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

Â

Auf die Revision der Beklagten wird das Urteil des Landessozialgerichts Rheinland-Pfalz vom 4.Â Februar 2021 aufgehoben und die Berufung des KlÃ¤gers gegen den Gerichtsbescheid des Sozialgerichts Mainz vom 19.Â November 2020 zurÃ¼ckgewiesen.

Kosten des Rechtsstreits sind nicht zu erstatten.

G r Ã¼ n d e :

I

1
Streitig ist die Versorgung mit dem Arzneimittel Translarna (Ataluren).

2
Der 2004 geborene, bei der beklagten Krankenkasse (KK) versicherte KlÃ¤ger 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 frÃ¼hen Erwachsenenalter tÃ¶dliche Erkrankung. Der KlÃ¤ger ist seit 2015 nicht mehr gehfÃ¤hig. Am 4.7.2019 beantragte er die KostenÃ¼bernahme fÃ¼r das Arzneimittel Translarna. Dieses ist in der EuropÃ¤ischen Union (EU) fÃ¼r die Behandlung der DMD infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfÃ¤higen Patienten im Alter ab zwei (bis Juli 2018 ab fÃ¼nf) Jahren zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer

beantragte bei der EuropÃ¤ischen Arzneimittel-Agentur (EMA) am 29.8.2018 eine Erweiterung der Indikation von Translarna auf gehunfÃ¤hige Patienten bei nmDMD. Die EMA empfahl durch den Ausschuss fÃ¼r Humanarzneimittel, den Antrag abzulehnen (Gutachten des Ausschusses fÃ¼r 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 fÃ¼r Translarna die Aussage â□□Bei nicht gehfÃ¤higen Patienten wurde keine Wirksamkeit nachgewiesenâ□□ gestrichen. Nach der hierzu verÃ¶ffentlichten Pressemitteilung des Herstellers sollte dies den behandelnden Ã□rzten ermÃ¶glichen, aufgrund ihrer klinischen Bewertung Ã¼ber die Weiterbehandlung ihrer Patienten zu entscheiden, die unter Translarna ihre GehfÃ¤higkeit verloren hÃ¤tten. Die Beklagte lehnte den Antrag des KlÃ¤gers auf KostenÃ¼bernahme fÃ¼r 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 KlÃ¤ger unter Abgabe einer KostenÃ¼bernahmeerklÃ¤rung mit Translarna zu versorgen. Der Anspruch ergebe sich aus Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V. Die Versorgung des nicht mehr gehfÃ¤higen KlÃ¤gers mit Translarna verspreche eine auf Indizien gestÃ¼tzte, nicht ganz fernliegende Aussicht auf eine spÃ¼rbare positive Einwirkung auf den Verlauf der Erkrankung. Die Erweiterung der Indikation sei aufgrund einer nicht aussagekrÃ¤ftigen Datenlage abgelehnt worden, nicht aufgrund eines negativen Nutzen-Risiko-VerhÃ¤ltnisses. 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 rÃ¼gt die Beklagte die Verletzung des Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V. Nach der Rspr des BSG entfalte die Ablehnung einer Zulassungserweiterung eine Sperrwirkung; dem seien FÃ¤lle gleichgestellt, in denen der Hersteller â□□Â wie hierÂ â□□ einen Antrag auf Zulassungserweiterung im Hinblick auf ein negatives Gutachten des CHMP nicht weiterverfolge. Ein Anspruch nach Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V scheide daher aus.

5
Die Beklagte beantragt,
das Urteil des Landessozialgerichts Rheinland-Pfalz vom 4.Â Februar 2021 aufzuheben und die Berufung des KlÃ¤gers gegen den Gerichtsbescheid des Sozialgerichts Mainz vom 19.Â November 2020 zurÃ¼ckzuweisen.

6
Der KlÃ¤ger beantragt,
die Revision zurÃ¼ckzuweisen.

7
Er hÃ¤lt die angegriffene Entscheidung fÃ¼r zutreffend.

II

8
Die zulÃ¤ssige Revision der Beklagten ist begrÃ¼ndet (Â§Â 170 AbsÂ 2 SatzÂ 1 SGG). Der KlÃ¤ger hat keinen Anspruch auf Versorgung mit Translarna. Der Anspruch besteht weder nach den fÃ¼r zugelassene Arzneimittel geltenden Vorschriften (Â§Â 27 AbsÂ 1 SatzÂ 1 NrÂ 3 AltÂ 1 SGBÂ V iVm Â§Â 31 AbsÂ 1 SatzÂ 1 SGBÂ V, dazu A.), noch nach Â§Â 35c SGBÂ V oder den allgemeinen GrundsÃ¤tzen der Rspr zum Off-Label-Use (dazu B.), noch nach Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V (dazu C.).

9
A. Der KlÃ¤ger hat keinen Anspruch auf Versorgung mit Translarna nach den fÃ¼r zugelassene Arzneimittel geltenden Vorschriften (Â§Â 27 AbsÂ 1 SatzÂ 1 NrÂ 3 AltÂ 1 SGBÂ V iVm Â§Â 31 AbsÂ 1 SatzÂ 1 SGBÂ 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 â□□Â BÂ 1Â KR 10/16Â RÂ â□□ BSGE 122, 181 =Â SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 6, RdNrÂ 12; BSG vom 4.4.2006 â□□Â BÂ 1Â KR 12/04Â RÂ â□□ BSGE 96, 153 =Â SozR 42500 Â§Â 27 NrÂ 7, RdNrÂ 22; BSG vom 26.9.2006 â□□Â BÂ 1Â KR 1/06Â RÂ â□□ BSGE 97, 112 =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 5, RdNrÂ 15). Die arzneimittelrechtliche Zulassung kann sich aus innerstaatlichem Recht oder aus dem EU-Recht ergeben (vgl etwa Â§Â§Â 21 AbsÂ 1, 25b AbsÂ 2, 3 Arzneimittelgesetz , ArtÂ 3 EGV 726/2004 â□□Â Verordnung NrÂ 726/2004 des EuropÃ¤ischen Parlaments und des Rates vom 31.3.2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren fÃ¼r die Genehmigung und Ã□berwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer EuropÃ¤ischen Arzneimittel-Agentur, ABl L 136, 1 vom 30.4.2004, zuletzt geÃ¤ndert durch ArtÂ 1 Verordnung 2019/5 des EuropÃ¤ischen Parlaments und des Rates vom 11.12.2018, ABlÂ L 4, 24 vom 7.1.2019). Die Arzneimittelzulassung kann sich aber nicht allein aus auslÃ¤ndischem Recht ergeben (vgl BSG vom 13.12.2016 â□□Â BÂ 1Â KR 10/16Â RÂ â□□ BSGE 122, 181 =Â SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 6, RdNrÂ 12; BSG vom 11.9.2018 â□□Â BÂ 1Â KR 36/17Â RÂ â□□ juris RdNrÂ 12). Arzneimittel, die als Arzneimittel fÃ¼r seltene Leiden nach der EGV 141/2000 (Verordnung NrÂ 141/2000 des EuropÃ¤ischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 Ã¼ber Arzneimittel fÃ¼r seltene Leiden, ABl L 18, 1 vom 22.1.2000, zuletzt geÃ¤ndert durch ArtÂ 1 VO 2019/1243 vom 20.6.2019, ABl L 198, 241 vom 25.7.2019) ausgewiesen sind, bedÃ¼rfen verpflichtend einer europÃ¤ischen Genehmigung (ArtÂ 3 AbsÂ 1 EGV 726/2004 iVm NrÂ 4 Anhang EGV 726/2004).

11
Nach den Feststellungen des Berufungsgerichts, die den Senat mangels durchgreifender VerfahrensrÃ¼gen binden (Â§Â 163 SGG), ist Translarna in der EU seit Juli 2014 als Arzneimittel fÃ¼r seltene Leiden fÃ¼r die Behandlung der nmDMD

bei gehfÃ¤higen Patienten (seit 2018 im Alter ab zwei Jahren) zugelassen, nicht jedoch fÃ¼r die Behandlung nicht gehfÃ¤higer Patienten. Ob mit der Empfehlung des CHMP und der darauf beruhenden Ãnderung der Fachinformation vom Juli 2020 eine Indikationserweiterung dahingehend eingetreten ist, dass die Behandlung von Patienten mit Translarna ermÃ¶glicht wird, die unter laufender Therapie mit dem Arzneimittel ihre GehfÃ¤higkeit verloren haben, kann offenbleiben. Denn der KlÃ¤ger war bereits zu Behandlungsbeginn gehunfÃ¤hig und seine Erkrankung damit nicht vom Indikationsgebiet von Translarna erfasst.

12
B. Der KlÃ¤ger hat auch keinen Anspruch auf Versorgung mit Translarna im Off-Label-Use, weder nach Â§Â 35c SGBÂ V, der die zulassungsÃ¼berschreitende Anwendung von Arzneimitteln aufgrund von Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) im Falle von klinischen Studien regelt, noch nach den allgemeinen GrundsÃ¤tzen der Rspr zum Off-Label-Use.

13
Ein Anspruch nach Â§Â 35c SGBÂ V scheidet aus, da fÃ¼r die beim KlÃ¤ger bestehende Indikation keine Bewertung nach Â§Â 35c AbsÂ 1 SGBÂ V erfolgt ist und die Behandlung nicht im Rahmen einer ambulanten klinischen Studie erfolgen soll.

14
Ist â wie hier â ein nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelter Off-Label-Use betroffen, bleiben die allgemeinen, vom Senat entwickelten GrundsÃ¤tze fÃ¼r einen Off-Label-Use zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) unberÃ¼hrt (stRspr; vgl BSG vom 13.12.2016 â Â BÂ 1Â KR 10/16Â RÂ â BSGE 122, 181 =Â SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 6; BSG vom 8.11.2011 â Â BÂ 1Â KR 19/10Â R Â â BSGE 109, 211 =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 19, RdNrÂ 16). Die nach diesen GrundsÃ¤tzen erforderlichen Voraussetzungen sind ebenfalls nicht erfÃ¼llt. Ein Off-Label-Use kommt danach nur in Betracht, wenn es 1.Â um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die LebensqualitÃ¤t auf Dauer nachhaltig beeintrÃ¤chtigenden) Erkrankung geht, wenn 2.Â keine andere Therapie verfÃ¼gbar ist und wenn 3.Â 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 BSG vom 19.3.2020 â Â BÂ 1Â KR 22/18Â RÂ â juris RdNrÂ 18; BSG vom 13.12.2016 â Â BÂ 1Â KR 10/16Â RÂ â BSGE 122, 181 =Â SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 6, RdNrÂ 16; BSG vom 8.11.2011 â Â BÂ 1Â KR 19/10Â RÂ â BSGE 109, 211 =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 19, RdNrÂ 16 mwN; BSG vom 26.9.2006 â Â BÂ 1Â KR 1/06Â RÂ â BSGE 97, 112 =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 5, RdNrÂ 19; vgl zum Off-Label-Use aus der Rspr des fÃ¼r das Vertragsarztrecht zustÃ¤ndigen 6.Â Senats zB BSG vom 13.8.2014 â Â BÂ 6Â KA 38/13Â RÂ â SozR 42500 Â§Â 106 NrÂ 47 RdNrÂ 31; zur VerfassungsmÃ¤Ãigkeit vgl BVerfG vom 30.6.2008 â Â 1Â BvR 1665/07Â â BVerfGK 14, 46, 48 f =Â SozR 4-2500 Â§Â 31 NrÂ 17 RdNrÂ 10Â f).

15
Vorliegend fehlt es an einer im Zeitpunkt der Behandlung aufgrund der Datenlage

begrÃ¼ndeten Erfolgsaussicht. DafÃ¼r mÃ¼ssten Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das betroffene Arzneimittel fÃ¼r die relevante Indikation zugelassen werden kann. Es mÃ¼ssen also Erkenntnisse in der QualitÃ¤t einer kontrollierten klinischen PrÃ¼fung der PhaseÂ III (gegenÃ¼ber Standard oder Placebo) verÃ¶ffentlicht sein und einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen (vgl zB BSG vom 19.3.2020 â□□Â BÂ 1Â KR 22/18Â RÂ â□□ juris RdNrÂ 18; BSG vom 20.3.2018 â□□Â BÂ 1Â KR 4/17Â RÂ â□□ SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 12 RdNrÂ 16; BSG vom 8.11.2011 â□□Â BÂ 1Â KR 19/10Â RÂ â□□ BSGE 109, 211 =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 19, RdNrÂ 17 mwN).

16
An solchen Erkenntnissen fehlt es hier. Nach den nicht mit zulÃ¤ssigen und begrÃ¼ndeten VerfahrensrÃ¼gen angegriffenen, den Senat bindenden Feststellungen des LSG (Â§Â 163 SGG) liegen keine Erkenntnisse in der QualitÃ¤t einer kontrollierten klinischen PrÃ¼fung der PhaseÂ III (gegenÃ¼ber Standard oder Placebo) vor.

17
C. Auch die Voraussetzungen des damit allein als Anspruchsgrundlage in Betracht kommenden Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V liegen nicht vor.

18
Nach Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V kÃ¶nnen Versicherte mit einer lebensbedrohlichen oder regelmÃ¤Ã□ig tÃ¶dlichen Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmÃ¤Ã□ig vergleichbaren Erkrankung, fÃ¼r die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur VerfÃ¼gung steht, auch eine von den allgemeinen QualitÃ¤ts- und Wirksamkeitsanforderungen des Â§Â 2 AbsÂ 1 SatzÂ 3 SGBÂ V abweichende Leistung beanspruchen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spÃ¼rbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.

19
Diese Voraussetzungen sind hier nicht erfÃ¼llt. Es fehlt jedenfalls an einer hinreichenden Aussicht auf Heilung oder auf eine spÃ¼rbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf. Die negative arzneimittelzulassungsrechtliche Bewertung durch die EMA â□□Â hier: das negative Gutachten des CHMP (vgl ArtÂ 5, 7, 9 EGV 726/2004, ArtÂ 17, 19 EGV 1234/2008)Â â□□ entfaltet insoweit eine Sperrwirkung.

20
1. Allerdings leidet der KlÃ¤ger an einer regelmÃ¤Ã□ig tÃ¶dlichen Erkrankung.

21
a) Eine Erkrankung ist lebensbedrohlich oder regelmÃ¤Ã□ig tÃ¶dlich, wenn sie in Ã¼berschaubarer Zeit das Leben beenden kann und dies eine notstandsÃ¤hnliche Situation herbeifÃ¼hrt, in der Versicherte nach allen verfÃ¼gbaren medizinischen Hilfen greifen mÃ¼ssen (vgl BVerfG vom 10.11.2015 â□□Â 1Â BvR 2056/12Â â□□ BVerfGE 140, 229 =Â SozR 42500 Â§Â 92 NrÂ 18, RdNrÂ 18). Nach den konkreten UmstÃ¤nden des Falles muss bereits drohen, dass sich mit groÃ□er bzw

â□□Â gleichbedeutendÂ â□□ hoher Wahrscheinlichkeit der voraussichtlich tÃ¶dliche Krankheitsverlauf innerhalb eines kÃ¼rzeren, Ã¼berschaubaren Zeitraums verwirklichen wird (stRspr; vgl BVerfG vom 11.4.2017 â□□Â 1Â BvR 452/17Â â□□ SozR 4-2500 Â§Â 137c NrÂ 8 RdNrÂ 25 , vorausgehend BSG vom 13.12.2016 â□□Â BÂ 1Â KR 1/16Â RÂ â□□ BSGE 122, 170 =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 28; BSG vom 20.3.2018 â□□Â BÂ 1Â KR 4/17Â RÂ â□□ SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 12 RdNrÂ 21 mwN; BSG vom 19.3.2020 â□□Â BÂ 1Â KR 20/19Â RÂ 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 RÂ â□□ juris RdNrÂ 21Â ff; BSG vom 10.3.2022 â□□Â BÂ 1Â KR 6/21Â RÂ â□□ SozR 42500 Â§Â 13 NrÂ 56 RdNrÂ 33; BSG vom 24.1.2023 â□□Â BÂ 1Â KR 7/22Â RÂ 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 RÂ â□□ SozR 42500 Â§Â 27 NrÂ 10 RdNrÂ 34; BSG vom 17.12.2013 â□□Â BÂ 1Â KR 70/12Â RÂ 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 452/17Â 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 2056/12Â â□□ BVerfGE 140, 229 =Â SozR 42500 Â§Â 92 NrÂ 18, RdNrÂ 18; BVerfG vom 30.6.2008 â□□Â 1Â BvR 1665/07Â 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 2415/13Â â□□ juris RdNrÂ 14; BVerfG vom 11.4.2017 â□□Â 1Â BvR 452/17Â 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 RÂ â□□ SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 12 RdNrÂ 21 mwN; BSG vom 19.3.2020 â□□Â BÂ 1Â KR 20/19Â RÂ 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 RÂ â□□ juris RdNrÂ 21Â ff; BSG vom 10.3.2022 â□□Â BÂ 1Â KR 6/21Â RÂ â□□ SozR 42500 Â§Â 13 NrÂ 56 RdNrÂ 33; BSG vom 24.1.2023 â□□Â BÂ 1Â KR 7/22Â RÂ â□□ juris RdNrÂ 29).

23
b) Die beim KlÃ¤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

schlieÃlich zum Versterben im frÃ¼hen bis mittleren Erwachsenenalter. Je spÃ¤ter eine mÃ¶glicherweise wirksame Behandlung erfolgt, desto geringer sind die Chancen einer zusÃ¤tzlichen LebensverlÃ¤ngerung 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 fÃ¼r den KlÃ¤ger schon jetzt eine notstandsÃ¤hnliche Situation.

24
2. Das LSG ist zudem davon ausgegangen, dass zur Behandlung der Erkrankung des KlÃ¤gers keine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung zur VerfÃ¼gung steht. Die Behandlung mit Translarna sei die einzige kausale Behandlungsmethode bei nmDMD. Das LSG stÃ¼tzt sich auf eine Expertenempfehlung (Bernert et alii, Expertenempfehlung: Therapie nichtgehfÃ¤higer Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne, 19.11.2020, Der Nervenarzt 92, 359Â ff, im Folgenden: Expertenempfehlung). Darin wird eine Standardtherapie der DMD in Form eines interdisziplinÃ¤ren Therapiekonzepts beschrieben (chirurgische WirbelsÃ¤ulenstabilisation, Beatmungsverfahren, Glukokortikoidtherapie und kardiologische Betreuung), durch die eine Verbesserung der maximalen Lebenserwartung von frÃ¼her 20 bis 30 Jahren auf jetzt 40 bis 50Â Jahren erreicht worden sei, bei einer medianen Lebenserwartung von etwas Ã¼ber 28Â Jahren (GeburtenjahrgÃ¤nge ab 1990). Das LSG hat keine Feststellungen dazu getroffen, auf welches konkrete Behandlungsziel und welchen Ã¼ber 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 KlÃ¤gers nach Verlust der GehfÃ¤higkeit â□□Â etwa bezogen auf eine verzÃ¶gerte pulmonale Verschlechterung und eine verzÃ¶gerte Verschlechterung der HerzfunktionÂ â□□ keine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende kausale Behandlungsmethode zur VerfÃ¼gung steht, kann letztlich aber offenbleiben.

25
3. Jedenfalls fehlt es an einer hinreichenden Aussicht auf Heilung oder auf eine spÃ¼rbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf.

26
a) An dieser Voraussetzung des Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V fehlt es, wenn auf eine beantragte Zulassungserweiterung eine ablehnende Entscheidung der arzneimittelrechtlichen ZulassungsbehÃ¶rde ergangen ist. Gleichgestellt ist dem die Situation, dass eine negative PrÃ¼fung durch die EMA â□□Â 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 fÃ¼r die Bejahung hinreichender Aussichten iS des Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V bzw der grundrechtsorientierten Auslegung des Leistungsrechts aus (vgl zum Ganzen ausfÃ¼hrlich BSG vom 13.12.2016 â□□Â BÂ 1Â KR 10/16Â RÂ â□□ BSGE 122, 181 =Â SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 6, RdNrÂ 18Â ff mwN; BSG vom 11.9.2018 â□□Â BÂ 1Â KR 36/17Â RÂ â□□ juris RdNrÂ 15Â ff mwN, zustimmend: Zuck, SGbÂ 2017, 710, 715; Bayerisches LSG vom 8.10.2020 â□□Â LÂ 4 KR 349/18Â â□□ juris RdNrÂ 56Â ff mwN; LSG fÃ¼r das Saarland vom 23.11.2021 â□□Â LÂ 2Â KR 16/21Â BÂ ERÂ â□□ juris RdNrÂ 35Â ff; SG Chemnitz vom 25.10.2017 â□□Â SÂ 38Â KR 2463/15Â â□□ juris RdNrÂ 31; Plagemann, GuP 2019, 96, 99; ders in jurisPK-SGBÂ V, 4.Â Aufl 2020, Â§Â 2 RdNrÂ 59, Stand 15.6.2020; Pitz in jurisPK-SGBÂ V, 4.Â Aufl 2020, Â§Â 31 RdNrÂ 79, Stand 11.1.2023; Noftz in Hauck/Noftz, SGBÂ V, Â§?2 RdNrÂ 76g, Stand April 2019; aA SG MÃ¼nchen vom 19.11.2020 â□□Â SÂ 15Â KR 293/18Â â□□ juris RdNrÂ 69). Hieran hÃ¤lt der Senat fest.

27
aa) In der Rspr des Senats ist geklÃ¤rt, dass die verfassungsrechtliche Konkretisierung der LeistungsansprÃ¼che von Versicherten der GKV bei lebensbedrohlichen oder regelmÃ¤Ã□ig tÃ¶dlich verlaufenden Erkrankungen entsprechend der Rspr des BVerfG (BVerfG vom 6.12.2005 â□□Â 1Â BvR 347/98 Â â□□ BVerfGE 115, 25 â□□Â SozR 4-2500 Â§Â 27 NrÂ 5) sinngemÃ¤Ã□ auch fÃ¼r die Versorgung mit Arzneimitteln gilt (BSG vom 4.4.2006 â□□Â BÂ 1Â KR 7/05 R Â â□□ BSGE 96, 170 =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 4, RdNrÂ 18; ferner zB BSG vom 26.9.2006 â□□Â BÂ 1Â KR 1/06Â RÂ â□□ BSGE 97, 112 =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 5, RdNrÂ 26; BSG vom 8.11.2011 â□□Â BÂ 1Â KR 19/10Â RÂ â□□ BSGE 109, 211 =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 19, RdNrÂ 22 f; BSG vom 20.3.2018 â□□Â BÂ 1Â KR 4/17Â RÂ â□□ SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 12 RdNrÂ 19Â ff; BSG vom 19.3.2020 â□□Â BÂ 1Â KR 22/18Â RÂ â□□ juris RdNrÂ 19Â ff). Versicherte kÃ¶nnen danach in notstandsÃ¤hnlichen Situationen unter engen Voraussetzungen auch die Versorgung mit in Deutschland bzw EU-weit nicht zugelassenen Fertigarzneimitteln beanspruchen. FÃ¼r einen Versorgungsanspruch mÃ¼ssen nach dieser Rspr die folgenden drei Voraussetzungen erfÃ¼llt sein (vgl dazu BSG vom 4.4.2006, aaO, RdNrÂ 27; stRspr):

28
(1) Es darf kein VerstoÃ□ gegen das Arzneimittelrecht vorliegen.

29
(2) FÃ¼r die Chancen-Risiken-AbwÃ¤gung im Einzelnen gilt grundsÃ¤tzlich Folgendes: Erforderlich ist, dass unter BerÃ¼cksichtigung des gebotenen WahrscheinlichkeitsmaÃ□stabes bei der vor der Behandlung erforderlichen sowohl abstrakten als auch speziell auf den Versicherten bezogenen konkreten Analyse und AbwÃ¤gung von Chancen und Risiken der voraussichtliche Nutzen Ã¼berwiegt (vgl BSG vom 20.3.2018 â□□Â BÂ 1Â KR 4/17Â RÂ â□□ SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 12 RdNrÂ 29).

30
(3) Die Behandlung muss auch im Ã□brigen den Regeln der Ã¤rztlichen Kunst

entsprechend durchgefÃ¼hrt und ausreichend dokumentiert werden (vgl BSG vom 19.3.2020 â□□Â BÂ 1Â KR 20/19Â RÂ â□□ BSGE 130, 73 =Â SozR 42500 Â§Â 12 NrÂ 18, RdNrÂ 20; BSG vom 7.11.2006 â□□Â BÂ 1Â KR 24/06Â RÂ â□□ BSGE 97, 190 =Â SozR 42500 Â§Â 27 NrÂ 12, RdNrÂ 27).

31
Der WahrscheinlichkeitsmaÃ□stab fÃ¼r die Beurteilung, ob die behaupteten Behandlungserfolge mit hinreichender Sicherheit dem Einsatz gerade der streitigen Behandlung zugerechnet werden kÃ¶nnen 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 â□□je schwerwiegender die Erkrankung und â□□hoffnungsloserâ□□ die Situation, desto geringere Anforderungen sind an die â□□ernsthaften Hinweiseâ□□ auf einen nicht ganz entfernt liegenden Behandlungserfolg zu stellenâ□□ (vgl BSG vom 4.4.2006 â□□Â BÂ 1Â KR 7/05Â R Â â□□ BSGE 96, 170 =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 4, RdNrÂ 39, 40). FÃ¼r diese Beurteilung kÃ¶nnen auch Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Ã□berlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees berÃ¼cksichtigt werden (KapÂ 4 AbschnÂ 2 Â§Â 7 AbsÂ 4 Verfahrensordnung des GBA; vgl auch BSG vom 4.4.2006 â□□Â BÂ 1Â KR 7/05Â R Â â□□ BSGE 96, 170 =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 4, RdNrÂ 40). Die vorhandenen Erkenntnisse mÃ¼ssen 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 â□□Â unter BerÃ¼cksichtigung von Spontanheilung und wirkstoffunabhÃ¤ngigen EffektenÂ â□□ eher zu einem therapeutischen Erfolg fÃ¼hrt als seine Nichtanwendung (vgl BSG, aaO, RdNrÂ 42). Eine positive Auswirkung auf den Krankheitsverlauf ist zu bejahen, wenn zumindest das Fortschreiten der Krankheit aufgehalten oder Komplikationen verhindert werden. Fehlen theoretisch-wissenschaftliche ErklÃ¤rungsmuster, kann im Einzelfall bei vertretbaren Risiken auch die bloÃ□e Ã¤rztliche Erfahrung fÃ¼r die Annahme eines Behandlungserfolgs entscheidend sein, wenn sich diese Erkenntnisse durch andere Ã□rzte in Ã¤hnlicher Weise wiederholen lassen (vgl BSG, aaO, RdNrÂ 43).

32
bb) Hat ein Arzneimittel bereits ein Zulassungsverfahren fÃ¼r die betreffende Indikation durchlaufen, genÃ¼gen die nach dem allgemeinen PrÃ¼fungsmaÃ□stab grundsÃ¤tzlich ausreichenden Erkenntnisgrundlagen (zB auch Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Ã□berlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees) allein nicht mehr, um eine hinreichenden Aussicht auf Heilung oder auf eine spÃ¼rbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf zu begrÃ¼nden. Â§Â 2 AbsÂ 1a SGB�â V betrifft in Bezug auf Arzneimittel vor allem FÃ¤lle, in denen in einem frÃ¼hen Stadium der Entwicklung zugelassener Fertigarzneimittel fÃ¼r neue Indikationsgebiete noch keine ausreichenden Erkenntnisse fÃ¼r die abschlieÃ□ende Bewertung des Nutzens und die erforderliche Chancen-Risiko-AbwÃ¤gung erlangt werden konnten. Ist aber bereits eine ablehnende Entscheidung der europÃ¤ischen

oder nationalen ArzneimittelzulassungsbehÃ¶rde nach inhaltlicher PrÃ¼fung der vom Hersteller vorgelegten Unterlagen oder eine dieser gleichzustellende negative Bewertung durch die ZulassungsbehÃ¶rde erfolgt, kÃ¶nnen diese Entscheidungen oder Bewertungen nicht mehr ausgeblendet werden und der Anspruch auf das Arzneimittel trotzdem mit abweichenden Einzelmeinungen begrÃ¼ndet werden. Es fehlt daher in diesen FÃ¤llen an einer hinreichenden Aussicht auf Heilung oder auf eine spÃ¼rbare 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-AbwÃ¤gung nicht erfolgen kann, wenn die zustÃ¤ndige BehÃ¶rde die Zulassung eines Arzneimittels nach Â§Â 25 AbsÂ 2 SatzÂ 1 NrÂ 3 bis 6 AMG â□□Â dh nach inhaltlicher PrÃ¼fungÂ â□□ versagt oder die Zulassung widerrufen, zurÃ¼ckgenommen oder dessen Ruhen nach Â§Â 30 AMG angeordnet hat (vgl BSG vom 4.4.2006 â□□Â BÂ 1Â KR 7/05Â RÂ â□□ BSGE 96, 170 =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 4, RdNrÂ 41; BSG vom 26.9.2006 â□□Â BÂ 1Â KR 1/06Â RÂ â□□ BSGE 97, 112 =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 5, RdNrÂ 22; vgl ferner BSG vom 8.3.1995 â□□Â 1Â RK 8/94Â â□□ SozR 32500 Â§Â 31 NrÂ 3 S 8 f =Â juris RdNrÂ 18; BSG vom 8.6.1993 â□□Â 1Â RK 21/91Â â□□ BSGE 72, 252, 257 =Â SozR 32200 Â§Â 182 NrÂ 17 S 84 =Â juris RdNrÂ 24, 25; BSG vom 17.3.2005 â□□Â BÂ 3Â KR 2/05Â RÂ â□□ BSGE 94, 213 RdNrÂ 16 =Â SozR 45570 Â§Â 30 NrÂ 1 RdNrÂ 13 =Â juris RdNrÂ 22).

35
(2) Gleiches gilt, wenn fÃ¼r ein Arzneimittel im Rahmen der zentralen oder dezentralen Zulassung auf EU-Ebene die Zulassung verweigert worden ist (zB ArtÂ 10 AbsÂ 2 SatzÂ 1, 12 EGV 726/2004). Der fÃ¶rmlichen Ablehnung eines Zulassungsantrags steht es gleich, wenn der Hersteller â□□ wie hier â□□ seinen Antrag wegen des negativen Gutachtens der EMA (des CHMP) nicht weiterverfolgt (vgl BSG vom 13.12.2016 â□□Â BÂ 1Â KR 10/16Â RÂ â□□ BSGE 122, 181 =Â SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 6, RdNrÂ 21; BSG vom 11.9.2018 â□□Â BÂ 1Â KR 36/17Â RÂ â□□ juris RdNrÂ 15).

36
cc) Hieran hÃ¤lt der Senat fest, obwohl die PrÃ¼fungsmaÃ□stÃ¤be des Arzneimittelrechts und des Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V im Ansatz nicht vÃ¶llig deckungsgleich sind.

37
Dies betrifft insbesondere FÃ¤lle, in denen die Zulassung des Arzneimittels nur deshalb abgelehnt worden ist, weil der Hersteller des Arzneimittels keine hinreichend aussagekrÃ¤ftigen Studien vorgelegt hat (vgl zur inhaltlichen Aussagekraft der Zulassungsversagung wegen nicht behebbarer UnvollstÃ¤ndigkeit der Antragsunterlagen BSG vom 23.7.1998 â□□Â BÂ 1Â KR 19/96Â RÂ â□□ BSGE 82, 233, 235Â f =Â SozR 32500 Â§Â 31 NrÂ 5 SÂ 17 =Â juris RdNrÂ 14). Denn der

Leistungsanspruch nach Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V setzt keinen Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse voraus. Die nach Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V durchzufÃ¼hrende abstrakte Chancen-Risiko-AbwÃ¤gung erfolgt aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse, die nur eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spÃ¼rbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf belegen (siehe RdNrÂ 29 und 31). Der Senat verkennt dabei nicht, dass die Annahme einer grundsÃ¤tzlichen Sperrwirkung des arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens hierzu in einem deutlichen Spannungsfeld steht.

38
dd) Trotz der nicht vollstÃ¤ndig deckungsgleichen PrÃ¼fungsmaÃstÃ¤be gibt es jedoch gewichtige GrÃ¼nde, an der Sperrwirkung negativer arzneimittelrechtlicher Entscheidungen fÃ¼r LeistungsansprÃ¼che Versicherter gegen ihre KK auch im Anwendungsbereich des Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V festzuhalten.

39
HierfÃ¼r sprechen die Entstehungsgeschichte des Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ VÂ (dazu), das auch im Rahmen von Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V relevante Schutzkonzept des Arzneimittelrechts (dazu), der Verzicht des SGBÂ V auf eigenstÃ¤ndige QualitÃ¤tssicherungsmaÃnahmen im Arzneimittelbereich (dazu), die FlexibilitÃ¤t des Arzneimittelrechts, auf bestimmte Ausnahmen oder Notstandssituationen zu reagieren und die auch im nationalen Recht mÃ¶gliche RÃ¼cksichtnahme auf mangelnde Datenlagen bei Arzneimitteln (dazu).

40
(1) Die BegrÃ¼ndung des Gesetzentwurfs zu Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V nimmt auf die Entscheidung des BVerfG vom 6.12.2005 (1Â BvR 347/98 â€Â BVerfGE 115, 25 =Â SozR 4-2500 Â§Â 27 NrÂ 5) und die dort entwickelten GrundsÃ¤tze Bezug, die der erkennende Senat fÃ¼r den Bereich der Arzneimittelversorgung in seiner Tomudex-Entscheidung vom 4.4.2006 umgesetzt hat (BÂ 1Â KR 7/05Â RÂ â€ BSGE 96, 170 =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 4, RdNrÂ 11Â ff). Nach der BegrÃ¼ndung des Gesetzentwurfs zu Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V sollten die zuvor von der Rechtsprechung entwickelten GrundsÃ¤tze unberÃ¼hrt bleiben. Diese umfassen auch die Sperrwirkung ablehnender arzneimittelrechtlicher Entscheidungen. DarÃ¼ber hinaus sollten keine neuen Leistungen eingefÃ¼hrt, sondern die bereits durch die Rspr entwickelten Anspruchsvoraussetzungen aufgrund grundrechtsorientierter Auslegung des Leistungsrechts ins Gesetz Ã¼bernommen werden (BT-Drucks 17/6906 SÂ 52Â f).

41
(2) Das Arzneimittelrecht trÃ¤gt dem sich aus ArtÂ 2 AbsÂ 2 SatzÂ 1 GG ergebenden staatlichen Schutzauftrag Rechnung, indem es die QualitÃ¤t, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der im Verkehr befindlichen und in den Verkehr zu bringenden Arzneimittel gewÃ¤hrleistet. So dienen die unter dem Eindruck der TragÃ¶die um das Arzneimittel â€Contergan â€ eingefÃ¼hrten (vgl BT-Drucks 7/5091 SÂ 5; Fleischfresser/Fuhrmann in Fuhrmann/Klein/Fleischfresser, Arzneimittelrecht, 3.Â Aufl 2020, Â§Â 1 RdNrÂ 5Â ff) arzneimittelrechtlichen

Zulassungsvorschriften der Gefahrenabwehr und der Risikovorsorge (KÃ¼gel in KÃ¼gel/MÃ¼ller/Hofmann, AMG, 3.Â Aufl 2022, Â§Â 25 RdNrÂ 2; Fleischfresser/ Fuhrmann in Fuhrmann/Klein/Fleischfresser, Arzneimittelrecht, 3.Â Aufl 2020, Â§Â 7 RdNrÂ 11Â ff), insbesondere dem Patienten- und Verbraucherschutz (Winnands/KÃ¼gel in KÃ¼gel/MÃ¼ller/Hofmann, AMG, 3.Â Aufl 2022, Â§Â 21 RdNrÂ 2). Das dauerhafte Unterlaufen der arzneimittelrechtlichen Vorschriften kann daher â□□Â gerade auch bei schwerwiegenden ErkrankungenÂ â□□ zu Gefahren fÃ¼r Leben und kÃ¶rperliche Unversehrtheit fÃ¼hren (vgl BSG vom 13.12.2016 â□□Â BÂ 1Â KR 10/16Â RÂ â□□ BSGE 122, 181 =Â SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 6, RdNrÂ 19; BSG vom 4.4.2006 â□□Â BÂ 1Â KR 7/05Â RÂ â□□ BSGE 96, 170 =Â SozR 4-2500 Â§Â 31 NrÂ 4, RdNrÂ 25).

42
Dabei bieten die Institutionalisierung des Zulassungsverfahrens und die hohe fachliche Expertise der ArzneimittelbehÃ¶rden eine besonders hohe GewÃ¤hr fÃ¼r Wissenschaftlichkeit und UnabhÃ¤ngigkeit bei der PrÃ¼fung 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 GrÃ¼nde dafÃ¼r, dieses Schutzkonzept im Anwendungsbereich des ArtÂ 2 AbsÂ 1a SGBÂ V â□□Â also bei besonders schwerwiegenden ErkrankungenÂ â□□ weithin auÃ□er Kraft zu setzen, sind nicht erkennbar (vgl BSG vom 13.12.2016 â□□Â BÂ 1Â KR 10/16Â R Â â□□ BSGE 122, 181 =Â SozR 42500 Â§Â 2 NrÂ 6, RdNrÂ 19; BSG vom 11.9.2018 â□□Â BÂ 1Â KR 36/17Â RÂ â□□ juris RdNrÂ 16; BSG vom 4.4.2006 â□□Â BÂ 1Â KR 7/05Â RÂ â□□ BSGE 96, 170 =Â SozR 42500 Â§Â 31 NrÂ 4, RdNrÂ 25). Hat der Zulassungsantrag auf Indikationserweiterung aufgrund einer inhaltlichen PrÃ¼fung (hier: durch den Ausschuss fÃ¼r Humanarzneimittel â□□ CHMP) keinen Erfolg, ist damit auch eine nicht entfernte Aussicht auf eine positive Wirkung des Arzneimittels zu verneinen. Denn nÃ¤hme man von der Sperrwirkung der fehlenden Arzneimittelzulassung bei Â§Â 2 AbsÂ 1a SGBÂ V zugunsten einer rein einzelfallbezogenen PrÃ¼fung Abstand, wÃ¼rde das Zulassungserfordernis fÃ¼r Arzneimittel zur Behandlung bestimmter, besonders schwerer Erkrankungen, faktisch ausgehebelt.

44
(3) Die GKV sieht bei neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden ein eigenes strukturiertes QualitÃ¤tssicherungssystem vor (vgl ua die Â§Â§Â 135, 137c, 137h, 139 AbsÂ 3 SatzÂ 3 SGBÂ V). Bei der Einbeziehung von Arzneimitteln in den Leistungskatalog des SGBÂ V verzichtet die GKV hierauf jedoch gerade im Hinblick auf die Zulassungsverfahren nach dem nationalen und europÃ¤ischen Arzneimittelrecht (vgl BSG vom 19.3.2002 â□□Â BÂ 1Â KR 37/00Â RÂ â□□ BSGE 89, 184, 185 =Â SozR 32500 Â§Â 31 NrÂ 8 SÂ 29 =Â juris RdNrÂ 11; BSG vom 11.5.2011 â□□Â BÂ 6Â KA 13/10Â RÂ â□□ BSGE 108, 175 =Â SozR 4-2500 Â§Â 106 NrÂ 32, RdNrÂ 33). Mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung verfÃ¼gen die KKn Ã¼ber ein eindeutiges und zugÃ¤ngliches Kriterium bei der Entscheidung Ã¼ber die VerordnungsfÃ¤higkeit von pharmazeutischen Produkten. Dieses Kriterium ist auch

zuverlÃ¤ssig, denn die Zulassungsentscheidung ergeht auf der Grundlage aufwendiger Zulassungsunterlagen des Antragstellers mit sachangemessener behÃ¶rdlicher Kompetenz (so BVerfG vom 5.3.1997 â□□Â 1Â BvR 1071/95Â â□□ juris RdNrÂ 10).

45
(4) Der arzneimittelrechtliche EvidenzmaÃ□stab ist sowohl europarechtlich als auch nach dem AMG flexibel. Er ermÃ¶glicht erleichterte ZulassungsmÃ¶glichkeiten und Ausnahmegenehmigungen fÃ¼r das Inverkehrbringen fÃ¼r bestimmte Arzneimittel, etwa wenn es â□□Â wie in dem vorliegenden FallÂ â□□ um die SchlieÃ□ung von VersorgungslÃ¼cken fÃ¼r seltene oder besonders schwerwiegende Erkrankungen geht.

46
(a) Dies trifft zunÃ¤chst und insbesondere zu auf Art 4 AbsÂ 1 EGV 507/2006 (Verordnung NrÂ 507/2006 der Kommission vom 29.3.2006 Ã¼ber die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln, die unter den Geltungsbereich der Verordnung NrÂ 726/2004 des EuropÃ¤ischen Parlaments und des Rates fallen, ABl L NrÂ 92, 6 vom 30.3.2006). Danach kann im Zulassungsverfahren auch eine nur bedingte Zulassung erteilt werden, wenn
* das in Art 1 NrÂ 28 Buchst a RL 2001/83/EG definierte Nutzen-Risiko-VerhÃ¤ltnis des Arzneimittels positiv ist (Richtlinie 2001/83/EG des EuropÃ¤ischen Parlaments und des Rates vom 6.11.2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes fÃ¼r Humanarzneimittel, ABl L?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 geÃ¤ndert durch Art 2 RL 2022/642 vom 12.4.2022, ABl L 118, 4 vom 20.4.2022),
* dadurch eine VersorgungslÃ¼cke geschlossen wird,
* der Antragsteller voraussichtlich in der Lage ist, die klinischen Daten nachzuliefern,
* und der erwartete Nutzen die Gefahr aufgrund fehlender Daten Ã¼berwiegt.

47
Diese erleichterte bedingte Zulassung betriff insbesondere seltene Leiden iS von ArtÂ 3 EGV 141/2000 wie hier die nmDMD (vgl Wesser, MedR 2023, 29, 34).

48
Die zustÃ¤ndige ArzneimittelbehÃ¶rde hat fÃ¼r das Arzneimittel Translarna fÃ¼r die hier in Rede stehende Indikation allerdings auch diese erleichterte Zulassung wegen eines fehlenden Nutzennachweises nicht erteilt.

49
(b) Sofern es um die SchlieÃ□ung medizinischer VersorgungslÃ¼cken fÃ¼r Arzneimittel zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von zu schwerer InvaliditÃ¤t fÃ¼hrenden oder lebensbedrohlichen Krankheiten geht, ermÃ¶glicht ArtÂ 14a EGV 726/2004 zudem eine auÃ□erordentliche Zulassung auch schon vor dem Vorliegen umfassender klinischer Daten.

50

(c) Wenn es aus objektiven und nachprÃ¼fbaren GrÃ¼nden Ã¼berhaupt nicht mÃ¶glich ist, vollstÃ¤ndige Daten Ã¼ber die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bei bestimmungsgemÃ¤Ãem Gebrauch zur VerfÃ¼gung stellen, kommt eine Ausnahmegenehmigung fÃ¼r das Inverkehrbringen nach ArtÂ 14 AbsÂ 8 SatzÂ 1 EGV 726/2004 in Betracht (vgl zur Abgrenzung von der auÃerordentlichen Zulassung ErwÃ¤gungsgrund 6 zur EGV 507/2006).

51
(d) FÃ¼r Arzneimittel, die fÃ¼r die Ã¶ffentliche Gesundheit und insbesondere unter dem Gesichtspunkt der therapeutischen Innovation von hohem Interesse sind, besteht ein beschleunigtes Beurteilungsverfahren nach ArtÂ 14 AbsÂ 9 EGV 726/2004.

52
(e) FÃ¼r Patienten, die an einer besonders schweren Erkrankung leiden, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden kÃ¶nnen, besteht schlieÃlich eine Ausnahme von der Zulassungspflicht im Rahmen von HÃ¤rtefallprogrammen (sog compassionate use; siehe Â§Â 21 AbsÂ 2 NrÂ 3 AMG iVm Art 83 EGV 726/2004 sowie die Arzneimittel-HÃ¤rtefall-Verordnung). Â

53
(f) FÃ¼r den Fall einer ZulassungsÃ¤nderung gibt es im europÃ¤ischen Recht darÃ¼ber hinaus ein abgestuftes Ãnderungssystem (vgl zum nationalen Recht Â§Â 29 AMG sowie die EGV 1234/2008). Art 2 NrÂ 1 EGV 1234/2008 bestimmt die relevanten Ãnderungen, die ihrerseits â€Â je nach ÃnderungsauswirkungÂ â€ nach ArtÂ 2 NrÂ 2 bis 5 EGV 1234/2008 in vier Kategorien nach ArtÂ 3 EGV 1234/2008 eingeteilt werden: geringfÃ¼gige Ãnderungen des TypsÂ IA, geringfÃ¼gige Ãnderungen des Typs IB, grÃ¶Ãere Ãnderungen des TypsÂ II und Zulassungserweiterung oder Erweiterung. Die PrÃ¼fung von Ãnderungen zentralisierter Zulassungen erfolgt abhÃ¤ngig vom Ãnderungstyp (vgl ArtÂ 14 bis 17, 19 EGV 1234/2008). Die Ãnderungen sind der ZulassungsbehÃ¶rde anzuzeigen, sodass diese ggf im Hinblick auf die arzneimittelrechtliche ZulÃ¤ssigkeit â€ also Fortbestehen der in der Zulassung manifestierten Wirksamkeit, QualitÃ¤t und Unbedenklichkeit â€ Ã¼berprÃ¼ft werden kÃ¶nnen (KÃ¶sling/Wolf in Fuhrmann/Klein/Fleischfresser, Arzneimittelrecht, 3.Â Aufl 2020, Â§Â 11 RdNrÂ 1).

54
(g) Zudem ist die Beurteilung des Nutzen-Risiko-VerhÃ¤ltnisses relativ. Es verlangt eine AbwÃ¤gung zwischen dem therapeutischen Nutzen des Arzneimittels und seiner â€Â gewissen oder mÃ¶glichenÂ â€ SchÃ¤dlichkeit. Das Nutzen-Risiko-VerhÃ¤ltnis ist ungÃ¼nstig, wenn die Anwendung des Arzneimittels mit einem Risiko verbunden ist, das die positiven therapeutischen Wirkungen Ã¼berwiegt (vgl BVerwG vom 1.12.2016 â€Â 3Â C 14/15Â â€ BVerwGE 156, 345 =Â Buchholz 418.32 AMG NrÂ 73, RdNrÂ 38). Es genÃ¼gt, dass die Wirksamkeit im VerhÃ¤ltnis zur Bedeutung des Anwendungsgebietes steht (vgl mit Beispielen zB Fuhrmann in Fuhrmann/Klein/Fleischfresser, Arzneimittelrecht, 3.Â Aufl 2020, Â§Â 10 RdNrÂ 170Â ff). Der Grad des vertretbaren Risikos hÃ¤ngt von dem konkreten

Nutzen des fraglichen Arzneimittels ab (EuG vom 11.12.2014 â□□Â T-189/13Â â□□ BeckRS 2014, 82604 RdNrÂ 42; BVerwG vom 1.12.2016 â□□Â 3Â C 14/15Â â□□ BVerwGE 156, 345 =Â Buchholz 418.32 AMG NrÂ 73, RdNrÂ 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 SÂ 15; BVerwG 14.10.1993 â□□Â 3Â C 21/91Â â□□ BVerwGE 94, 215, 222 =Â juris RdNrÂ 40).

55
b) Die vom Senat angenommene Sperrwirkung einer ablehnenden Entscheidung der ArzneimittelbehÃ¶rde Ã¼ber einen Antrag auf Erweiterung der Zulassung beschrÃ¤nkt sich im Rahmen eines engen Anwendungsbereichs auf FÃ¤lle, in denen eine Zulassungserweiterung beantragt und inhaltlich geprÃ¼ft, jedoch abgelehnt wurde. Fehlt es hingegen an einer inhaltlichen Bewertung des Nutzens bzw des Nutzen-Risiko-VerhÃ¤ltnisses durch die ArzneimittelbehÃ¶rde, bleibt es bei der PrÃ¼fung der Voraussetzungen des Â§Â 2 AbsÂ 1a SGB�â V beim allgemeinen MaÃ□stab (siehe dazu oben RdNrÂ 29 und 31). Dies betrifft insbesondere FÃ¤lle, in denen ein Antrag auf Zulassungserweiterung (noch) nicht gestellt wurde oder Ã¼ber einen solchen Antrag noch nicht abschlieÃ□end entschieden wurde.

56
c) Die Sperrwirkung kann Ã¼berwunden werden, wenn im Nachgang zu der negativen arzneimittelrechtlichen Bewertung neue wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen werden, die erwarten lassen, dass das betroffene Arzneimittel fÃ¼r die relevante Indikation â□□Â zumindest im Rahmen einer vereinfachten, ggf bedingten ZulassungÂ â□□ zugelassen werden kann. Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse mÃ¼ssen aus Studienergebnissen folgen, die zeitlich nach der inhaltlichen Bewertung durch die ArzneimittelbehÃ¶rde verÃ¶ffentlicht werden. Nicht ausreichend ist hingegen eine bloÃ□ abweichende Bewertung von bereits im arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren vorhandenen Erkenntnissen.

57
Hierdurch wird dem Umstand Rechnung getragen, dass das Arzneimittelrecht keine Vorkehrungen enthÃ¤lt, die eine den Kriterien des Â§Â 1 AMG entsprechende Patientenversorgung auch dann ermÃ¶glichen, wenn das zugelassene Arzneimittel sich in weiteren Anwendungsgebieten als therapeutisch nÃ¼tzlich erwiesen hat, der Hersteller aber â□□Â insbesondere aus wirtschaftlichen GrÃ¼ndenÂ â□□ von der Stellung eines Zulassungserweiterungsantrages absieht (vgl BSG vom 19.3.2002 â□□Â BÂ 1Â KR 37/00Â RÂ â□□ BSGE 89, 184, 188Â f =Â SozR 3-2500 Â§Â 31 NrÂ 8 SÂ 33 =Â juris RdNrÂ 19).

58
d) Unter BerÃ¼cksichtigung der vorgenannten MaÃ□stÃ¤be scheitert der Anspruch des KlÃ¤gers gemÃ¤Ã□ Â§Â 2 AbsÂ 1a SGB�â V vorliegend an der Sperrwirkung der negativen inhaltlichen Bewertung durch die zustÃ¤ndige ArzneimittelzulassungsbehÃ¶rde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer beantragte Erweiterung der Indikation von Translarna auf gehunfÃ¤hige Patienten

bei nmDMD wurde von der europÃ¤ischen ArzneimittelzulassungsbehÃ¶rde 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 fÃ¼r neue wissenschaftliche Erkenntnisse vor, die zeitlich nach den EMA-Entscheidungen verÃ¶ffentlicht wurden und die geeignet wÃ¤ren, nach den vorgenannten gemeinschaftsrechtlichen Zulassungsvoraussetzungen eine Zulassungserweiterung zu ermÃ¶glichen.

60
e) Dahingestellt bleiben kann nach alledem, ob nach dem bis zum Abschluss des PrÃ¼fungsverfahrens geltenden allgemeinen MaÃstab (siehe oben RdNrÂ 29 und 31) die Behandlung des KlÃ¤gers mit Translarna eine hinreichende Aussicht auf Heilung oder auf eine spÃ¼rbare positive Einwirkung auf seinen Krankheitsverlauf geboten hÃ¤tte. 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 maÃgeblich stÃ¼tzt, trifft nur Aussagen zur Fortsetzung der Therapie mit Translarna nach Verlust der GehfÃ¤higkeit. Dazu, dass die Mercuri-Studie, auf die sich die Expertenempfehlung stÃ¼tzt, Ã¼ber die bisherigen tatsÃ¤chlichen Erkenntnisse hinausgeht, hat das LSG keine Feststellungen getroffen. Dagegen kÃ¶nnte sprechen, dass der CHMP eine solche Extrapolation auf bei der erstmaligen Gabe von Translarna bereits GehunfÃ¤hige ausdrÃ¼cklich abgelehnt hat. Hinzukommt, dass die mit Translarna behandelte Vergleichsgruppe in der Mercuri-Studie Ã¼berwiegend zu Beginn des Beobachtungszeitraums gehfÃ¤hig war und es auch blieb.

61
D. Die Kostenentscheidung beruht auf Â§Â 193 SGG.

Â

Erstellt am: 06.09.2023

Zuletzt verändert am: 21.12.2024