
S 16 KR 173/20

Sozialgerichtsbarkeit Bundesrepublik Deutschland

Land	Bundesrepublik Deutschland
Sozialgericht	Bundessozialgericht
Sachgebiet	Krankenversicherung
Abteilung	-
Kategorie	Urteil
Bemerkung	-
Rechtskraft	-
Deskriptoren	Krankenversicherung – Arzneimittelversorgung – lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung – bereits erfolgte arzneimittelrechtliche Ablehnung einer Zulassung – Möglichkeit der Überwindung der Sperrwirkung des Arzneimittelrechts – neue wissenschaftliche Erkenntnis nach Zulassungsentscheidung
Leitsätze	1. Versicherte haben auch bei einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung keinen Anspruch auf Versorgung mit einem Arzneimittel, wenn die europäische Arzneimittelzulassungsbehörde im zentralisierten Zulassungsverfahren die Zulassung des Arzneimittels zur Behandlung dieser Erkrankung bereits abgelehnt hat oder eine dem gleichzustellende negative Prüfung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) vorgenommen worden ist. 2. Die Sperrwirkung des Arzneimittelrechts kann überwunden werden, wenn neue wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen werden, die zumindest die Voraussetzungen einer vereinfachten, gegebenenfalls bedingten Zulassung dieses Arzneimittels erfüllen, und die aus Studienergebnissen folgen, die zeitlich nach der ablehnenden Zulassungsentscheidung veröffentlicht werden.
Normenkette	GG Art 2 Abs 1 ; GG Art 2 Abs 2 S 1 ; GG Art 20 Abs 1 ; SGB V § 2 Abs 1a ; SGB V §

[27](#); SGB V [§ 31](#); SGB V [§ 35c](#); [AMG § 1](#) J:
1976; [AMG § 21](#) J: 1976; [AMG § 25](#) J:
1976; [AMG § 30](#) J: 1976; EGV 726/2004
Art 3; EGV 726/2004 Art 5; EGV 726/2004
Art 7; EGV 726/2004 Art 9; EGV 726/2004
Art 14; EGV 726/2004 Art 14a; EGV
1234/2008 Art 17; EGV 1234/2008 Art 19;
EGV 141/2000; EGV 507/2006 Art 4

1. Instanz

Aktenzeichen S 16 KR 173/20
Datum 19.11.2020

2. Instanz

Aktenzeichen L 5 KR 211/20
Datum 04.02.2021

3. Instanz

Datum 04.02.2021

Ä

Auf die Revision der Beklagten wird das Urteil des Landessozialgerichts Rheinland-Pfalz vom 4.Ä Februar 2021 aufgehoben und die Berufung des KlÄßgers gegen den Gerichtsbescheid des Sozialgerichts Mainz vom 19.Ä November 2020 zurÄ¼ckgewiesen.

Kosten des Rechtsstreits sind nicht zu erstatten.

G r Ä¼ n d e :

I

1

Streitig ist die Versorgung mit dem Arzneimittel Translarna (Ataluren).

2

Der 2004 geborene, bei der beklagten Krankenkasse (KK) versicherte KlÄßger leidet an einer Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) infolge Nonsense-Mutation des Dystrophin-Gens (nmDMD). Hierbei handelt es sich um eine genetisch bedingte, fortschreitende und typischerweise im frÄ¼hen Erwachsenenalter tÄ¼dliche Erkrankung. Der KlÄßger ist seit 2015 nicht mehr gehfÄ¼hig. Am 4.7.2019 beantragte er die KostenÄ¼bernahme fÄ¼r das Arzneimittel Translarna. Dieses ist in der EuropÄ¼ischen Union (EU) fÄ¼r die Behandlung der DMD infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfÄ¼higen Patienten im Alter ab zwei (bis Juli 2018 ab fÄ¼nf) Jahren zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer

beantragte bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) am 29.8.2018 eine Erweiterung der Indikation von Translarna auf gehunfähige Patienten bei nmDMD. Die EMA empfahl durch den Ausschuss für Humanarzneimittel, den Antrag abzulehnen (Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel vom 27.6.2019). Nachdem auch ein weiterer Antrag ablehnend begutachtet wurde (Gutachten des CHMP vom 17.10.2019), verfolgte der pharmazeutische Unternehmer das Verfahren auf Zulassungserweiterung nicht weiter. Auf Empfehlung des CHMP wurde im Juli 2020 in der Fachinformation für Translarna die Aussage „Bei nicht gehfähigen Patienten wurde keine Wirksamkeit nachgewiesen“ gestrichen. Nach der hierzu veröffentlichten Pressemitteilung des Herstellers sollte dies den behandelnden Ärzten ermöglichen, aufgrund ihrer klinischen Bewertung über die Weiterbehandlung ihrer Patienten zu entscheiden, die unter Translarna ihre Gehfähigkeit verloren hätten. Die Beklagte lehnte den Antrag des Klägers auf Kostenübernahme für Translarna ab (Bescheid vom 1.8.2019; Widerspruchsbescheid vom 28.1.2020).

3

Das SG hat die Klage auf Versorgung mit Translarna abgewiesen (Gerichtsbescheid vom 19.11.2020). Das LSG hat die SG-Entscheidung aufgehoben und die Beklagte verurteilt, den Kläger unter Abgabe einer Kostenübernahmeerklärung mit Translarna zu versorgen. Der Anspruch ergebe sich aus [Â§ 2 Abs 1a SGB V](#). Die Versorgung des nicht mehr gehfähigen Klägers mit Translarna verspreche eine auf Indizien gestützte, nicht ganz fernliegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Verlauf der Erkrankung. Die Erweiterung der Indikation sei aufgrund einer nicht aussagekräftigen Datenlage abgelehnt worden, nicht aufgrund eines negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Die weitere wissenschaftliche Erforschung der Wirksamkeit von Translarna habe seither neue Hinweise auf eine positive Wirkung erbracht. Die Ablehnung der Indikationserweiterung entfalte daher keine Sperrwirkung (Urteil vom 4.2.2021).

4

Mit ihrer Revision rügt die Beklagte die Verletzung des [Â§ 2 Abs 1a SGB V](#). Nach der Rspr des BSG entfalte die Ablehnung einer Zulassungserweiterung eine Sperrwirkung; dem seien Fälle gleichgestellt, in denen der Hersteller „wie hier“ einen Antrag auf Zulassungserweiterung im Hinblick auf ein negatives Gutachten des CHMP nicht weiterverfolge. Ein Anspruch nach [Â§ 2 Abs 1a SGB V](#) scheide daher aus.

5

Die Beklagte beantragt,
das Urteil des Landessozialgerichts Rheinland-Pfalz vom 4. Februar 2021 aufzuheben und die Berufung des Klägers gegen den Gerichtsbescheid des Sozialgerichts Mainz vom 19. November 2020 zurückzuweisen.

6

Der Kläger beantragt,
die Revision zurückzuweisen.

7

Er hält die angegriffene Entscheidung für zutreffend.

II

8

Die zulässige Revision der Beklagten ist begründet ([Art 170 Abs 2 Satz 1 SGG](#)). Der Kläger hat keinen Anspruch auf Versorgung mit Translarna. Der Anspruch besteht weder nach den für zugelassene Arzneimittel geltenden Vorschriften ([Art 27 Abs 1 Satz 1 Nr 3 Alt 1 SGB V](#) iVm [Art 31 Abs 1 Satz 1 SGB V](#), dazu A.), noch nach Art 35c SGB V oder den allgemeinen Grundsätzen der Rspr zum Off-Label-Use (dazu B.), noch nach [Art 2 Abs 1a SGB V](#) (dazu C.).

9

A. Der Kläger hat keinen Anspruch auf Versorgung mit Translarna nach den für zugelassene Arzneimittel geltenden Vorschriften ([Art 27 Abs 1 Satz 1 Nr 3 Alt 1 SGB V](#) iVm [Art 31 Abs 1 Satz 1 SGB V](#)).

10

Der Anspruch auf Versorgung mit zugelassenen Arzneimitteln setzt voraus, dass das Arzneimittel in demjenigen Indikationsgebiet eingesetzt werden soll, auf das sich die Arzneimittelzulassung erstreckt (stRspr; vgl zB BSG vom 13.12.2016 âĀĀ [B 1 KR 10/16 R](#) âĀĀ [BSGE 122, 181](#) = [SozR 42500 Art 2 Nr 6](#), RdNr 12; BSG vom 4.4.2006 âĀĀ [B 1 KR 12/04 R](#) âĀĀ [BSGE 96, 153](#) = [SozR 42500 Art 27 Nr 7](#), RdNr 22; BSG vom 26.9.2006 âĀĀ [B 1 KR 1/06 R](#) âĀĀ [BSGE 97, 112](#) = [SozR 42500 Art 31 Nr 5](#), RdNr 15). Die arzneimittelrechtliche Zulassung kann sich aus innerstaatlichem Recht oder aus dem EU-Recht ergeben (vgl etwa [Art 21 Abs 1](#), 25b Abs 2, 3 Arzneimittelgesetz, Art 3 EGV 726/2004 âĀĀ Verordnung Nr 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31.3.2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, ABl L 136, 1 vom 30.4.2004, zuletzt geändert durch Art 1 Verordnung 2019/5 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11.12.2018, ABl L 4, 24 vom 7.1.2019). Die Arzneimittelzulassung kann sich aber nicht allein aus ausländischem Recht ergeben (vgl BSG vom 13.12.2016 âĀĀ [B 1 KR 10/16 R](#) âĀĀ [BSGE 122, 181](#) = [SozR 42500 Art 2 Nr 6](#), RdNr 12; BSG vom 11.9.2018 âĀĀ [B 1 KR 36/17 R](#) âĀĀ juris RdNr 12). Arzneimittel, die als Arzneimittel für seltene Leiden nach der EGV 141/2000 (Verordnung Nr 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden, ABl L 18, 1 vom 22.1.2000, zuletzt geändert durch Art 1 VO 2019/1243 vom 20.6.2019, ABl L 198, 241 vom 25.7.2019) ausgewiesen sind, bedürfen verpflichtend einer europäischen Genehmigung (Art 3 Abs 1 EGV 726/2004 iVm Nr 4 Anhang EGV 726/2004).

11

Nach den Feststellungen des Berufungsgerichts, die den Senat mangels durchgreifender Verfahrensrügen binden ([Art 163 SGG](#)), ist Translarna in der EU seit Juli 2014 als Arzneimittel für seltene Leiden für die Behandlung der nmDMD

bei gehfähigen Patienten (seit 2018 im Alter ab zwei Jahren) zugelassen, nicht jedoch für die Behandlung nicht gehfähiger Patienten. Ob mit der Empfehlung des CHMP und der darauf beruhenden Änderung der Fachinformation vom Juli 2020 eine Indikationserweiterung dahingehend eingetreten ist, dass die Behandlung von Patienten mit Translarna ermöglicht wird, die unter laufender Therapie mit dem Arzneimittel ihre Gehfähigkeit verloren haben, kann offenbleiben. Denn der Kläger war bereits zu Behandlungsbeginn gehfähig und seine Erkrankung damit nicht vom Indikationsgebiet von Translarna erfasst.

12

B. Der Kläger hat auch keinen Anspruch auf Versorgung mit Translarna im Off-Label-Use, weder nach [§ 35c SGB V](#), der die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln aufgrund von Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) im Falle von klinischen Studien regelt, noch nach den allgemeinen Grundsätzen der Rspr zum Off-Label-Use.

13

Ein Anspruch nach [§ 35c SGB V](#) scheidet aus, da für die beim Kläger bestehende Indikation keine Bewertung nach [§ 35c Abs 1 SGB V](#) erfolgt ist und die Behandlung nicht im Rahmen einer ambulanten klinischen Studie erfolgen soll.

14

Ist wie hier ein nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelter Off-Label-Use betroffen, bleiben die allgemeinen, vom Senat entwickelten Grundsätze für einen Off-Label-Use zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) unberührt (stRspr; vgl BSG vom 13.12.2016 [BÄ 1 KR 10/16 R](#) [BSGE 122, 181](#) = SozR 42500 [§ 2 Nr 6](#); BSG vom 8.11.2011 [BÄ 1 KR 19/10 R](#) [BSGE 109, 211](#) = SozR 42500 [§ 31 Nr 19](#), RdNr 16). Die nach diesen Grundsätzen erforderlichen Voraussetzungen sind ebenfalls nicht erfüllt. Ein Off-Label-Use kommt danach nur in Betracht, wenn es 1. um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung geht, wenn 2. keine andere Therapie verfügbar ist und wenn 3. aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann. Abzustellen ist dabei auf die im jeweiligen Zeitpunkt der Behandlung vorliegenden Erkenntnisse (vgl BSG vom 19.3.2020 [BÄ 1 KR 22/18 R](#) [juris RdNr 18](#); BSG vom 13.12.2016 [BÄ 1 KR 10/16 R](#) [BSGE 122, 181](#) = SozR 42500 [§ 2 Nr 6](#), RdNr 16; BSG vom 8.11.2011 [BÄ 1 KR 19/10 R](#) [BSGE 109, 211](#) = SozR 42500 [§ 31 Nr 19](#), RdNr 16 mwN; BSG vom 26.9.2006 [BÄ 1 KR 1/06 R](#) [BSGE 97, 112](#) = SozR 42500 [§ 31 Nr 5](#), RdNr 19; vgl zum Off-Label-Use aus der Rspr des für das Vertragsarztrecht zuständigen 6. Senats zB BSG vom 13.8.2014 [BÄ 6 KA 38/13 R](#) [SozR 42500 § 106 Nr 47 RdNr 31](#); zur Verfassungsmäßigkeit vgl BVerfG vom 30.6.2008 [1 BvR 1665/07](#) [BVerfGK 14, 46](#), 48 f = SozR 4-2500 [§ 31 Nr 17 RdNr 10 f](#)).

15

Vorliegend fehlt es an einer im Zeitpunkt der Behandlung aufgrund der Datenlage

begründeten Erfolgsaussicht. Dafür müssten Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das betroffene Arzneimittel für die relevante Indikation zugelassen werden kann. Es müssen also Erkenntnisse in der Qualität einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht sein und einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen (vgl. zB BSG vom 19.3.2020 – [B 1 KR 22/18 R](#) – juris RdNr 18; BSG vom 20.3.2018 – [B 1 KR 4/17 R](#) – SozR 42500 – 2 Nr 12 RdNr 16; BSG vom 8.11.2011 – [B 1 KR 19/10 R](#) – [BSGE 109, 211](#) – SozR 42500 – 31 Nr 19, RdNr 17 mwN).

16

An solchen Erkenntnissen fehlt es hier. Nach den nicht mit zulässigen und begründeten Verfahrensregeln angegriffenen, den Senat bindenden Feststellungen des LSG ([Ä 163 SGG](#)) liegen keine Erkenntnisse in der Qualität einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) vor.

17

C. Auch die Voraussetzungen des damit allein als Anspruchsgrundlage in Betracht kommenden [Ä 2 Abs 1a SGB V](#) liegen nicht vor.

18

Nach [Ä 2 Abs 1a SGB V](#) können Versicherte mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung, für die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht, auch eine von den allgemeinen Qualitäts- und Wirksamkeitsanforderungen des [Ä 2 Abs 1 Satz 3 SGB V](#) abweichende Leistung beanspruchen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.

19

Diese Voraussetzungen sind hier nicht erfüllt. Es fehlt jedenfalls an einer hinreichenden Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf. Die negative arzneimittelzulassungsrechtliche Bewertung durch die EMA – hier: das negative Gutachten des CHMP (vgl. Art 5, 7, 9 EGV 726/2004, Art 17, 19 EGV 1234/2008) – entfaltet insoweit eine Sperrwirkung.

20

1. Allerdings leidet der Kläger an einer regelmäßig tödlichen Erkrankung.

21

a) Eine Erkrankung ist lebensbedrohlich oder regelmäßig tödlich, wenn sie in überschaubarer Zeit das Leben beenden kann und dies eine notstandsähnliche Situation herbeiführt, in der Versicherte nach allen verfügbaren medizinischen Hilfen greifen müssen (vgl. BVerfG vom 10.11.2015 – [1 BvR 2056/12](#) – [BVerfGE 140, 229](#) – SozR 42500 – 92 Nr 18, RdNr 18). Nach den konkreten Umständen des Falles muss bereits drohen, dass sich mit großer bzw

â□□Â gleichbedeutendÂ â□□ hoher Wahrscheinlichkeit der voraussichtlich tÃ¼dliche Krankheitsverlauf innerhalb eines kÃ¼rzeren, Ã¼berschaubaren Zeitraums verwirklichen wird (stRspr; vgl BVerfG vom 11.4.2017 â□□Â [1Â BvR 452/17](#)Â â□□ SozR 4-2500 Â§Â 137c NrÂ 8 RdNrÂ 25 , vorausgehend BSG vom 13.12.2016 â□□Â [BÂ 1Â KR 1/16Â R](#)Â â□□ [BSGE 122, 170](#) =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 28; BSG vom 20.3.2018 â□□Â [BÂ 1Â KR 4/17Â R](#)Â â□□ SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 12 RdNrÂ 21 mwN; BSG vom 19.3.2020 â□□Â [BÂ 1Â KR 20/19Â R](#)Â â□□ [BSGE 130, 73](#) =Â SozR 42500 Â§Â 12 NrÂ 18, RdNrÂ 25; BSG vom 19.3.2020 â□□Â [BÂ 1Â KR 22/18Â R](#)Â â□□ juris RdNrÂ 21Â ff; BSG vom 10.3.2022 â□□Â [BÂ 1Â KR 6/21Â R](#)Â â□□ SozR 42500 Â§Â 13 NrÂ 56 RdNrÂ 33; BSG vom 24.1.2023 â□□Â [BÂ 1Â KR 7/22Â R](#)Â â□□ juris RdNrÂ 29).

22

Es genÃ¼gt nicht, dass die Erkrankung unbehandelt zum Tode fÃ¼hrt. Dies trifft auf nahezu jede schwere Erkrankung ohne therapeutische Einwirkung zu (vgl zB BSG vom 26.9.2006 â□□Â [BÂ 1Â KR 3/06Â R](#)Â â□□ [SozR 42500 Â§Â 27 NrÂ 10](#) RdNrÂ 34; BSG vom 17.12.2013 â□□Â [BÂ 1Â KR 70/12Â R](#)Â â□□ [BSGE 115, 95](#) =Â SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 4, RdNrÂ 29). Die Erkrankung muss trotz des Behandlungsangebots mit vom Leistungskatalog der GKV regulÃ¤r umfassten Mitteln lebensbedrohlich sein. Kann einer Lebensgefahr mit diesen Mitteln hinreichend sicher begegnet werden, besteht kein Anspruch aus grundrechtsorientierter Auslegung des Leistungsrechts (vgl BVerfG vom 11.4.2017 â□□Â [1Â BvR 452/17](#)Â â□□ SozR 42500 Â§Â 137c NrÂ 8 RdNrÂ 25, 26). Die notstandsÃ¤hnliche Situation muss sich nach den konkreten UmstÃ¤nden des einzelnen Falles ergeben. Ein nur allgemeines mit einer Erkrankung verbundenes Risiko eines lebensgefÃ¤hrlichen Verlaufs genÃ¼gt hierfÃ¼r nicht. Es muss nach den konkreten UmstÃ¤nden des Falles eine durch nahe Lebensgefahr gekennzeichnete individuelle Notlage vorliegen, die durch die Gefahr geprÃ¤gt ist, dass die betreffende Krankheit in Ã¼berschaubarer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit das Leben beenden kann, sodass Versicherte nach allen verfÃ¼gbaren medizinischen Hilfen greifen mÃ¼ssen (vgl BVerfG vom 10.11.2015 â□□Â [1Â BvR 2056/12](#)Â â□□ [BVerfGE 140, 229](#) =Â SozR 42500 Â§Â 92 NrÂ 18, RdNrÂ 18; BVerfG vom 30.6.2008 â□□Â [1Â BvR 1665/07](#)Â â□□ [BVerfGK 14, 46](#), 48Â =Â SozR 4-2500 Â§Â 31 NrÂ 17 RdNrÂ 10, Nichtannahme der Verfassungsbeschwerde, nachgehend zu BSG vom 27.3.2007 â□□Â [BÂ 1Â KR 17/06Â R](#) -juris; BVerfG vom 26.3.2014 â□□Â [1Â BvR 2415/13](#)Â â□□ juris RdNrÂ 14; BVerfG vom 11.4.2017 â□□Â [1Â BvR 452/17](#)Â â□□ SozR 42500 Â§Â 137c NrÂ 8 RdNrÂ 25; stRspr des erkennenden Senats; vgl BSG vom 20.3.2018 â□□Â [BÂ 1Â KR 4/17Â R](#)Â â□□ SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 12 RdNrÂ 21 mwN; BSG vom 19.3.2020 â□□Â [BÂ 1Â KR 20/19Â R](#)Â â□□ [BSGE 130, 73](#) =Â SozR 42500 Â§Â 12 NrÂ 18, RdNrÂ 25; BSG vom 19.3.2020 â□□Â [BÂ 1Â KR 22/18Â R](#)Â â□□ juris RdNrÂ 21Â ff; BSG vom 10.3.2022 â□□Â [BÂ 1Â KR 6/21Â R](#)Â â□□ SozR 42500 Â§Â 13 NrÂ 56 RdNrÂ 33; BSG vom 24.1.2023 â□□Â [BÂ 1Â KR 7/22Â R](#)Â â□□ juris RdNrÂ 29).

23

b) Die beim KIÃ¤ger vorliegende Krankheit ist bislang unheilbar. Sie schreitet nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft rasch voran und fÃ¼hrt nach dem Verlust der GehfÃ¤higkeit Ã¼ber weitere kÃ¶rperliche Funktionsverluste

schließlich zum Versterben im frühen bis mittleren Erwachsenenalter. Je später eine möglicherweise wirksame Behandlung erfolgt, desto geringer sind die Chancen einer zusätzlichen Lebensverlängerung neben der Standardbehandlung. Nach den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen ist der Muskelabbau bei der Duchenne-Krankheit nicht umkehrbar. Er kann nur verlangsamt werden. Hieraus ergibt sich für den Kläger schon jetzt eine notstandsähnliche Situation.

24

2. Das LSG ist zudem davon ausgegangen, dass zur Behandlung der Erkrankung des Klägers keine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung zur Verfügung steht. Die Behandlung mit Translarna sei die einzige kausale Behandlungsmethode bei nmDMD. Das LSG stützt sich auf eine Expertenempfehlung (Bernert et alii, Expertenempfehlung: Therapie nichtgeflügelter Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne, 19.11.2020, Der Nervenarzt 92, 359 ff, im Folgenden: Expertenempfehlung). Darin wird eine Standardtherapie der DMD in Form eines interdisziplinären Therapiekonzepts beschrieben (chirurgische Wirbelsäulenstabilisation, Beatmungsverfahren, Glukokortikoidtherapie und kardiologische Betreuung), durch die eine Verbesserung der maximalen Lebenserwartung von früher 20 bis 30 Jahren auf jetzt 40 bis 50 Jahren erreicht worden sei, bei einer medianen Lebenserwartung von etwas über 28 Jahren (Geburtsjahrgänge ab 1990). Das LSG hat keine Feststellungen dazu getroffen, auf welches konkrete Behandlungsziel und welchen über die in der Expertenempfehlung beschriebenen Ergebnisse hinausgehenden Zusatznutzen sich das Fehlen einer Standardtherapie bezieht. Ob der Expertenempfehlung und der darin zitierten neueren Studie von Mercuri und anderen (Mercuri et alii, Journal of Comparative Effectiveness Research 9, 341, 30.1.2020, Safety und effectiveness of ataluren; aktuell: Mercuri et alii, Safety and effectiveness of ataluren in patients with nonsense mutation DMD in the STRIDE Registry compared with the CINRG Duchenne Natural History Study : 2022 interim analysis, 28.04.2023, doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11687-1>) eine Aussage dahingehend entnommen werden kann, dass zur Behandlung der Erkrankung des Klägers nach Verlust der Gehfähigkeit etwa bezogen auf eine verzögerte pulmonale Verschlechterung und eine verzögerte Verschlechterung der Herzfunktion, keine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende kausale Behandlungsmethode zur Verfügung steht, kann letztlich aber offenbleiben.

25

3. Jedenfalls fehlt es an einer hinreichenden Aussicht auf Heilung oder auf eine spätere positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf.

26

a) An dieser Voraussetzung des [§ 2 Abs 1a SGB V](#) fehlt es, wenn auf eine beantragte Zulassungserweiterung eine ablehnende Entscheidung der arzneimittelrechtlichen Zulassungsbehörde ergangen ist. Gleichgestellt ist dem die Situation, dass eine negative Prüfung durch die EMA hier: den CHMP erfolgt ist und der Hersteller seinen Zulassungsantrag daraufhin nicht mehr weiterverfolgt. Der Senat geht insoweit in seiner bisherigen Rspr von einer Sperrwirkung der

negativen arzneimittelrechtlichen Bewertung für die Bejahung hinreichender Aussichten iS des [Â§ 2 Abs 1a SGB V](#) bzw der grundrechtsorientierten Auslegung des Leistungsrechts aus (vgl zum Ganzen ausführlich BSG vom 13.12.2016 â€‹[B 1 KR 10/16 R](#) â€‹ [BSGE 122, 181](#) = [SozR 42500 Â§ 2 Nr 6](#), RdNr 18 ff mwN; BSG vom 11.9.2018 â€‹[B 1 KR 36/17 R](#) â€‹ juris RdNr 15 ff mwN, zustimmend: Zuck, [SGB 2017, 710](#), 715; Bayerisches LSG vom 8.10.2020 â€‹[L 4 KR 349/18](#) â€‹ juris RdNr 56 ff mwN; LSG für das Saarland vom 23.11.2021 â€‹[L 2 KR 16/21 B ER](#) â€‹ juris RdNr 35 ff; SG Chemnitz vom 25.10.2017 â€‹[S 38 KR 2463/15](#) â€‹ juris RdNr 31; Plagemann, GuP 2019, 96, 99; ders in jurisPK-SGB V, 4. Aufl 2020, Â§ 2 RdNr 59, Stand 15.6.2020; Pitz in jurisPK-SGB V, 4. Aufl 2020, Â§ 31 RdNr 79, Stand 11.1.2023; Noftz in Hauck/Noftz, SGB V, Â§ 2 RdNr 76g, Stand April 2019; aA SG München vom 19.11.2020 â€‹[S 15 KR 293/18](#) â€‹ juris RdNr 69). Hieran hält der Senat fest.

27

aa) In der Rspr des Senats ist geklärt, dass die verfassungsrechtliche Konkretisierung der Leistungsansprüche von Versicherten der GKV bei lebensbedrohlichen oder regelmäßig tÄdlich verlaufenden Erkrankungen entsprechend der Rspr des BVerfG (BVerfG vom 6.12.2005 â€‹[1 BvR 347/98](#) â€‹ [BVerfGE 115, 25](#) â€‹[SozR 4-2500 Â§ 27 Nr 5](#)) sinngemÄ auch für die Versorgung mit Arzneimitteln gilt (BSG vom 4.4.2006 â€‹[B 1 KR 7/05 R](#) â€‹ [BSGE 96, 170](#) = [SozR 42500 Â§ 31 Nr 4](#), RdNr 18; ferner zB BSG vom 26.9.2006 â€‹[B 1 KR 1/06 R](#) â€‹ [BSGE 97, 112](#) = [SozR 42500 Â§ 31 Nr 5](#), RdNr 26; BSG vom 8.11.2011 â€‹[B 1 KR 19/10 R](#) â€‹ [BSGE 109, 211](#) = [SozR 42500 Â§ 31 Nr 19](#), RdNr 22 f; BSG vom 20.3.2018 â€‹[B 1 KR 4/17 R](#) â€‹ [SozR 42500 Â§ 2 Nr 12](#) RdNr 19 ff; BSG vom 19.3.2020 â€‹[B 1 KR 22/18 R](#) â€‹ juris RdNr 19 ff). Versicherte können danach in notstandsÄhnlichen Situationen unter engen Voraussetzungen auch die Versorgung mit in Deutschland bzw EU-weit nicht zugelassenen Fertigarzneimitteln beanspruchen. Für einen Versorgungsanspruch müssen nach dieser Rspr die folgenden drei Voraussetzungen erfüllt sein (vgl dazu BSG vom 4.4.2006, [aaO](#), RdNr 27; stRspr):

28

(1) Es darf kein Verstoß gegen das Arzneimittelrecht vorliegen.

29

(2) Für die Chancen-Risiken-Abwägung im Einzelnen gilt grundsätzlich Folgendes: Erforderlich ist, dass unter Berücksichtigung des gebotenen Wahrscheinlichkeitsmaßstabes bei der vor der Behandlung erforderlichen sowohl abstrakten als auch speziell auf den Versicherten bezogenen konkreten Analyse und Abwägung von Chancen und Risiken der voraussichtliche Nutzen überwiegt (vgl BSG vom 20.3.2018 â€‹[B 1 KR 4/17 R](#) â€‹ [SozR 42500 Â§ 2 Nr 12](#) RdNr 29).

30

(3) Die Behandlung muss auch im Übrigen den Regeln der Ärztlichen Kunst

entsprechend durchgeführt und ausreichend dokumentiert werden (vgl BSG vom 19.3.2020 [BÄ 1 KR 20/19 R](#) [BSGE 130, 73](#) = [SozR 42500 Â§ 12 Nr 18](#), RdNr 20; BSG vom 7.11.2006 [BÄ 1 KR 24/06 R](#) [BSGE 97, 190](#) = [SozR 42500 Â§ 27 Nr 12](#), RdNr 27).

31

Der Wahrscheinlichkeitsmaßstab für die Beurteilung, ob die behaupteten Behandlungserfolge mit hinreichender Sicherheit dem Einsatz gerade der streitigen Behandlung zugerechnet werden können und das einzugehende Risiko vertretbar ist, unterliegt Abstufungen je nach der Schwere und dem Stadium der Erkrankung. Dabei sind Differenzierungen im Sinne der Geltung abgestufter Evidenzgrade nach dem Grundsatz vorzunehmen – je schwerwiegender die Erkrankung und – hoffnungsloser – die Situation, desto geringere Anforderungen sind an die – ernsthaften Hinweise – auf einen nicht ganz entfernt liegenden Behandlungserfolg zu stellen (vgl BSG vom 4.4.2006 [BÄ 1 KR 7/05 R](#) [BSGE 96, 170](#) = [SozR 42500 Â§ 31 Nr 4](#), RdNr 39, 40). Für diese Beurteilung können auch Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees berücksichtigt werden (Kap 4 Abschn 2 Â§ 7 Abs 4 Verfahrensordnung des GBA; vgl auch BSG vom 4.4.2006 [BÄ 1 KR 7/05 R](#) [BSGE 96, 170](#) = [SozR 42500 Â§ 31 Nr 4](#), RdNr 40). Die vorhandenen Erkenntnisse müssen abstrakt die Annahme rechtfertigen, dass mit der geplanten Arzneimitteltherapie der angestrebte Erfolg erreicht werden kann, und zwar in dem Sinne, dass die Anwendung des Arzneimittels – unter Berücksichtigung von Spontanheilung und wirkstoffunabhängigen Effekten – eher zu einem therapeutischen Erfolg führt als seine Nichtanwendung (vgl BSG, aaO, RdNr 42). Eine positive Auswirkung auf den Krankheitsverlauf ist zu bejahen, wenn zumindest das Fortschreiten der Krankheit aufgehalten oder Komplikationen verhindert werden. Fehlen theoretisch-wissenschaftliche Erklärungsmuster, kann im Einzelfall bei vertretbaren Risiken auch die bloße ärztliche Erfahrung für die Annahme eines Behandlungserfolgs entscheidend sein, wenn sich diese Erkenntnisse durch andere Ärzte in ähnlicher Weise wiederholen lassen (vgl BSG, aaO, RdNr 43).

32

bb) Hat ein Arzneimittel bereits ein Zulassungsverfahren für die betreffende Indikation durchlaufen, gehen die nach dem allgemeinen Prüfungsmaßstab grundsätzlich ausreichenden Erkenntnisgrundlagen (zB auch Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees) allein nicht mehr, um eine hinreichende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf zu begründen. [Â§ 2 Abs 1a SGB V](#) betrifft in Bezug auf Arzneimittel vor allem Fälle, in denen in einem frühen Stadium der Entwicklung zugelassener Fertigarzneimittel für neue Indikationsgebiete noch keine ausreichenden Erkenntnisse für die abschließende Bewertung des Nutzens und die erforderliche Chancen-Risiko-Abwägung erlangt werden konnten. Ist aber bereits eine ablehnende Entscheidung der europäischen

oder nationalen Arzneimittelzulassungsbehörde nach inhaltlicher Prüfung der vom Hersteller vorgelegten Unterlagen oder eine dieser gleichzustellende negative Bewertung durch die Zulassungsbehörde erfolgt, können diese Entscheidungen oder Bewertungen nicht mehr ausgeblendet werden und der Anspruch auf das Arzneimittel trotzdem mit abweichenden Einzelmeinungen begründet werden. Es fehlt daher in diesen Fällen an einer hinreichenden Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf.

33

Der Senat ist in seiner Rspr daher bislang in folgenden Konstellationen von einer Sperrwirkung des Arzneimittelrechts ausgegangen:

34

(1) Er hat angenommen, dass eine positive abstrakte Chancen-Risiko-Abwägung nicht erfolgen kann, wenn die zuständige Behörde die Zulassung eines Arzneimittels nach [Â§ 25 Abs 2 Satz 1 Nr 3 bis 6 AMG](#) – dh nach inhaltlicher Prüfung – versagt oder die Zulassung widerrufen, zurückgenommen oder dessen Ruhen nach [Â§ 30 AMG](#) angeordnet hat (vgl BSG vom 4.4.2006 – [BÄ 1 KR 7/05 R](#) – [BSGE 96, 170](#) = [SozR 42500 Â§ 31 Nr 4](#), RdNr 41; BSG vom 26.9.2006 – [BÄ 1 KR 1/06 R](#) – [BSGE 97, 112](#) = [SozR 42500 Â§ 31 Nr 5](#), RdNr 22; vgl ferner BSG vom 8.3.1995 – [1 RK 8/94](#) – [SozR 32500 Â§ 31 Nr 3](#) S 8 f = [juris RdNr 18](#); BSG vom 8.6.1993 – [1 RK 21/91](#) – [BSGE 72, 252, 257](#) = [SozR 32200 Â§ 182 Nr 17](#) S 84 = [juris RdNr 24, 25](#); BSG vom 17.3.2005 – [BÄ 3 KR 2/05 R](#) – [BSGE 94, 213](#) RdNr 16 = [SozR 45570 Â§ 30 Nr 1](#) RdNr 13 = [juris RdNr 22](#)).

35

(2) Gleiches gilt, wenn für ein Arzneimittel im Rahmen der zentralen oder dezentralen Zulassung auf EU-Ebene die Zulassung verweigert worden ist (zB Art 10 Abs 2 Satz 1, 12 EGV 726/2004). Der förmlichen Ablehnung eines Zulassungsantrags steht es gleich, wenn der Hersteller – wie hier – seinen Antrag wegen des negativen Gutachtens der EMA (des CHMP) nicht weiterverfolgt (vgl BSG vom 13.12.2016 – [BÄ 1 KR 10/16 R](#) – [BSGE 122, 181](#) = [SozR 42500 Â§ 2 Nr 6](#), RdNr 21; BSG vom 11.9.2018 – [BÄ 1 KR 36/17 R](#) – [juris RdNr 15](#)).

36

cc) Hieran hält der Senat fest, obwohl die Prüfungsmaßstäbe des Arzneimittelrechts und des [Â§ 2 Abs 1a SGB V](#) im Ansatz nicht völlig deckungsgleich sind.

37

Dies betrifft insbesondere Fälle, in denen die Zulassung des Arzneimittels nur deshalb abgelehnt worden ist, weil der Hersteller des Arzneimittels keine hinreichend aussagekräftigen Studien vorgelegt hat (vgl zur inhaltlichen Aussagekraft der Zulassungsversagung wegen nicht behebbarer Unvollständigkeit der Antragsunterlagen BSG vom 23.7.1998 – [BÄ 1 KR 19/96 R](#) – [BSGE 82, 233, 235](#) f = [SozR 32500 Â§ 31 Nr 5](#) S 17 = [juris RdNr 14](#)). Denn der

Leistungsanspruch nach [Â§ 2 Abs 1a SGB V](#) setzt keinen Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse voraus. Die nach [Â§ 2 Abs 1a SGB V](#) durchzuführende abstrakte Chancen-Risiko-Abwägung erfolgt aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse, die nur eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf belegen (siehe RdNr 29 und 31). Der Senat verkennt dabei nicht, dass die Annahme einer grundsätzlichen Sperrwirkung des arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens hierzu in einem deutlichen Spannungsfeld steht.

38

dd) Trotz der nicht vollständig deckungsgleichen Prüfungsmaßstäbe gibt es jedoch gewichtige Gründe, an der Sperrwirkung negativer arzneimittelrechtlicher Entscheidungen für Leistungsansprüche Versicherter gegen ihre KK auch im Anwendungsbereich des [Â§ 2 Abs 1a SGB V](#) festzuhalten.

39

Hierfür sprechen die Entstehungsgeschichte des [Â§ 2 Abs 1a SGB V](#) (dazu), das auch im Rahmen von [Â§ 2 Abs 1a SGB V](#) relevante Schutzkonzept des Arzneimittelrechts (dazu), der Verzicht des SGB V auf eigenständige Qualitätssicherungsmaßnahmen im Arzneimittelbereich (dazu), die Flexibilität des Arzneimittelrechts, auf bestimmte Ausnahmen oder Notstandssituationen zu reagieren und die auch im nationalen Recht mögliche Rücksichtnahme auf mangelnde Datenlagen bei Arzneimitteln (dazu).

40

(1) Die Begründung des Gesetzentwurfs zu [Â§ 2 Abs 1a SGB V](#) nimmt auf die Entscheidung des BVerfG vom 6.12.2005 ([1 BvR 347/98](#) â [BVerfGE 115, 25](#) = [SozR 4-2500 Â§ 27 Nr 5](#)) und die dort entwickelten Grundsätze Bezug, die der erkennende Senat für den Bereich der Arzneimittelversorgung in seiner Tomudex-Entscheidung vom 4.4.2006 umgesetzt hat ([B 1 KR 7/05 R](#) â [BSGE 96, 170](#) = [SozR 42500 Â§ 31 Nr 4](#), RdNr 11 ff). Nach der Begründung des Gesetzentwurfs zu [Â§ 2 Abs 1a SGB V](#) sollten die zuvor von der Rechtsprechung entwickelten Grundsätze unberührt bleiben. Diese umfassen auch die Sperrwirkung ablehnender arzneimittelrechtlicher Entscheidungen. Darüber hinaus sollten keine neuen Leistungen eingeführt, sondern die bereits durch die Rspr entwickelten Anspruchsvoraussetzungen aufgrund grundrechtsorientierter Auslegung des Leistungsrechts ins Gesetz übernommen werden ([BT-Drucks 17/6906 S 52](#) f).

41

(2) Das Arzneimittelrecht trägt dem sich aus [Art 2 Abs 2 Satz 1 GG](#) ergebenden staatlichen Schutzauftrag Rechnung, indem es die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der im Verkehr befindlichen und in den Verkehr zu bringenden Arzneimittel gewährleistet. So dienen die unter dem Eindruck der Tragfälle um das Arzneimittel â Contergan â eingeführten (vgl [BT-Drucks 7/5091 S 5](#); Fleischfresser/Fuhrmann in Fuhrmann/Klein/Fleischfresser, Arzneimittelrecht, 3. Aufl 2020, [Â§ 1 RdNr 5](#) ff) arzneimittelrechtlichen

Zulassungsvorschriften der Gefahrenabwehr und der Risikoversorge (KÄG in KÄG/MÄller/Hofmann, AMG, 3. Aufl 2022, Â 25 RdNr 2; Fleischfresser/Fuhrmann in Fuhrmann/Klein/Fleischfresser, Arzneimittelrecht, 3. Aufl 2020, Â 7 RdNr 11 ff), insbesondere dem Patienten- und Verbraucherschutz (Winnands/KÄG in KÄG/MÄller/Hofmann, AMG, 3. Aufl 2022, Â 21 RdNr 2). Das dauerhafte Unterlaufen der arzneimittelrechtlichen Vorschriften kann daher â gerade auch bei schwerwiegenden Erkrankungenâ zu Gefahren für Leben und körperliche Unversehrtheit führen (vgl BSG vom 13.12.2016 â BÄ 1Ä KR 10/16Ä R â BSGE 122, 181 = SozR 42500 Â 2 Nr 6, RdNr 19; BSG vom 4.4.2006 â BÄ 1Ä KR 7/05Ä R â BSGE 96, 170 = SozR 4-2500 Â 31 Nr 4, RdNr 25).

42

Dabei bieten die Institutionalisierung des Zulassungsverfahrens und die hohe fachliche Expertise der Arzneimittelbehörden eine besonders hohe Gewähr für Wissenschaftlichkeit und Unabhängigkeit bei der Prüfung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln.

43

Diese Schutzpflichten sollen die Versicherten auch davor bewahren, auf Kosten der GKV mit zweifelhaften Therapien behandelt zu werden. Sachliche Gründe dafür, dieses Schutzkonzept im Anwendungsbereich des Art 2 Abs 1a SGB V â also bei besonders schwerwiegenden Erkrankungenâ weithin außer Kraft zu setzen, sind nicht erkennbar (vgl BSG vom 13.12.2016 â BÄ 1Ä KR 10/16Ä R â BSGE 122, 181 = SozR 42500 Â 2 Nr 6, RdNr 19; BSG vom 11.9.2018 â BÄ 1Ä KR 36/17Ä R â juris RdNr 16; BSG vom 4.4.2006 â BÄ 1Ä KR 7/05Ä R â BSGE 96, 170 = SozR 42500 Â 31 Nr 4, RdNr 25). Hat der Zulassungsantrag auf Indikationserweiterung aufgrund einer inhaltlichen Prüfung (hier: durch den Ausschuss für Humanarzneimittel â CHMP) keinen Erfolg, ist damit auch eine nicht entfernte Aussicht auf eine positive Wirkung des Arzneimittels zu verneinen. Denn nähme man von der Sperrwirkung der fehlenden Arzneimittelzulassung bei Â 2 Abs 1a SGB V zugunsten einer rein einzelfallbezogenen Prüfung Abstand, würde das Zulassungserfordernis für Arzneimittel zur Behandlung bestimmter, besonders schwerer Erkrankungen, faktisch ausgehebelt.

44

(3) Die GKV sieht bei neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden ein eigenes strukturiertes Qualitätssicherungssystem vor (vgl ua die Â 135, 137c, 137h, 139 Abs 3 Satz 3 SGB V). Bei der Einbeziehung von Arzneimitteln in den Leistungskatalog des SGB V verzichtet die GKV hierauf jedoch gerade im Hinblick auf die Zulassungsverfahren nach dem nationalen und europäischen Arzneimittelrecht (vgl BSG vom 19.3.2002 â BÄ 1Ä KR 37/00Ä R â BSGE 89, 184, 185 = SozR 32500 Â 31 Nr 8 S 29 = juris RdNr 11; BSG vom 11.5.2011 â BÄ 6Ä KA 13/10Ä R â BSGE 108, 175 = SozR 4-2500 Â 106 Nr 32, RdNr 33). Mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung verfahren die KVen über ein eindeutiges und zugängliches Kriterium bei der Entscheidung über die Verordnungsbarkeit von pharmazeutischen Produkten. Dieses Kriterium ist auch

zuverlässig, denn die Zulassungsentscheidung ergeht auf der Grundlage aufwendiger Zulassungsunterlagen des Antragstellers mit sachangemessener behördlicher Kompetenz (so BVerfG vom 5.3.1997 – 1 BvR 1071/95 – juris RdNr. 10).

45

(4) Der arzneimittelrechtliche Evidenzmaßstab ist sowohl europarechtlich als auch nach dem AMG flexibel. Er ermöglicht erleichterte Zulassungsmöglichkeiten und Ausnahmegenehmigungen für das Inverkehrbringen bestimmter Arzneimittel, etwa wenn es – wie in dem vorliegenden Fall – um die Schließung von Versorgungslücken für seltene oder besonders schwerwiegende Erkrankungen geht.

46

(a) Dies trifft zunächst und insbesondere zu auf Art 4 Abs. 1 EGV 507/2006 (Verordnung Nr. 507/2006 der Kommission vom 29.3.2006 über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln, die unter den Geltungsbereich der Verordnung Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates fallen, ABiL Nr. 92, 6 vom 30.3.2006). Danach kann im Zulassungsverfahren auch eine nur bedingte Zulassung erteilt werden, wenn

- * das in Art 1 Nr. 28 Buchst. a RL 2001/83/EG definierte Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels positiv ist (Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6.11.2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABiL 311, 67 vom 28.11.2001, berichtigt 2003 L 302, 40 vom 20.11.2003 und 2014 L 239, 81 vom 12.8.2014, zuletzt geändert durch Art 2 RL 2022/642 vom 12.4.2022, ABiL 118, 4 vom 20.4.2022),
- * dadurch eine Versorgungslücke geschlossen wird,
- * der Antragsteller voraussichtlich in der Lage ist, die klinischen Daten nachzuliefern,
- * und der erwartete Nutzen die Gefahr aufgrund fehlender Daten überwiegt.

47

Diese erleichterte bedingte Zulassung betrifft insbesondere seltene Leiden iS von Art. 3 EGV 141/2000 wie hier die nmDMD (vgl. Wesser, MedR 2023, 29, 34).

48

Die zuständige Arzneimittelbehörde hat für das Arzneimittel Translarna für die hier in Rede stehende Indikation allerdings auch diese erleichterte Zulassung wegen eines fehlenden Nutzens nachweises nicht erteilt.

49

(b) Sofern es um die Schließung medizinischer Versorgungslücken für Arzneimittel zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohlichen Krankheiten geht, ermöglicht Art. 14a EGV 726/2004 zudem eine außerordentliche Zulassung auch schon vor dem Vorliegen umfassender klinischer Daten.

50

(c) Wenn es aus objektiven und nachprüfbaren Gründen überhaupt nicht möglich ist, vollständige Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zur Verfügung stellen, kommt eine Ausnahmegenehmigung für das Inverkehrbringen nach Art 14 Abs 8 Satz 1 EGV 726/2004 in Betracht (vgl zur Abgrenzung von der außerordentlichen Zulassung Erwägungsgrund 6 zur EGV 507/2006).

51

(d) Für Arzneimittel, die für die öffentliche Gesundheit und insbesondere unter dem Gesichtspunkt der therapeutischen Innovation von hohem Interesse sind, besteht ein beschleunigtes Beurteilungsverfahren nach Art 14 Abs 9 EGV 726/2004.

52

(e) Für Patienten, die an einer besonders schweren Erkrankung leiden, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können, besteht schließlich eine Ausnahme von der Zulassungspflicht im Rahmen von Härtefallprogrammen (sog compassionate use; siehe [Â 21 Abs 2 Nr 3 AMG](#) iVm Art 83 EGV 726/2004 sowie die Arzneimittel-Härtefall-Verordnung). Â

53

(f) Für den Fall einer Zulassungsänderung gibt es im europäischen Recht darüber hinaus ein abgestuftes Änderungssystem (vgl zum nationalen Recht [Â 29 AMG](#) sowie die EGV 1234/2008). Art 2 Nr 1 EGV 1234/2008 bestimmt die relevanten Änderungen, die ihrerseits abhängig je nach Änderungsauswirkung nach Art 2 Nr 2 bis 5 EGV 1234/2008 in vier Kategorien nach Art 3 EGV 1234/2008 eingeteilt werden: geringfügige Änderungen des Typs IA, geringfügige Änderungen des Typs IB, größere Änderungen des Typs II und Zulassungserweiterung oder Erweiterung. Die Prüfung von Änderungen zentralisierter Zulassungen erfolgt abhängig vom Änderungstyp (vgl Art 14 bis 17, 19 EGV 1234/2008). Die Änderungen sind der Zulassungsbehörde anzuzeigen, sodass diese ggf im Hinblick auf die arzneimittelrechtliche Zulässigkeit also Fortbestehen der in der Zulassung manifestierten Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit überprüft werden können (Käsling/Wolf in Fuhrmann/Klein/Fleischfresser, Arzneimittelrecht, 3. Aufl 2020, Â 11 RdNr 1).

54

(g) Zudem ist die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses relativ. Es verlangt eine Abwägung zwischen dem therapeutischen Nutzen des Arzneimittels und seiner gewissen oder möglichen Schädlichkeit. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist ungünstig, wenn die Anwendung des Arzneimittels mit einem Risiko verbunden ist, das die positiven therapeutischen Wirkungen überwiegt (vgl BVerwG vom 1.12.2016 abg 3 Â C 14/15 abg BVerwGE 156, 345 = Buchholz 418.32 AMG Nr 73, RdNr 38). Es genügt, dass die Wirksamkeit im Verhältnis zur Bedeutung des Anwendungsgebietes steht (vgl mit Beispielen zB Fuhrmann in Fuhrmann/Klein/Fleischfresser, Arzneimittelrecht, 3. Aufl 2020, Â 10 RdNr 170 ff). Der Grad des vertretbaren Risikos hängt von dem konkreten

Nutzen des fraglichen Arzneimittels ab (EuG vom 11.12.2014 [T-189/13](#) [BeckRS 2014, 82604](#) RdNr 42; BVerwG vom 1.12.2016 [3 Å C 14/15](#) [BVerwGE 156, 345](#) = Å Buchholz 418.32 AMG Nr 73, RdNr 38). Zudem ist kein Vollbeweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels im Sinne eines jederzeit reproduzierbaren Ergebnisses eines nach einheitlichen Methoden ausgerichteten naturwissenschaftlichen Experiments erforderlich (vgl [BT-Drucks 7/5091 S Å 15](#); BVerwG 14.10.1993 [3 Å C 21/91](#) [BVerwGE 94, 215](#), 222 = Å juris RdNr 40).

55

b) Die vom Senat angenommene Sperrwirkung einer ablehnenden Entscheidung der Arzneimittelbehörde über einen Antrag auf Erweiterung der Zulassung beschränkt sich im Rahmen eines engen Anwendungsbereichs auf Fälle, in denen eine Zulassungserweiterung beantragt und inhaltlich geprüft, jedoch abgelehnt wurde. Fehlt es hingegen an einer inhaltlichen Bewertung des Nutzens bzw des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch die Arzneimittelbehörde, bleibt es bei der Prüfung der Voraussetzungen des [Å Å 2 Abs 1a SGB V](#) beim allgemeinen Maßstab (siehe dazu oben RdNr 29 und 31). Dies betrifft insbesondere Fälle, in denen ein Antrag auf Zulassungserweiterung (noch) nicht gestellt wurde oder über einen solchen Antrag noch nicht abschließend entschieden wurde.

56

c) Die Sperrwirkung kann überwunden werden, wenn im Nachgang zu der negativen arzneimittelrechtlichen Bewertung neue wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen werden, die erwarten lassen, dass das betroffene Arzneimittel für die relevante Indikation zumindest im Rahmen einer vereinfachten, ggf bedingten Zulassung zugelassen werden kann. Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse müssen aus Studienergebnissen folgen, die zeitlich nach der inhaltlichen Bewertung durch die Arzneimittelbehörde veröffentlicht werden. Nicht ausreichend ist hingegen eine bloß abweichende Bewertung von bereits im arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren vorhandenen Erkenntnissen.

57

Hierdurch wird dem Umstand Rechnung getragen, dass das Arzneimittelrecht keine Vorkehrungen enthält, die eine den Kriterien des [Å Å 1 AMG](#) entsprechende Patientenversorgung auch dann ermöglichen, wenn das zugelassene Arzneimittel sich in weiteren Anwendungsgebieten als therapeutisch nachweislich erwiesen hat, der Hersteller aber insbesondere aus wirtschaftlichen Gründen von der Stellung eines Zulassungserweiterungsantrages absieht (vgl BSG vom 19.3.2002 [B Å 1 Å KR 37/00 R](#) [BSGE 89, 184](#), 188 f = Å [SozR 3-2500 Å Å 31 Nr 8 S Å 33](#) = Å juris RdNr 19).

58

d) Unter Berücksichtigung der vorgenannten Maßstäbe scheitert der Anspruch des Klägers gemäß [Å Å 2 Abs 1a SGB V](#) vorliegend an der Sperrwirkung der negativen inhaltlichen Bewertung durch die zuständige Arzneimittelzulassungsbehörde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer beantragte Erweiterung der Indikation von Translarna auf gehunfähige Patienten

bei nmDMD wurde von der europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde infolge der ablehnenden Empfehlungen der EMA aufgrund des Gutachtens des CHMP nicht erteilt. Der pharmazeutische Unternehmer hat den Antrag daraufhin nicht weiterverfolgt.

59

Nach den Feststellungen des LSG und auch sonst liegen keine Anhaltspunkte für neue wissenschaftliche Erkenntnisse vor, die zeitlich nach den EMA-Entscheidungen veröffentlicht wurden und die geeignet wären, nach den vorgenannten gemeinschaftsrechtlichen Zulassungsvoraussetzungen eine Zulassungserweiterung zu ermöglichen.

60

e) Dahingestellt bleiben kann nach alledem, ob nach dem bis zum Abschluss des Prüfungsverfahrens geltenden allgemeinen Maßstab (siehe oben RdNr. 29 und 31) die Behandlung des Klägers mit Translarna eine hinreichende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf seinen Krankheitsverlauf geboten hätte. Dies hat das LSG zwar angenommen. Ob diese Annahme von der vom LSG festgestellten Tatsachengrundlage getragen ist, erscheint aus Sicht des erkennenden Senats aber nicht frei von Zweifeln. Denn die Expertenempfehlung, auf die sich das LSG maßgeblich stützt, trifft nur Aussagen zur Fortsetzung der Therapie mit Translarna nach Verlust der Gehfähigkeit. Dazu, dass die Mercuri-Studie, auf die sich die Expertenempfehlung stützt, über die bisherigen tatsächlichen Erkenntnisse hinausgeht, hat das LSG keine Feststellungen getroffen. Dagegen könnte sprechen, dass der CHMP eine solche Extrapolation auf bei der erstmaligen Gabe von Translarna bereits Gehfähige ausdrücklich abgelehnt hat. Hinzukommt, dass die mit Translarna behandelte Vergleichsgruppe in der Mercuri-Studie überwiegend zu Beginn des Beobachtungszeitraums gehfähig war und es auch blieb.

61

D. Die Kostenentscheidung beruht auf [§ 193 SGG](#).

Ä

Erstellt am: 06.09.2023

Zuletzt verändert am: 21.12.2024