherten verbunden sei. Der Gesetzgeber habe in der BegrÃ¼ndung des Gesetzentwurfs zur EinfÃ¼hrung des Â§ 2 Abs. 1a SGB V klargestellt, dass die von der Rechtsprechung zum Off-Label-Use von Arzneimitteln aufgestellten GrundsÃ¤tze weitergelten sollten und hierbei Bezug genommen auf die Entscheidung des BVerfG vom 30.06.2008, 1 BvR 1665/07. In seinem Nichtannahmebeschluss vom 11.04.2017, 1 BvR 452/17, verweise das BVerfG darauf, dass fÃ¼r einen Anspruch aus Â§ 2 Abs. 1a SGB V eine notstandsÃ¤hnliche Situation erforderlich sei. Mit der Frage, wie gering die Anforderungen an eine nicht entfernt liegende Aussicht auf positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf sein mÃ¼ssten und wie sich das VerhÃ¤ltnis des Anspruchs zum Off-Label-Use darstelle, setze sich das Bundesverfassungsgericht hier mangels Entscheidungsrelevanz nicht auseinander.

Dagegen hat die KlÃ¤gerin am 19.07.2018 Berufung zum Bayerischen Landessozialgericht erhoben. Ihr ProzessbevollmÃ¤chtigter hat zur BegrÃ¼ndung vorgetragen, dass das SG die Regelung des Â§ 2 Abs. 1a SGB V fehlerhaft einschrÃ¤nkend dahingehend ausgelegt habe, dass bei der zulassungsÃ¼berschreitenden Anwendung von Arzneimitteln die vom BSG aufgestellten Off-Label-Use-Kriterien erfÃ¼llt sein mÃ¼ssten. Die Kriterien des Nikolaus-Beschlusses wÃ¼rden aber nicht von den Kriterien der BSG-Rechtsprechung Ã¼berrollt. Der Verweis auf die GesetzesbegrÃ¼ndung zu Â§ 2 Abs. 1a SGB V Ã¤ndere hieran nichts. Hingewiesen worden ist ferner auf eine Neuauswertung der AVAglio-Studie, die eine Untergruppe der untersuchten Probanden ermittelt habe, bei denen sich ein hochsignifikantes Ansprechen mit verlÃ¤ngerter GesamtÃ¼berlebensdauer gezeigt habe. Diese Untergruppe habe einen molekularen Subtyp (proneural) aufgewiesen. Daraus ergÃ¤be sich, dass eine bestimmte Patientengruppe existiere, bei der das Arzneimittel Avastin eine besonders hohe Wirksamkeit entfalte. Die KlÃ¤gerin zÃ¤hle dazu. Infolge der Avastin-Therapie seien der KlÃ¤gerin in der Zeit vom 31.01.2017 bis 29.05.2017 Kosten in HÃ¶he von 5.149,87 EUR und in der Zeit vom 01.07.2018 bis 07.10.2019 Kosten in HÃ¶he von 23.176,27 EUR entstanden. Die letzte Avastin-Gabe sei am 07.10.2019 erfolgt.

Die Beklagte ist der Berufung entgegengetreten und hat auf die Entscheidung des BSG vom 04.04.2006, B 1 KR 7/05 R, verwiesen, wonach bei einem zulassungsÃ¼berschreitenden Einsatz eines Arzneimittels die abstrakte und konkrete Nutzen-Risiko-Analyse fÃ¼r den Versicherten positiv ausfallen mÃ¼sse. Diese Analyse falle jedoch bereits auf abstrakter Ebene negativ aus, wenn eine ablehnende arzneimittelrechtliche Zulassungsentscheidung zu dem beantragten Arzneimittel ergangen sei. Gleichlautende AusfÃ¼hrungen fÃ¤nden sich im Urteil

vom 26.09.2006, B 1 KR 1/06 R.

Die KlÃ¤gerin beantragt,
das Urteil des Sozialgerichts MÃ¼nchen vom 13.06.2018 aufzuheben und die Beklagte unter Aufhebung des Bescheides vom 09.02.2017 in Gestalt des Widerspruchsbescheides vom 04.04.2017 zu verurteilen, die der KlÃ¤gerin entstandenen Kosten fÃ¼r die Behandlung mit Avastin in HÃ¶he von 28.326,14 Euro zu erstatten und die KlÃ¤gerin nach Ã¤rztlicher Verordnung mit Avastin zu versorgen sowie festzustellen, dass die KlÃ¤gerin in der Zeit vom 30.01.2017 bis 30.06.2018 einen Anspruch auf Versorgung mit Avastin hatte.

Die Beklagte beantragt,
die Berufung zurÃ¼ckzuweisen.

Wegen der weiteren Einzelheiten wird auf den Inhalt der Berufungsakte sowie der beigezogenen Akten des Sozialgerichts und der Beklagten Bezug genommen.

EntscheidungsgrÃ¼nde:

Die form- und fristgerecht (Â§Â§ 143, 151 Sozialgerichtsgesetz â SGG) eingelegte Berufung der KlÃ¤gerin ist zulÃ¤ssig, in der Sache aber unbegrÃ¼ndet.

Das Sozialgericht MÃ¼nchen hat die Klage zu Recht abgewiesen. Die angefochtenen Bescheide der Beklagten sind nicht zu beanstanden. Die KlÃ¤gerin hat weder zum jetzigen Zeitpunkt noch hatte sie in der Vergangenheit Anspruch auf eine Behandlung mit Avastin. Die ihr infolge der Avastin-Behandlung entstandenen Kosten sind nicht zu erstatten.

Die erhobene Klage ist statthaft und zulÃ¤ssig.

Wie das SG zutreffend dargelegt hat, ist statthafte Klageart hinsichtlich des Zeitraums, in der die Beklagte die Kosten fÃ¼r die Avastin-Behandlung vorlÃ¤ufig getragen hat, die kombinierte Anfechtungs- und Feststellungsklage (Â§Â§ 54 Abs. 1, 55 Abs. 1 Nr. 1 SGG). Denn insoweit zielt die Klage nicht nur auf die Aufhebung der Entscheidung der Beklagten in der Hauptsache ab, sondern auch auf die Feststellung des Rechtsgrundes fÃ¼r das "BehaltendÃ¼rfen" der aufgrund einstweiliger VerfÃ¼gung vorlÃ¤ufig erbrachten Sachleistungen (vgl. dazu BSG, Urteile v. 13.12.2016, B 1 KR 1/16 R und B 1 KR 10/16 R).

Soweit die KlÃ¤gerin einen Kostenerstattungsanspruch wegen selbst beschaffter Leistungen sowie einen Anspruch auf (kÃ¼nftige) Versorgung mit Avastin geltend macht, ist die kombinierte Anfechtungs- und Leistungsklage (Â§ 54 Abs. 1 und 4 SGG) statthaft.

Die Klage ist jedoch unbegrÃ¼ndet. Die KlÃ¤gerin hatte zu keinem Zeitpunkt Anspruch auf Versorgung mit Avastin. Die ihr entstandenen Kosten fÃ¼r durchgefÃ¼hrte Behandlungen mit Avastin sind nicht zu erstatten.

1. Wie vom SG zutreffend ausgefÃ¼hrt, kann die KlÃ¤gerin den geltend gemachten Anspruch auf Versorgung mit Avastin nicht mit Erfolg aus der Regelung des Â§ 27 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 i.V.m. Â§ 31 Abs. 1 Satz 1 SGB V herleiten, da Avastin in Deutschland bzw. in der EU nicht zur Behandlung von Glioblastomen zugelassen ist. Der in Avastin enthaltene Wirkstoff Bevacizumab unterfÃ¤llt als ein rekombinanter humanisierter monoklonaler AntikÃ¶rper, der mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird, ausschlieÃlich dem ZustÃ¤ndigkeitsbereich der VO (EG) 726/04. Avastin verfÃ¼gt nicht Ã¼ber die nach Art. 3 Abs. 1 VO (EG) 726/04 erforderliche Genehmigung in Bezug auf die hier maÃgebliche Indikation (Behandlung des Glioblastoms). Auf die weiteren AusfÃ¼hrungen hierzu in den EntscheidungsgrÃ¼nden des angefochtenen Urteil wird Bezug genommen (Â§ 153 Abs. 2 SGG).

Auch ein Anspruch auf Versorgung mit Avastin im Rahmen eines Off-Label-Use scheidet vorliegend aus. FÃ¼r einen Anspruch aus Â§ 35c SGB V, der die zulassungsÃ¼berschreitende Anwendung von Arzneimitteln aufgrund von Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses und im Falle von klinischen Studien regelt, liegt nichts vor. Aber auch nach den vom BSG entwickelten GrundsÃ¤tzen fÃ¼r einen Off-Label-Use konnte und kann die KlÃ¤gerin die Versorgung mit Avastin nicht verlangen. Danach kommt ein Off-Label-Use nur in Betracht, wenn es 1. um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die LebensqualitÃ¤t auf Dauer nachhaltig beeintrÃ¤chtigenden) Erkrankung geht, 2. keine andere Therapie verfÃ¼gbar ist und 3. aufgrund der Datenlage die begrÃ¼ndete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden PrÃ¤parat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann. Abzustellen ist dabei auf die im jeweiligen Zeitpunkt der Behandlung vorliegenden Erkenntnisse (vgl. z.B. BSG, Urteil vom 26.09.2006, B 1 KR 1/06 R).

Vorliegend fehlt es an einer aufgrund der Datenlage begrÃ¼ndeten Erfolgsaussicht. Von einer in diesem Sinne hinreichenden Erfolgsaussicht ist nach der Rechtsprechung des BSG nur dann auszugehen, wenn Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das betroffene Arzneimittel fÃ¼r die relevante Indikation zugelassen werden kann. Es mÃ¼ssen Erkenntnisse in der QualitÃ¤t einer kontrollierten klinischen PrÃ¼fung der Phase III (gegenÃ¼ber Standard oder Placebo) verÃ¶ffentlicht sein, die eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen (vgl. BSG, Urteil vom 26.09.2006, B 1 KR 1/06 R; Urteil vom 13.12.2016, B 1 KR 10/16 R).

Eine Phase-III-Studie zu einer Monotherapie mit Avastin, wie sie bei der KlÃ¤gerin durchgefÃ¼hrt worden ist, ist bislang nicht verÃ¶ffentlicht worden.

In der 2014 verÃ¶ffentlichten Phase-III-Studie AVAglio (Chinot et al., New England Journal of Medicine â NEJM â 2014: Bevacizumab plus Radiotherapy-Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma) wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab in Kombination mit Strahlentherapie und Temozolomid nach einer Operation oder Biopsie geprÃ¼ft. Die Studie bezog sich auf die Behandlung des neu diagnostizierten Glioblastoms und war Grundlage des von der Fa. R. im Jahr 2014 gestellten Antrags auf Erweiterung der Zulassung von Avastin

fÃ¼r das neu diagnostizierte Glioblastom. Die europÃ¤ische ZulassungsbehÃ¶rde EMA hat nach PrÃ¼fung dieser Studie den Antrag abgelehnt, da die Wirksamkeit von Avastin in Kombination mit Bestrahlung und Temozolomid nicht ausreichend belegt worden sei. Zwar habe sich eine Verbesserung beim progressionsfreien Ãberleben gezeigt. Dieses habe jedoch aufgrund von EinschrÃ¤nkungen hinsichtlich der verfÃ¼gbaren Methoden zur Messung der GrÃ¶Ãe der Hirntumoren nicht als klinisch relevant angesehen werden kÃ¶nnen. DarÃ¼ber hinaus habe sich das GesamtÃ¼berleben nicht verbessert. Der Ausschuss fÃ¼r Humanarzneimittel sei daher der Ansicht gewesen, dass der Nutzen von Avastin bei der Behandlung eines neu diagnostizierten Glioblastoms gegenÃ¼ber den Risiken nicht Ã¼berwiege (vgl. PresseerklÃ¤rung der EMA vom 24.09.2014, Bl. 338 SG-Akte). Damit kann mit der AVAglio-Studie eine nach Datenlage begrÃ¼ndete Erfolgsaussicht nicht begrÃ¼ndet werden.

Die Neuauswertung der AVAglio-Studie, auf die sich die KlÃ¤gerseite im Berufungsverfahren bezogen hat, wurde bereits im September 2015 verÃ¶ffentlicht (Sandmann et al., Journal Of Clinical Onkology, September 2015). Es handelt sich um eine retrospektive Subgruppenanalyse der AVAglio-Studie, deren Ergebnisse in einem Artikel der Zeitschrift "Im Fokus Onkologie" vom 21.11.2015 in einem Fazit so zusammengefasst werden: "Patienten mit proneuralem IDH1-Wildtyp-Glioblastom profitieren wahrscheinlich im Gegensatz zu anderen Glioblastompatienten von Bevacizumab zusÃ¤tzlich zur Erstlinien-Standardtherapie auch im Hinblick auf das GesamtÃ¼berleben. Das sollte nun in einem unabhÃ¤ngigen Kollektiv validiert werden".

Die Neuauswertung der AVAglio-Studie fÃ¼hrte demnach lediglich zu Hinweisen dafÃ¼r, dass eine bestimmte Patientengruppe, deren Glioblastom eine bestimmte Molekulargenetik aufweist, stÃ¤rker von einer Bevacizumab-Therapie profitieren kÃ¶nnte als andere Glioblastom-Patienten. Diese durch eine retrospektive Analyse von Studiendaten generierte Hypothese konnte aber im weiteren Verlauf nicht erhÃ¤rtet oder validiert werden. So fÃ¼hrt der erstinstanzlich gehÃ¶rte SachverstÃ¤ndige Prof. S. zu der These, dass Bevacizumab bei einer bestimmten Patientensubgruppe einen besonders positiven Effekt haben kÃ¶nnte, in seinem Gutachten vom 08.03.2018 aus, dass Konsens sicherlich sei, dass eine besondere Avastin-responsive Patientengruppe bislang nicht habe identifiziert werden kÃ¶nnen. Es gÃ¤be allerdings Publikationen, aus denen sich zumindest Hinweise herauslesen lieÃen, dass eine solche molekulare Stratifizierung von Glioblastom-Patienten mÃ¶glich sein kÃ¶nnte. Damit genÃ¼gen die aufgrund der Neuauswertung der AVAglio-Studie gewonnenen Forschungsergebnisse nicht den MaÃstÃ¤ben, die fÃ¼r einen Off-Label-Use nach den Kriterien des BSG zu verlangen sind.

Die im November 2017 verÃ¶ffentlichte Phase III-Studie zu Bevacizumab in der Rezidivtherapie eines Glioblastoms (EORTC 26101 Phase III â Wick et al. NEJM 2017: Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma) konnte weder eine Verbesserung des GesamtÃ¼berlebens noch der gesundheitsbezogenen LebensqualitÃ¤t noch der neurokognitiven Funktion bei einer Behandlung mit Bevacizumab und Lomustin (Kombinationsbehandlung) im Vergleich zu der nur mit

Lomustin behandelten Patientengruppe bestÃ¤tigen. Die Kombinationstherapie fÃ¼hrte mit 38,5% zu signifikant mehr schwerwiegenden Nebenwirkungen als die Monotherapie mit 9,5% (vgl. hierzu auch Diener in: Arzneimitteltherapie 2018; 36(03):80-109). Wie schon bei der vorangegangenen Phase II-Studie zeigte sich jedoch eine Verbesserung des progressionsfreien Ãberlebens bei den mit der Kombinationsbehandlung therapierten Patienten. Nach EinschÃ¤tzung des Leiters dieser Studie Prof. Wick lassen die Ergebnisse dieser Phase III-Studie nicht erwarten, dass Avastin eine Zulassungserweiterung zur Behandlung von Glioblastomen erhalten wird (vgl. Pressemitteilung des UniversitÃ¤tsklinikums Heidelberg 2017/137 vom 27.11.2017; MTA-Dialog vom 28.11.2017, https://www.mta-dialog.de/artikel/kein-ueberlebensvorteil-fuer-glioblastom-patienten.html). Damit ist auch diese Studie nicht geeignet, eine nach Datenlage begrÃ¼ndete Erfolgsaussicht im vorliegenden Fall zu begrÃ¼nden.

Ein Leistungsanspruch der KlÃ¤gerin besteht auch nicht nach den GrundsÃ¤tzen grundrechtsorientierter Leistungsauslegung bzw. nach der Regelung Â§ 2 Abs. 1a SGB V. Dem Anspruch steht die Sperrwirkung entgegen, welche die Nicht-Weiter-Verfolgung des Zulassungsverfahrens aus dem Jahr 2009 sowie die 2014 erfolgte Versagung der Zulassungserweiterung fÃ¼r Avastin durch die EMA entfalten (vgl. dazu BSG, Urteil vom 11.09.2018, B 1 KR 36/17 R, Rn 26). Auf die AusfÃ¼hrungen hierzu in den EntscheidungsgrÃ¼nden des angefochtenen Urteils wird ausdrÃ¼cklich Bezug genommen.

Nochmals hervorzuheben ist, dass das BSG in seinem Urteil vom 16.12.2016, B 1 KR 10/16 R, festgestellt hat, dass Â§ 2 Abs. 1a SGB V keinen Anspruch auf Fertigarzneimittel fÃ¼r eine Indikation begrÃ¼ndet, fÃ¼r die eine Genehmigung in einem Zulassungsverfahren nach VO (EG) Nr 726/2004 abzulehnen war. Dazu genÃ¼gt es, dass der StÃ¤ndige Ausschuss fÃ¼r Humanarzneimittel â wie bei Avastin fÃ¼r die Indikation des rezidivierenden Glioblastoms â ein im Ergebnis ablehnendes Gutachten erstellt hat, ohne dass der Antragsteller das Verfahren weiterverfolgt. Dies gilt, so das BSG, auch dann, wenn der betreffende Versicherte an einer regelmÃ¤Ãig tÃ¶dlichen Erkrankung leidet und eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung mit der MÃ¶glichkeit einer spÃ¼rbar positiven Einwirkung auf den Krankheitsverlauf nicht zur VerfÃ¼gung steht. Diese Auslegung, der sich der Senat anschlieÃt, folgt aus der Entwicklungsgeschichte, dem Regelungssystem des Arzneimittelzulassungsrecht und des SGB V sowie dem Regelungszweck, ohne dass der Wortlaut des Â§ 2 Abs. 1a SGB V entgegensteht.

Die Sachlage, die den erwÃ¤hnten Entscheidungen des BSG zur Versorgung Versicherter mit Avastin zur Therapie von Glioblastomen nach Rezidiv zugrunde lag (B 1 KR 10/16 R; B 1 KR 36/17 R), hat sich seither nicht entscheidend verÃ¤ndert. Wie schon dargelegt, wurde der erneute Antrag des Herstellers auf Erweiterung der Zulassung des Arzneimittels Avastin fÃ¼r die Behandlung des Glioblastoms von der EMA abgelehnt (Bescheid vom 22.05.2014) und der dagegen eingelegte Widerspruch am 22.09.2014 zurÃ¼ckgewiesen. Der Hersteller von Avastin hat bislang keinen neuen Zulassungsantrag bei der EMA gestellt. Die Sperrwirkung sowohl der Nicht-Weiter-Verfolgung des Zulassungsverfahrens aus dem Jahr 2009

als auch der fÃ¶rmlichen Ablehnung des Zulassungsantrags aus dem Jahr 2014 kann daher nicht als beendet betrachtet werden.

Das BSG hat sich bei seiner Entscheidung ausdrÃ¼cklich auch auf die GesetzesbegrÃ¼ndung zu Â§ 2 Abs. 1a SGB V gestÃ¼tzt: "FÃ¼r nicht oder nicht in der betreffenden Indikation zugelassene Arzneimittel bleiben neben der mit dem neuen Â§ 2 Absatz 1a SGB V vorgenommenen leistungsrechtlichen Klarstellung die vom Bundessozialgericht entwickelten GrundsÃ¤tze zur Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung, die vom Bundesverfassungsgericht nicht beanstandet wurden (Nichtannahmebeschluss vom 30. Juni 2008, Aktenzeichen 1 BvR 1665/07), unberÃ¼hrt" (BT-Drs 17/6906, S. 53). Soweit der ProzessbevollmÃ¤chtigte im Berufungsverfahren dazu vorgetragen hat, dass die Verwendung des Begriffs "neben" auf eine parallele Geltung der GrundsÃ¤tze des BSG und des Â§ 2 Abs. 1a SGB V hindeute, Ã¼berzeugt dies nicht. Die GesetzesbegrÃ¼ndung ist mit dem BSG vielmehr so zu verstehen, "dass die Rechtsprechung des BSG zur Leistungspflicht der GKV fÃ¼r nicht oder nicht in der betreffenden Indikation zugelassene Arzneimittel durch die EinfÃ¼gung eines Abs. 1a unberÃ¼hrt bleiben solle und nach der Rechtsprechung des BVerfG verfassungskonform sei" (BSG, a.a.O., Rn 22).

Auch die Entscheidung des BVerfG vom 11.04.2017, 1 BvR 452/17, steht dem nicht entgegen. Insoweit wird auf die diesbezÃ¼glichen AusfÃ¼hrungen im angefochtenen Urteil des SG Bezug genommen.

2. Die KlÃ¤gerin hat keinen Anspruch auf Erstattung der Kosten (28,326,14 Euro), die ihr durch bereits durchgefÃ¼hrte Avastin-Behandlungen entstanden sind.

Ein Anspruch aufgrund Genehmigungsfiktion (Â§ 13 Abs. 3a Satz 6 SGB V) kommt hier schon deshalb nicht in Betracht, weil der Antrag vom 30.01.2017 innerhalb der Frist des Â§ 13 Abs. 3a Satz 1 SGB V beschieden worden ist (Bescheid vom 09.02.2017).

Ein Anspruch auf Kostenerstattung wegen rechtswidriger Leistungsablehnung gemÃ¤Ã Â§ 13 Abs. 3 Satz 1 Fall 2 SGB V scheidet ebenfalls aus, da die Beklagte die Versorgung mit dem Arzneimittel Avastin nicht zu Unrecht abgelehnt hat (vgl. dazu 1.).

Die Berufung war daher zurÃ¼ckzuweisen.

Die Kostenentscheidung beruht auf Â§ 193 SGG.

GrÃ¼nde, die Revision zuzulassen (Â§ 160 Abs. 2 SGG), liegen nicht vor.

Erstellt am: 14.01.2021

Zuletzt verändert am: 22.12.2024