

BUNDESSOZIALGERICHT



Im Namen des Volkes

Verkündet am
11. September 2018

Urteil

in dem Rechtsstreit

BSG Az.: **B 1 KR 36/17 R**
SG Chemnitz 25.10.2017 - S 38 KR 2463/15

.....

Klägerin und Revisionsklägerin,

Prozessbevollmächtigte:

.....

g e g e n

BARMER,
Axel-Springer-Straße 44, 10969 Berlin,

Beklagte und Revisionsbeklagte,

Prozessbevollmächtigte:

.....

Der 1. Senat des Bundessozialgerichts hat auf die mündliche Verhandlung vom 11. September 2018 durch den Vorsitzenden Richter Prof. Dr. H a u c k , die Richterin J u s t und den Richter Dr. S c h o l z sowie die ehrenamtliche Richterin G e p p e r t und den ehrenamtlichen Richter L e i t e für Recht erkannt:

Die Revision der Klägerin gegen das Urteil des Sozialgerichts Chemnitz vom 25. Oktober 2017 wird zurückgewiesen.

Die Klägerin trägt auch die Kosten des Revisionsverfahrens.

Der Streitwert wird für das Revisionsverfahren auf 3637,71 Euro festgesetzt.

G r ü n d e :

I

- 1 Die Beteiligten streiten über die Vergütung einer teilstationären Behandlung mit Avastin (Bevacizumab).
- 2 Der bei der beklagten Krankenkasse (KK) versicherte H. (im Folgenden: Versicherter) erhielt wegen eines Glioblastoma multiforme eine Behandlung nach dem sog Schupp-Protokoll (2013: Tumorexstirpation 9/2013 und Reexstirpation wegen Frühprogresses 10/2013 mit adjuvanter Radiochemotherapie mit Temozolomid, die wegen ausgeprägter Thrombopenie abgebrochen wurde und nachfolgender ebenfalls abgebrochener Chemotherapie wegen progredienten Tumorwachstums; 2/2014: erneute Tumorsektion wegen eines Rezidivs ohne erneute Strahlentherapie wegen der erst wenige Wochen zuvor beendeten primären Strahlentherapie). Die klagende Trägerin eines nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhauses behandelte ihn am 17.4.2014 teilstationär mit dem Arzneimittel Avastin und berechnete hierfür das Zusatzentgelt (ZE)74.08 (Gabe von Bevacizumab, parenteral, 850 mg bis unter 950 mg; 3637,71 Euro). Die Beklagte beglich zunächst die Rechnung, forderte aber später aufgrund einer Stellungnahme des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung vergeblich den Zahlbetrag zurück und kürzte in dieser Höhe unstreitige Rechnungen der Klägerin für die Behandlung anderer Versicherter: Das Arzneimittel Avastin sei nicht für die Behandlung rezidivierender Glioblastome zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) einsetzbar. Das SG hat die Klage abgewiesen: Avastin habe keine indikationsbezogene Zulassung und die Voraussetzungen eines Off-Label-Use seien nicht erfüllt. Ein Leistungsanspruch ergebe sich auch nicht aus grundrechtsorientierter Leistungsauslegung. Der Hersteller habe seinen bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) gestellten Antrag auf Erweiterung der Zulassung nicht weiterverfolgt, nachdem der Ständige Ausschuss für Humanarzneimittel ein im Ergebnis ablehnendes Gutachten erstellt habe (*Urteil vom 25.10.2017*).
- 3 Die Klägerin rügt mit ihrer Sprungrevision die Verletzung von § 2 Abs 1a SGB V, Art 2 Abs 2, Art 20 Abs 1, Art 28 Abs 1 GG. Das SG habe die Voraussetzungen des § 2 Abs 1a SGB V zu Unrecht verneint. Es habe die Studienlage für den hier entscheidenden Zeitraum nicht überprüft. Es bestünden derzeit drei Phase III-Studien, die im progressionsfreien Überleben der Patienten signifikante Vorteile zugunsten der Avastin-Patienten gezeigt hätten.
- 4 Die Klägerin beantragt,
das Urteil des Sozialgerichts Chemnitz vom 25. Oktober 2017 aufzuheben und die Beklagte zu verurteilen, 3637,71 Euro nebst 4 vH Zinsen hieraus seit dem 1. September 2015 zu zahlen.

- 5 Die Beklagte beantragt,
die Revision zurückzuweisen.
- 6 Sie hält die angefochtene Entscheidung für zutreffend.

II

- 7 Die zulässige Revision der Klägerin ist unbegründet (§ 170 Abs 1 S 1 SGG). Zu Recht hat das SG die Klage abgewiesen. Die von der Klägerin erhobene (echte) Leistungsklage ist im hier bestehenden Gleichordnungsverhältnis zulässig (*stRspr*, zB *BSGE 102, 172 = SozR 4-2500 § 109 Nr 13, RdNr 9; BSGE 104, 15 = SozR 4-2500 § 109 Nr 17, RdNr 12*), jedoch unbegründet. Die Klägerin hat keinen Anspruch auf Zahlung von 3637,71 Euro nebst Zinsen. Ihr in dieser Höhe bestehender Anspruch auf Vergütung für die Behandlung anderer Versicherter erlosch durch Aufrechnung mit einem Erstattungsanspruch (*dazu 1.*). Die Beklagte hatte der Klägerin das ZE für die Behandlung des Versicherten ohne Rechtsgrund gezahlt. Der Versicherte hatte zur Zeit der Behandlung durch die Klägerin keinen Anspruch auf Versorgung mit dem Arzneimittel Avastin zur Therapie von Glioblastomrezidiven (*dazu 2.*). Der neue Sachenvortrag der Klägerin im Revisionsverfahren ist ohne Belang (*dazu 3.*).
- 8 1. Zu Recht ist zwischen den Beteiligten nicht streitig, dass der Klägerin aufgrund stationärer Behandlungen anderer Versicherter der Beklagten zunächst Anspruch auf die abgerechnete Vergütung in Höhe von 3637,71 Euro zustand; eine nähere Prüfung des erkennenden Senats erübrigt sich insoweit (*vgl zur Zulässigkeit dieses Vorgehens zB BSG SozR 4-2500 § 129 Nr 7 RdNr 10; BSG SozR 4-2500 § 130 Nr 2 RdNr 15; BSG SozR 4-5562 § 9 Nr 4 RdNr 8*).
- 9 Der anderweitige Vergütungsanspruch für Krankenhausbehandlung erlosch dadurch, dass die Beklagte wirksam mit ihrem öffentlich-rechtlichen Erstattungsanspruch wegen Überzahlung der Vergütung für die Krankenhausbehandlung des Versicherten analog § 387 BGB die Aufrechnung erklärte (*zur entsprechenden Anwendung auf überzahlte Krankenhausvergütung vgl zB BSGE 109, 236 = SozR 4-5560 § 17b Nr 2, RdNr 9 ff mwN, stRspr*). Der Vergütungsanspruch der Klägerin und der von der Beklagten aufgerechnete öffentlich-rechtliche Erstattungsanspruch waren gegenseitig und gleichartig (*vgl hierzu BSG SozR 4-2500 § 264 Nr 3 RdNr 16*), der öffentlich-rechtliche Erstattungsanspruch war fällig und der Vergütungsanspruch der Klägerin erfüllbar. Die Voraussetzungen des Gegenanspruchs aus öffentlich-rechtlicher Erstattung in Höhe von 3637,71 Euro waren erfüllt. Die Beklagte bezahlte das ZE74.08 ohne Rechtsgrund.
- 10 2. Die Voraussetzungen des Anspruchs auf Zahlung des ZE74.08 waren nicht erfüllt. Die Zahlungsverpflichtung einer KK entsteht - unabhängig von einer Kostenzusage - auch bei teilstationärer Krankenhausbehandlung unmittelbar mit Inanspruchnahme der Leistung durch den Versicherten kraft Gesetzes, wenn die Versorgung - wie hier - in einem zugelassenen

Krankenhaus durchgeführt wird und iS von § 39 Abs 1 S 2 SGB V erforderlich und wirtschaftlich ist (*stRspr*, vgl zB BSGE 102, 172 = SozR 4-2500 § 109 Nr 13, RdNr 11; BSGE 104, 15 = SozR 4-2500 § 109 Nr 17, RdNr 15; BSGE 109, 236 = SozR 4-5560 § 17b Nr 2, RdNr 13; BSGE 121, 87 = SozR 4-2500 § 109 Nr 54, RdNr 20 zur *teilstationären Krankenhausbehandlung*). Daran fehlt es. Die Versorgung des Versicherten mit dem Arzneimittel Avastin zur Therapie von Glioblastomen nach Rezidiv war zur Zeit der Behandlung des Versicherten nicht vom GKV-Leistungskatalog umfasst, weder nach allgemeinen Grundsätzen (*dazu a*) noch nach denen des Off-Label-Use (*dazu b*) noch nach jenen der grundrechtsorientierten Leistungsauslegung (*dazu c*). Sie war nicht geeignet, erforderlich und wirtschaftlich iS des § 39 Abs 1 S 2 SGB V.

11 Entgegen der Ansicht des SG kommt es hierfür nicht darauf an, ob die Einschätzung des Krankenhausarztes vertretbar war. Vielmehr ist entscheidend, ob sich die stationäre Aufnahme oder Weiterbehandlung bei Zugrundelegung der für den Krankenhausarzt nach den Regeln der ärztlichen Kunst im Behandlungszeitpunkt verfügbaren Kenntnisse und Informationen zu Recht als medizinisch notwendig dargestellt hat (vgl BSGE 99, 111 = SozR 4-2500 § 39 Nr 10, RdNr 33; BSGE 102, 172 = SozR 4-2500 § 109 Nr 13, RdNr 21). Der Vergütungsanspruch des Krankenhauses gegen die KK setzt insbesondere die objektive Erforderlichkeit der Krankenhausbehandlung des Versicherten nach allein medizinischen Erfordernissen voraus (*stRspr*, vgl zB BSGE 102, 172 = SozR 4-2500 § 109 Nr 13, LS 2; BSG SozR 4-2500 § 115a Nr 5 RdNr 17; BSG SozR 4-2500 § 109 Nr 59 RdNr 23). Die hiervon abweichende, vom SG zitierte frühere Rspr des 3. BSG-Senats, der nicht mehr für das Recht auf Krankenhausbehandlung und -vergütung zuständig ist, ist durch die Entscheidung des Großen Senats des BSG überholt (vgl BSGE 99, 111 = SozR 4-2500 § 39 Nr 10, RdNr 33; BSGE 102, 172 = SozR 4-2500 § 109 Nr 13, RdNr 21).

12 a) Versicherte können nach allgemeinen Grundsätzen Versorgung mit verschreibungspflichtigen Fertigarzneimitteln wie Avastin zur Krankenbehandlung regelmäßig nur bei indikationsbezogener Zulassung beanspruchen (vgl § 27 Abs 1 S 2 Nr 3 Fall 1 iVm § 31 Abs 1 S 1 SGB V). Es fehlte indes an einer rechtsrelevanten arzneimittelrechtlichen Zulassung von Avastin für die Behandlung generell von Glioblastomen und speziell von Glioblastomrezidiven. Nach § 27 Abs 1 S 1 SGB V haben Versicherte Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. Die Krankenbehandlung umfasst ua die Versorgung mit Arzneimitteln (§ 27 Abs 1 S 2 Nr 3 Fall 1 SGB V). Versicherte können Versorgung mit einem verschreibungspflichtigen Fertigarzneimittel zu Lasten der GKV nur beanspruchen, wenn eine arzneimittelrechtliche Zulassung für das Indikationsgebiet besteht, in dem es angewendet werden soll. Fertigarzneimittel sind mangels Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit (§ 2 Abs 1 S 3, § 12 Abs 1 SGB V) dagegen nicht von der Leistungspflicht der GKV nach § 27 Abs 1 S 2 Nr 1 und 3, § 31 Abs 1 S 1 SGB V umfasst, wenn ihnen die erforderliche arzneimittelrechtliche Zulassung fehlt (*stRspr*, vgl zB BSGE 96, 153 = SozR 4-2500 § 27 Nr 7, RdNr 22 *mwN - D-Ribose*; BSGE 97, 112 = SozR 4-2500 § 31 Nr 5, RdNr 15 - *Ilomedin*; BSG SozR 4-2500 § 31 Nr 6

RdNr 9 - *Restless Legs/Cabaseril*; BSG Urteil vom 27.3.2007 - B 1 KR 30/06 R - *Juris RdNr 11 = USK 2007-36 - Cannabinol*; BSG SozR 4-2500 § 31 Nr 15 RdNr 21 - *ADHS/Methylphenidat*; BSGE 111, 168 = *SozR 4-2500 § 31 Nr 22, RdNr 12 - Avastin; für Krankenhausbehandlung vgl BSGE 122, 181 = SozR 4-2500 § 2 Nr 6, RdNr 12 - Avastin*). Sie kann sich grds aus nationalem Recht (§ 21 Abs 1 Arzneimittelgesetz <AMG>) oder aus dem Recht der Europäischen Union ergeben, nicht aber aus ausländischem Recht.

- 13 Das SG hat hierzu unangegriffen festgestellt, dass Avastin zur Zeit der Behandlung des Versicherten in Einklang mit der Rspr des erkennenden Senats (*vgl BSGE 122, 181 = SozR 4-2500 § 2 Nr 6, RdNr 11 ff*) für die Behandlung von Glioblastomen weder generell noch speziell von Glioblastomrezidiven für den Einsatz in Deutschland zugelassen war. Insbesondere fehlte es an der für das Inverkehrbringen unerlässlichen Zulassung nach Maßgabe von Art 3 Abs 1 VO (EG) 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 (*ABI L 136 vom 30.4.2004 S 1, zuletzt geändert durch VO <EU> Nr 1027/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25.10.2012 zur Änderung der VO <EG> Nr 726/2004 hinsichtlich der Pharmakovigilanz, ABI L 316 vom 14.11.2012 S 38*). Die bestehende Arzneimittelzulassung im Ausland (*insbesondere in den USA; zugelassene Indikationen für Avastin abrufbar auf www.fda.gov*) entfaltete nach den dargelegten Grundsätzen nicht zugleich auch entsprechende Rechtswirkungen für Deutschland. Die Beteiligten ziehen dies nicht in Zweifel.
- 14 b) Der Versicherte konnte von der Beklagten eine Versorgung mit Avastin auch nicht im Rahmen eines Off-Label-Use zur Behandlung seines Glioblastomrezidivs beanspruchen, weder nach § 35c SGB V noch nach allgemeinen Grundsätzen der Rspr. Für einen Anspruch aus § 35c SGB V liegt nach den Feststellungen des SG nichts vor. Gleiches gilt für die daneben weiterhin geltenden, allgemeinen, vom erkennenden Senat entwickelten Grundsätze für einen Off-Label-Use zu Lasten der GKV (*vgl BSGE 122, 181 = SozR 4-2500 § 2 Nr 6, RdNr 15 ff*). Es fehlt an einer im jeweiligen Zeitpunkt der Behandlung aufgrund der Datenlage begründeten Erfolgsaussicht. Von hinreichenden Erfolgsaussichten im dargelegten Sinne ist nur dann auszugehen, wenn 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 (*allgemein zur Bedeutung der Phasen-Einteilung vgl BSGE 97, 112 = SozR 4-2500 § 31 Nr 5, RdNr 20 - Ilomedin*) und einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen (*vgl zB BSGE 97, 112 = SozR 4-2500 § 31 Nr 5, RdNr 19 - Ilomedin; BSGE 109, 211 = SozR 4-2500 § 31 Nr 19, RdNr 17 mwN - BTX/A*). Nach den mit Verfahrensrügen nicht angegriffenen, bindenden Feststellungen des SG (§ 163 SGG) kam es bis zum vorliegenden Behandlungszeitpunkt (17.4.2014) nicht zu einer abgeschlossenen, veröffentlichten Studie in der Qualität einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III mit Relevanz für die Erkrankung des Versicherten.

- 15 c) Ein Leistungsanspruch des Versicherten bestand auch nicht nach den Grundsätzen grundrechtsorientierter Leistungsauslegung aus der Regelung des § 2 Abs 1a SGB V, die zum 1.1.2012 in Kraft trat (*vgl Art 1 Nr 1 und Art 15 Abs 1 Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung <GKV-Versorgungsstrukturgesetz - GKV-VStG> vom 22.12.2011, BGBl I 2983*). Sie begründet keinen Anspruch auf Fertigarzneimittel für eine Indikation, für die eine Genehmigung in einem Zulassungsverfahren nach VO (EG) Nr 726/2004 abzulehnen war. Dazu genügt es, dass der Ständige Ausschuss für Humanarzneimittel - wie bei Avastin für die Indikation des rezidivierenden Glioblastoms - ein im Ergebnis ablehnendes Gutachten erstellte, ohne dass der Antragsteller das Verfahren weiterverfolgt. Das gilt, obwohl der Versicherte nach den mit Verfahrensrügen nicht angegriffenen, bindenden Feststellungen des SG (§ 163 SGG) an einer regelmäßig tödlichen Erkrankung litt, einem Rezidiv eines Glioblastoma multiforme. Hierfür stand im April 2014 nach vorangegangener dreimaliger Operation und Radiochemotherapie sowie isolierter Chemotherapie keine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung mit der Möglichkeit einer spürbar positiven Einwirkung auf den Krankheitsverlauf zur Verfügung. Die Auslegung folgt aus Entwicklungsgeschichte (*dazu aa*), Regelungssystem von Arzneimittelzulassungsrecht und SGB V (*dazu bb*) sowie dem Regelungszweck (*dazu cc*), ohne dass der Wortlaut des § 2 Abs 1a SGB V (*dazu dd*) entgegensteht (*vgl zum Ganzen BSGE 122, 181 = SozR 4-2500 § 2 Nr 6, RdNr 19 ff*).
- 16 aa) Schon nach der Entwicklungsgeschichte der Gesetzesregelung darf sie den Schutzzweck des Arzneimittelzulassungsrechts nicht konterkarieren. Die Regelung führt in der Sache die Rspr des BVerfG und des erkennenden Senats zur grundrechtsorientierten Auslegung fort, anknüpfend an jene des BVerfG (*vgl hierzu BVerfGE 115, 25 = SozR 4-2500 § 27 Nr 5; BSGE 106, 81 = SozR 4-1500 § 109 Nr 3, RdNr 31; BSGE 96, 153 = SozR 4-2500 § 27 Nr 7, RdNr 30 - D-Ribose; einschränkend BVerfGE 140, 229 = SozR 4-2500 § 92 Nr 18 = NJW 2016, 1505, RdNr 18*). Der erkennende Senat hat bereits bei der Konkretisierung des Beschlusses des BVerfG vom 6.12.2005 nicht außer Acht gelassen, dass die vom BVerfG betonten verfassungsrechtlichen Schutzpflichten (*BVerfGE 115, 25, 49 = SozR 4-2500 § 27 Nr 5 RdNr 34*) nicht nur die leistungserweiternde Konkretisierung der Leistungsansprüche der Versicherten bestimmen. Diese Schutzpflichten sollen die Versicherten auch davor bewahren, auf Kosten der GKV mit zweifelhaften Therapien behandelt zu werden, wenn auf diese Weise eine naheliegende, medizinischem Standard entsprechende Behandlung nicht wahrgenommen wird. Der erkennende Senat hat darauf hingewiesen, dass ebenso wenig die Rspr des BVerfG dazu führen darf, dass unter Berufung auf sie im Einzelfall Rechte begründet werden, die bei konsequenter Ausnutzung durch die Leistungsberechtigten institutionelle Sicherungen aushebeln, die der Gesetzgeber gerade im Interesse des Gesundheitsschutzes der Versicherten und der Gesamtbevölkerung errichtet hat (*vgl BSGE 96, 170 = SozR 4-2500 § 31 Nr 4, RdNr 25 - Tomudex*).

- 17 Speziell mit Blick auf das Arzneimittelrecht hat der erkennende Senat hervorgehoben, dass das allgemein geltende, dem Gesundheitsschutz dienende innerstaatliche arzneimittelrechtliche Zulassungserfordernis durch eine vermeintlich "großzügige", im Interesse des einzelnen Versicherten erfolgende richterrechtliche Zuerkennung von Ansprüchen auf Versorgung mit einem bestimmten Arzneimittel nicht faktisch systematisch unterlaufen und umgangen werden darf. Ein solches Vorgehen wäre nämlich sowohl mit einem inakzeptablen unkalkulierbaren Risiko etwaiger Gesundheitsschäden für den betroffenen Versicherten behaftet als auch mit einer nicht gerechtfertigten Ausweitung der Leistungspflicht zu Lasten der übrigen Versicherten verbunden. Solche Auswirkungen dürfen einer Versichertengemeinschaft nicht aufgebürdet werden, die die Behandlung - typischerweise unter Anwendung des Instruments der Versicherungspflicht, also zwangsweise - finanziert (*stRspr*, vgl BSGE 89, 184, 190 = SozR 3-2500 § 31 Nr 8 S 34; BSGE 95, 132 RdNr 18 = SozR 4-2500 § 31 Nr 3 RdNr 25 - *Wobe-Mugos E*; BSGE 122, 181 = SozR 4-2500 § 2 Nr 6, RdNr 20). Eine Ausweitung der Ansprüche der Versicherten der GKV auf Arzneimittel, die deutschen arzneimittelrechtlichen Zulassungsstandards nicht genügen, muss auf eng umgrenzte Sachverhalte mit notstandsähnlichem Charakter begrenzt bleiben (vgl BSGE 93, 236 = SozR 4-2500 § 27 Nr 1, RdNr 27 - *Visudyne*; BSGE 96, 170 = SozR 4-2500 § 31 Nr 4, RdNr 35 - *Tomudex*; BSGE 122, 181 = SozR 4-2500 § 2 Nr 6, RdNr 20).
- 18 Um den gesetzlich geregelten Schutzmechanismus von Leben und Gesundheit der Versicherten nicht auszuhebeln, hat der erkennende Senat bei der grundrechtsorientierten Auslegung des Leistungsrechts für Arzneimittel deshalb gefordert, dass die zuständige Behörde für das betroffene Mittel arzneimittelrechtlich weder die Zulassung förmlich abgelehnt noch gemäß § 30 AMG zurückgenommen, widerrufen oder ruhend gestellt hatte. Zudem durfte etwa der Import weder dem Gesetz widersprechen noch einen Straf- oder Ordnungswidrigkeitstatbestand erfüllen (vgl BSGE 96, 170 = SozR 4-2500 § 31 Nr 4, RdNr 36 - *Tomudex*). Für die dem zentralen europäischen Zulassungssystem unterfallenden Arzneimittel konnte in der Sache nichts anderes gelten. Einer förmlichen Ablehnung eines Zulassungsantrags steht es gleich, wenn der Antragsteller seinen Antrag wegen des ablehnenden Berichts des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel nicht weiterverfolgt (BSGE 122, 181 = SozR 4-2500 § 2 Nr 6, RdNr 21; vgl auch Art 11 VO <EG> Nr 726/2004). Diesen Weg ist der Hersteller von Avastin gegangen. Er zog damit die Konsequenzen aus der drohenden Antragsablehnung wegen Nichterfüllung der Zulassungsvoraussetzungen.
- 19 Der Gesetzgeber des GKV-VStG baute bei Einfügung des Abs 1a in § 2 SGB V auf dieser Rspr des erkennenden Senats auf. Er verwies in seiner Begründung zum Gesetzentwurf ausdrücklich darauf, dass die Rspr des BSG zur Leistungspflicht der GKV für nicht oder nicht in der betreffenden Indikation zugelassene Arzneimittel durch die Einfügung eines Abs 1a unberührt bleiben solle und nach der Rspr des BVerfG verfassungskonform sei (vgl *Gesetzentwurf der Bundesregierung eines GKV-VStG*, BT-Drucks 17/6906 S 53). Danach ist es von Verfassungs wegen nicht zu beanstanden, wenn die Frage nach der Wirtschaftlichkeit einer Leistung iS von § 12 Abs 1 SGB V mit den Anforderungen des Arzneimittelrechts verknüpft und deshalb ver-

neint wird, weil das Arzneimittel nicht oder noch nicht zugelassen ist (*BVerfG <Kammer> Beschluss vom 5.3.1997 - 1 BvR 1071/95 - NJW 1997, 3085*). Denn das Arzneimittelrecht schließt neben der Unbedenklichkeit auch die Prüfung der Qualität und der Wirksamkeit des jeweiligen Arzneimittels mit ein (§ 1 AMG - *entsprechend auch die Erwägungsgründe Nr 14, 17, 19 der VO <EG> Nr 726/2004*). Vor Art 2 Abs 1 GG ist es deshalb nicht zu beanstanden, wenn das BSG die Leistungspflicht der GKV für einen zulassungsübergreifenden Einsatz von Arzneimitteln an engere Voraussetzungen etwa in Bezug auf die begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg knüpft (*vgl BVerfGK 14, 46, 48 f = SozR 4-2500 § 31 Nr 17 RdNr 10 f*).

20 bb) Die Gesamtrechtssystematik unterstreicht, dass die grundrechtsorientierte Auslegung die externen institutionellen Sicherungen der Arzneimittelzulassungsverfahren nach innerstaatlichem Recht und nach Gemeinschaftsrecht nicht aushebeln soll. Sie dienen - wie oben dargelegt - dazu, Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel zu gewährleisten. Im Falle zulassungspflichtiger Arzneimittel wird die Arzneimittelsicherheit dadurch gewährleistet, dass das Inverkehrbringen von näher qualifizierten Arzneimitteln unter einem strikten Verbot mit Erlaubnisvorbehalt steht. Dies gilt sowohl für das innerstaatliche Recht nach § 21 Abs 1 AMG als auch für das Gemeinschaftsrecht nach Art 3 Abs 1 VO (EG) Nr 726/2004 und nach Art 6 Abs 1 RL 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6.11.2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (*ABl L 311 vom 28.11.2001 S 67, RL idF der Änderung durch RL 2012/26/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25.10.2012 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG hinsichtlich der Pharmakovigilanz, ABl L 299 vom 27.10.2012 S 1*). Nicht nur die Hersteller, sondern alle Rechtssubjekte einschließlich der GKV-Versicherten haben die mangelnde Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels zu beachten. Der aufgezeigte Systemzweck gilt, obwohl die VO (EG) Nr 726/2004 die Zuständigkeiten der Behörden der Mitgliedstaaten im Bereich der Festsetzung der Preise für Arzneimittel sowie in Bezug auf die Einbeziehung von Arzneimitteln in die nationalen Krankenversicherungs- oder Sozialversicherungssysteme aufgrund von gesundheitlichen, wirtschaftlichen und sozialen Bedingungen unberührt lässt und die Mitgliedstaaten insbesondere aus den Angaben in der Genehmigung für das Inverkehrbringen diejenigen therapeutischen Indikationen und Packungsgrößen auswählen können, die von ihren Sozialversicherungsträgern abgedeckt werden (*vgl Art 1 S 3 VO <EG> Nr 726/2004*).

21 Das europäische Recht untersagt die Genehmigung für das Inverkehrbringen im zentralisierten Verfahren, wenn sich nach Prüfung der gemäß Art 6 VO (EG) Nr 726/2004 vorgelegten Angaben und Unterlagen ergibt, dass der Antragsteller die Qualität, die Sicherheit oder die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht angemessen oder ausreichend nachgewiesen hat (*Art 12 Abs 1 VO <EG> Nr 726/2004*). Ließe man dies wie auch die Zulassungsregelungen deutschen Rechts unbeachtet, könnten KKn gestützt auf die Prinzipien der grundrechtsorientierten Auslegung auch außerhalb klinischer Studien den Schutz von Leben und Gesundheit durch die genannten zwingenden Sicherungen des Arzneimittelrechts faktisch überspielen.

- 22 cc) Der Vorrang des Arzneimittelzulassungsrechts entspricht auch dem Zweck des SGB V als System der kollektiven Versorgung seiner Versicherten ua mit qualitativ hochwertigen, sicheren und wirksamen Arzneimitteln. Das allgemein geltende, dem Gesundheitsschutz dienende - hier allein maßgebliche - arzneimittelrechtliche Zulassungserfordernis des Gemeinschaftsrechts darf - wie dargelegt - durch eine vermeintlich "großzügige", im Interesse des einzelnen Versicherten erfolgende richterrechtliche Zuerkennung von Ansprüchen auf Versorgung mit einem bestimmten Arzneimittel nicht faktisch systematisch unterlaufen und umgangen werden.
- 23 dd) Der Wortlaut der Regelung des § 2 Abs 1a SGB V lässt die gebotene einschränkende Auslegung zu. Danach 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 Abs 1 S 3 abweichende Leistung beanspruchen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.
- 24 3. Mit ihrem (erst) im Revisionsverfahren vorgebrachten neuen Tatsachenvortrag ist die Klägerin ausgeschlossen. Der erkennende Senat ist grds an die tatsächlichen Feststellungen des Sozialgerichts gebunden (§ 163 SGG). Die Bindungswirkung der tatsächlichen Feststellungen des Tatsachengerichts kann nur durch zulässige und begründete Revisionsgründe beseitigt werden (§ 163 SGG). Daran fehlt es selbst dann, wenn die Klägerin mit ihrem Vortrag zum Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu progressionsfreien Intervallen und zur Gesamtüberlebenszeit konkludent eine Verfahrensrüge erheben wollte. Sie setzt sich schon nicht damit auseinander, wieso eine solche Rüge nicht nach § 161 Abs 4 SGG unzulässig wäre. Hiernach kann die Sprungrevision nicht auf Mängel des Verfahrens gestützt werden (*vgl hierzu zB BSG Urteil vom 2.7.2013 - B 1 KR 5/13 R - Juris RdNr 20*).
- 25 Selbst wenn man hiervon für generelle Tatsachen eine Ausnahme machen wollte (*vgl zu generellen Tatsachen zB BSGE 84, 90, 94 f = SozR 3-2500 § 18 Nr 4 S 16 f; BSG SozR 4-2500 § 18 Nr 5 RdNr 18; BSG SozR 4-2500 § 27 Nr 8 RdNr 31; BSGE 104, 95 = SozR 4-2500 § 139 Nr 4, RdNr 27; BSGE 122, 181 = SozR 4-2500 § 2 Nr 6, RdNr 13; Leitherer in Meyer-Ladewig/Keller/Leitherer/Schmidt, SGG, 12. Aufl 2017, § 163 RdNr 7; Zeihe/Hauck, SGG, Stand April 2018, § 163 Anm 4c*), müsste die Klägerin ihre Rüge fristgerecht erhoben haben. Der Vortrag der Klägerin erfolgte dagegen erst nach Ablauf der Revisionsbegründungsfrist (§ 164 Abs 2 S 1 SGG). Danach ist die Revision innerhalb von zwei Monaten nach Zustellung des Urteils oder des Beschlusses über die Zulassung der Revision zu begründen. Das SG-Urteil vom 25.10.2017 ist der Klägerin durch Empfangsbekanntnis am 1.11.2017 zugestellt worden. Auch wenn der erkennende Senat der Klägerin Wiedereinsetzung wegen Versäumung der Frist für die Beifügung der schriftlichen Zustimmung des Gegners zur Revisionsschrift gewährt hat (*Beschluss vom 23.3.2018*), erfolgte der Klägervortrag am 1.8.2018 deutlich nach Ablauf der Revisionsbegründungsfrist.

- 26 Der erkennende Senat weist ergänzend darauf hin, dass der neue Tatsachenvortrag der Klägerin auch in der Sache nicht zu einer anderen Entscheidung führen könnte. An der Sachlage, die der Entscheidung des erkennenden Senats vom 13.12.2016 (*BSGE 122, 181 = SozR 4-2500 § 2 Nr 6*) zugrunde gelegen hat, ist danach keine entscheidungserhebliche Änderung eingetreten. Die Klägerin trägt nicht vor, dass der Hersteller des Arzneimittels Avastin das Zulassungsverfahren vor der EMA zur Zeit der Behandlung des Versicherten etwa wegen neuerer, veröffentlichter Erkenntnisse in der Qualität von Phase III-Studien wieder aufgenommen hätte. Für einen solchen Fall wäre die Beendigung der Sperrwirkung einer Nicht-Weiter-Verfolgung des Zulassungsverfahrens durch den Hersteller wegen des ablehnenden Berichts des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel zu erwägen. Hierfür ist auch sonst nichts ersichtlich.
- 27 Unzutreffend ist der Vortrag der Klägerin, die EMA habe sich im bisherigen Zulassungsverfahren nicht mit der Zweitlinientherapie eines Glioblastoms durch Avastin befasst. Der erkennende Senat hat bereits in seinem Urteil vom 13.12.2016 (*BSGE 122, 181 = SozR 4-2500 § 2 Nr 6, RdNr 18*) darauf hingewiesen, dass der Ständige Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA bei Avastin für die Indikation des rezidivierenden Glioblastoms ein im Ergebnis ablehnendes Gutachten erstellte (*vgl hierzu den "Refusal Assessment Report for Avastin" der EMA vom 20.1.2010, abrufbar unter <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/avastin>*).
- 28 4. Die Kostenentscheidung folgt aus § 197a Abs 1 S 1 Teils 3 SGG iVm § 154 Abs 2 VwGO. Die Festsetzung des Streitwerts beruht auf § 197a Abs 1 S 1 Teils 1 SGG iVm § 63 Abs 2 S 1, § 52 Abs 1 und 3 S 1 sowie § 47 Abs 1 S 1, Abs 2 S 1 GKG.