

## L 12 KA 298/07

Land  
Freistaat Bayern  
Sozialgericht  
Bayerisches LSG  
Sachgebiet  
Vertragsarztangelegenheiten  
Abteilung  
12  
1. Instanz  
SG München (FSB)  
Aktenzeichen  
S 38 KA 551/05  
Datum  
06.12.2006  
2. Instanz  
Bayerisches LSG  
Aktenzeichen  
L 12 KA 298/07  
Datum  
25.05.2011  
3. Instanz  
-  
Aktenzeichen  
-  
Datum  
-

Kategorie  
Urteil  
Leitsätze

Ein Arzneikostenregress wegen wirtschaftlicher Verordnungsweise ist bei der inhalativen Verabreichung von Proleukin rechtmäßig, da die Voraussetzungen für einen "off-label-use" zu Lasten der GKV gemäß der Rechtsprechung des BVerfG und des BSG nicht vorliegen.

I. Auf die Berufung des Beklagten und der Beigeladenen zu 2) wird das Urteil des Sozialgerichts München vom 6. Dezember 2006 aufgehoben und die Klage abgewiesen.

II. Die Kosten des Verfahrens tragen die Kläger.

III. Die Revision wird nicht zugelassen.

Tatbestand:

Streitig ist ein Arzneikostenregress wegen unzulässiger Arzneimittelverordnungen (Proleukin) im Quartal 4/2001.

Die Kläger verordneten zulasten der AOK Bayern für den Patienten J. P., geboren 1921, Proleukin als Inhalations-Lösung. Nach der Aufstellung betragen die Kosten 44.120,20 EUR. Der Patient litt an einem Nierenzellkarzinom mit Metastasen in der Lunge.

Für das Quartal 4/2001 ging ein Prüfantrag vom 20.9.2002 namens der AOK Bayern beim zuständigen Prüfungsausschuss am 27.9.2002 ein bezüglich der inhalativen Anwendung von Proleukin. Zu diesem Prüfantrag gab der Kläger am 9.12.2002 eine Stellungnahme ab, in der er insbesondere auf die Entscheidung des Bundessozialgerichts vom 19.3.2002 zum off-label-use hinwies. Er legte entsprechende Veröffentlichungen der Universitätsklinik Hamburg vor, um zu belegen, dass die inhalative Anwendung von Proleukin Standardtherapie sei, ferner die entsprechende Leitlinie Nierenzellkarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft und die Expertenempfehlung Interleukin 2 vom Oktober 2001.

In der Sitzung am 23.6.2004 beschloss der Prüfungsausschuss einen Regress in Höhe von 44.120,20 EUR (Bescheid vom 7.10.2004). Gegen diese Entscheidung legten die Kläger Widerspruch ein. Sie übersandten eine Entscheidung der Kommission der Europäischen Gemeinschaften vom 30.6.2003 vor, mit dem Proleukin zur Inhalation als Arzneimittel für seltene Leiden (orphan drug) ausgewiesen wurde. In der Sitzung des Beklagten am 6.4.2005 wurde der Widerspruch der Ärzte bezüglich der inhalativen Anwendung von Proleukin zurückgewiesen und der Regress auf 42.623,38 EUR festgesetzt. An der Sitzung nahm als Vertreter der Krankenkassen der Mitarbeiter der AOK Bayern A. teil. Diese Entscheidung wurde im Bescheid vom 17.8.2005 umgesetzt. Die rechtliche Zulassung von Proleukin beschränke sich beim Nierenzellkarzinom auf die intravenöse Infusion und seit 24.9.2001 auf die subkutane Infusion. Nach [§ 29 Abs. 3](#) Arzneimittelgesetz (AMG) sei bei zugelassenen Arzneimitteln bei einer Änderung der Darreichungsform eine erneute Zulassung zu beantragen. Die inhalative Anwendung sei mit der intravenösen oder subkutanen nicht vergleichbar und deshalb von der Arzneimittelzulassung nicht umfasst. Bei den Verordnungen von Proleukin zur inhalativen Anwendung handle es sich um einen so genannten off-label-use. Die Voraussetzungen der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts lägen nicht vor. Zwar sei das Nierenzellkarzinom zweifelsfrei eine schwerwiegende, lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung. Jedoch stünden andere und zudem zugelassene Therapieformen zur Verfügung. Außerdem sei die Datenlage nicht so, dass eine begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg bestehe.

Gegen diesen Bescheid legten die Kläger am 15.9.2005 Klage zum Sozialgericht München (SG) ein. Zur Begründung führten sie im Schriftsatz vom 27.9.2006 aus, der AOK-Mitarbeiter A. hätte nicht am Verwaltungsverfahren beteiligt sein dürfen. Die Kläger wiesen ferner auf die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum off-label-use und die Entscheidung des Bundesverfassungsgerichts vom 6.12.2005 zu lebensbedrohenden Erkrankungen hin. Im Übrigen seien Modifikationen der Applikationsform zulassungsrechtlich irrelevant. Sie legten ein Urteil des Sozialgerichts Dresden sowie ein weiteres des Sozialgerichts Magdeburg vor, die jeweils den inhalativen Gebrauch von Proleukin bestätigt hatten, ferner ein Manual des Tumorzentrums München. Ebenfalls vorgelegt wurde eine gutachtliche Stellungnahme der Universität Hamburg, Professor Dr. H ... Der Beklagte übersandte einen Abschlussbericht der off-label-use-Expertengruppe vom Juli 2005, nach dem eine inhalative Anwendung von Proleukin derzeit nicht gerechtfertigt sei, sowie eine Kopie der Änderung der Richtlinien des Bundesausschusses vom 18.4.2006 zur Umsetzung des Abschlussberichts.

In der mündlichen Verhandlung am 28.9.2006 führte die Vertreterin der Beigeladenen zu 2 aus, dass das Arzneimittel Proleukin nicht in inhalativer Form vorliege und durch eine individuelle Apothekerrezeptur zubereitet werden müsse. Dies sei von der Zulassung nicht erfasst. Die Ergebnisse der Expertengruppe hätten ergeben, dass die inhalative Anwendung von Proleukin derzeit nicht zu empfehlen sei. Proleukin sei inhalativ zur Therapie des Nierenzellkarzinoms nicht verordnungsfähig.

Das SG gab der Klage mit Urteil vom 6.12.2006 statt. Im konkreten Fall hätten alternative Therapiemöglichkeiten wegen der bestehenden Kontraindikation der Standardtherapie beim Patienten nicht bestanden. Außerdem sei in zahlreichen Veröffentlichungen deutscher Universitätskliniken dargelegt, dass die inhalative Verabreichung von Proleukin wirksam sei. Da das metastasierende Nierenzellkarzinom eine relativ seltene Erkrankung sei, sei von einer niedrigen Evidenzstufe auszugehen. Mit einer umfangreichen wissenschaftlichen Befassung, insbesondere einer kontrollierten klinischen Prüfung, sei nicht zu rechnen. Im Übrigen habe das Bundesverfassungsgericht festgestellt, es genüge, dass es ernsthafte Hinweise auf eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auch nur auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf im Einzelfall gebe. Die Aussagen des gemeinsamen Bundesausschusses sowie der Expertengruppe könnten nicht berücksichtigt werden, da die Verordnung im Oktober 2001, also deutlich vor den Veröffentlichungen, erfolgte.

Gegen dieses Urteil legten der Beklagte und die Beigeladene zu 2 Berufung ein. Die Beigeladene zu 2 legte dar, dass nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ein off-label-use nur dann zugelassen werden könne, wenn zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen vorlägen, also eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie. Das SG sei unzutreffend davon ausgegangen, dass subjektive Einschätzungen des behandelnden Arztes beziehungsweise Hinweise, die sich aus der wissenschaftlichen Diskussion ergäben, ausreichten. Der Beklagte schloss sich diesen Ausführungen an. Ferner nahm er auf die rechtskräftige Entscheidung des Landessozialgerichts Hamburg vom 2.12.2009 Bezug, die einen Regress bei inhalativer Anwendung von Proleukin bestätigt hat.

Die Kläger trugen demgegenüber vor, dass entsprechende Studien bei seltenen Erkrankungen nicht möglich seien und wiesen erneut auf die Entscheidung des Bundesverfassungsgerichts vom 6.12.2005 sowie den Beschluss vom 30.6.2008 hin. Im Arzneimittelsektor genüge eine niedrigere Evidenzstufe. Ferner übersandten sie eine Entscheidung des Sozialgerichts Stuttgart vom 20.1.2010.

Der Beklagte sowie die Beigeladene zu 1 und 2 beantragen, das Urteil des Sozialgerichts München vom 6.12.2006 aufzuheben und die Klage abzuweisen.

Die Kläger beantragen, die Berufung zurückzuweisen.

Zur Ergänzung des Tatbestandes wird auf die beigezogenen Beklagtenakten und die Gerichtsakten beider Instanzen verwiesen.

Entscheidungsgründe:

Die zulässigen Berufungen des Beklagten und der Beigeladenen zu 2 sind begründet. Der Bescheid des Beklagten vom 17.8.2005 ist nicht zu beanstanden. Das Urteil des Sozialgerichts war damit aufzuheben und die Klage abzuweisen.

Streitgegenstand des Klage- und Berufungsverfahrens ist der Bescheid des Beklagten vom 17.8.2005. Dieser Bescheid ist rechtlich nicht zu beanstanden.

Die Befugnis der Gremien der Wirtschaftlichkeitsprüfung bei der Überprüfung der Ordnungsweise in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beschränkt sich nicht darauf, Arzneikostenregresse wegen unwirtschaftlicher Ordnungsweise z.B. bei Überschreiten von Durchschnittswerten festzusetzen. Vielmehr sind sie auch befugt, Regresse wegen unzulässiger Verordnung von Arzneimitteln zu verhängen. Die Ermächtigung für die Normierung einer entsprechenden Rechtsgrundlage findet sich in [§ 106 Abs. 2 Satz 4 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch \(SGB V\)](#). Danach können die Landesverbände der Krankenkassen und die Verbände der Ersatzkassen gemeinsam und einheitlich mit den Kassenärztlichen Vereinigungen über die in [§ 106 Abs. 2 Satz 1 SGB V](#) vorgesehenen Prüfungen (Auffälligkeitsprüfung, Zufälligkeitsprüfung) hinaus andere arztbezogene Prüfungsarten vereinbaren. Von dieser Kompetenz haben die Partner der Gesamtverträge in Bayern in der Prüfungsvereinbarung (PV) Gebrauch gemacht. In [§ 14 Abs. 1 und 2 PV](#) in der ab 1.1.2001 unverändert bis zum Zeitpunkt der Entscheidung des Beklagten geltenden Fassung ist festgelegt, dass auf Antrag der Beigeladenen zu 1), einer Krankenkasse, eines Landesverbandes oder der Verbände der Ersatzkassen der Prüfungsausschuss unter anderem auch prüft, ob der Vertragsarzt im Einzelfall mit seiner Ordnungsweise gegen das Wirtschaftlichkeits- oder Ordnungs-/Zulässigkeitsgebot verstoßen hat. Über Widersprüche gegen die Entscheidungen des Prüfungsausschusses entscheidet der Beschwerdeausschuss ([§ 106 Abs. 5 SGB V](#) i.V.m. [§ 7 Abs. 1 PV](#)).

Im Rahmen dieser Prüfungscompetenz haben der Prüfungsausschuss bzw. im Zuge des Widerspruchsverfahrens der beklagte Beschwerdeausschuss auf Antrag der zu 2) beigeladenen Krankenkasse geprüft, ob die inhalative Verordnung von Proleukin im Fall des

Patienten P. zu Lasten der Beigeladenen zu 2) zulässig war.

Dabei ist der Beklagte zu Recht zu dem Ergebnis gekommen, dass die inhalative Verordnung von Proleukin zu Lasten der GKV nicht zulässig war, weil das Medikament in dieser Darreichungsform arzneimittelrechtlich (bis heute) nicht zugelassen ist. In der GKV gilt der Grundsatz, dass nicht zugelassene Arzneimittel zu Lasten der Versicherung nicht verordnet werden dürfen (BSG, SozR 3-?2500 § 31 Nr.5 S.18; SozR 4-?2500 § 31 Nr.3 Rdnr.23).

Nach [§ 29 Abs. 3 Nr. 2 AMG](#) in der im vierten Quartal 2001 geltenden Fassung (vom 19. Oktober 1994 bzw. 3. März 1998) bedarf die Änderung der Darreichungsform, soweit es sich nicht um eine vergleichbare Darreichungsform i.S.v. [§ 29 Abs. 2a Nr. 3 AMG](#) handelt, einer neuen Zulassung. Letzteres wäre nur dann nicht der Fall, wenn die inhalative Verabreichung von Proleukin eine der intravenösen Darreichungsform vergleichbare Darreichungsform wäre. Dies ist aber nach der Stellungnahme des für die Zulassung zuständigen Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 30. Oktober 2002 im Parallelverfahren [L 12 KA 319/04](#) nicht der Fall. Nach dieser Stellungnahme wurde auch bis spätestens 30. Oktober 2002 ein entsprechender Zulassungsantrag nicht gestellt.

Die Verordnung von Proleukin in der hier streitgegenständlichen Form durch die Kläger wäre demnach allenfalls unter dem Gesichtspunkt des sog. "off-?label-?use" zu Lasten der GKV, hier der Beigeladenen zu 2) möglich. Nach dem grundlegenden Urteil des BSG vom 19. März 2002 (Az.: [B 1 KR 37/00 R](#)) muss es sich, damit die Behandlung mit einem nicht zugelassenen Medikament oder außerhalb der Zulassung oder in einer anderen als der zugelassenen Darreichungsform zu Lasten der GKV möglich ist, um

- eine schwerwiegende, lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung handeln,
- eine alternative Therapie (im Rahmen der Zulassung) darf nicht verfügbar sein und
- auf Grund der Datenlage muss die begründete Aussicht bestehen, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg kurativ oder palliativ erzielt werden kann.

Zum letzten der oben genannten Kriterien hat das Bundesverfassungsgericht in seinem Beschluss vom 6. Dezember 2005 ([1 BvR 347/98](#)), bei dem es allerdings um neue, nicht allgemein anerkannte Behandlungsmethoden (Bioresonanztherapie) ging, eine auf Indizien gestützte, nicht ganz fern liegende Aussicht auf Heilung oder wenigstens eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf vorausgesetzt und den Anwendungsbereich dieser Prinzipien mit Beschluss vom 30.6.2008 ([1 BvR 1665/07](#)) auf den zulassungsüberschreitenden off-label-use von Arzneimitteln ausgedehnt. Das BSG trug dem im Urteil vom 13.10.2010 ([B 6 KA 48/09 R](#)) für den Bereich des Arzneimittel-Regresses Rechnung, sofern durch den Einsatz des Medikaments eine Aussicht auf Heilung oder positive Einwirkung auf die Grunderkrankung bestehe (a.a.O. Rdn. 32).

Bei der Prüfung dieser Kriterien ist auf die Rechtslage zur Zeit der Behandlung abzustellen (vgl. BSG vom 4. April 2006, [B 1 KR 12/05](#), Rdnr.13).

Die vorgenannten Kriterien für die Kostentragung durch die GKV beim off-?label-?use von Medikamenten sind bei der Behandlung des Patienten P. nicht erfüllt.

Zwar handelte es sich bei dem Nierenzellkarzinom mit Lungenmetastasen, an dem der Versicherte P. erkrankt war, um eine schwerwiegende, lebensbedrohende Erkrankung.

Es fehlt aber an der als Zweites genannten Voraussetzung, dass eine alternative Therapie im Rahmen des Leistungsumfangs der GKV, also mit zugelassenen Medikamenten in der zugelassenen Verabreichungsform, nicht zur Verfügung gestanden hätte. Tatsächlich war gerade der Wirkstoff von Proleukin, Interleukin-?2, zur Behandlung von metastasierenden Nierenzellkarzinomen ausdrücklich arzneimittelrechtlich zugelassen und stand damit in der GKV zur Verfügung, allerdings im Wege der intravenösen und ab September 2001, also zum Behandlungszeitpunkt, auch der subkutanen Injektion. Wäre das Medikament nur in dieser Weise verabreicht worden, könnte es an der Zahlungspflicht der Beigeladenen zu 2) keinen Zweifel geben. Eine arzneimittelrechtliche Zulassung für die Form der inhalativen Verabreichung, wie sie hier streitig ist, bestand weder damals noch heute und wurde auch vom Hersteller des Medikaments nicht beantragt.

Von Klägerseite wird dagegen eingewandt, die zulässige intravenöse Verabreichung wäre mit schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet gewesen, die man habe vermeiden wollen. Dieses Argument überzeugt indessen nicht. Zum Verordnungszeitpunkt stand bereits die subkutane Therapie mit geringeren Nebenwirkungen aufgrund der neuen Zulassung für diese Darreichungsform zur Verfügung. Außerdem war zum damaligen Zeitpunkt auch Interferon-?Alpha-?2a (Roferon) für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen (vgl. Leitlinie AWMF Nierenzellkarzinom, Aktualisierung Oktober 2001; Abschlussbericht der Off-?Label-?Expertengruppe "Feststellungen zu inhalativem Interleukin-?2 bei metastasiertem Nierenzellkarzinom"; Stand Juli 2005 S. 4). Damit standen im streitgegenständlichen Zeitraum alternative Therapien (zum Teil mit demselben Wirkstoff!) zur Verfügung, so dass für die nicht zulassungsgemäße inhalative Anwendung von Proleukin keine Notwendigkeit bestand.

Die Kläger haben auch nicht hinreichend dokumentiert, dass diese Standardtherapien beim Patienten P. im Einzelfall zwingend durch eine nicht zugelassene, inhalative Applikation von Proleukin ersetzt werden mussten. In der Stellungnahme gegenüber dem Prüfungsausschuss 9.12.2002 legen sie dar, dass eine intravenöse Anwendung wegen Herzinsuffizienz, Rhythmusstörung und Schilddrüsenüberfunktion kontraindiziert gewesen und eine lokale Anwendung ("sc und inhalativ") zwingend sei. Nicht begründet wird, warum neben der im Vergleich zur intravenösen nebenwirkungsärmeren subkutanen Applikation auch die nicht zugelassene inhalative erforderlich war. Auch in der Stellungnahme im Berufungsverfahren vom 13.5.2011 erfolgt insoweit keinerlei Darlegung; es wird lediglich die Begründung gegenüber dem Prüfungsausschuss wiederholt. Die Widerspruchsbegründung vom 10.11.2004, die Klagebegründung vom 27.9.2006 (Bezugnahme auf Ausführungen im Verwaltungsverfahren) und der Berufungsschriftsatz vom 28.4.2011 nehmen auf die Möglichkeit alternativer Therapien nicht Bezug.

Bereits deshalb scheidet ein off-?label-?use zu Lasten der GKV aus. Etwas anderes ergibt sich insoweit auch nicht aus dem Beschluss des

Bundesverfassungsgerichts vom 6. Dezember 2005 (Az.: [1 BvR 347/98](#)), denn nach dieser Entscheidung kann die Behandlung mit einer neuen (noch nicht vom Bundesausschuss anerkannten) Behandlungsmethode nur dann nicht verweigert werden, wenn für die zu behandelnde Krankheit eine allgemein anerkannte dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung steht. Das war im vorliegenden Fall, wie oben dargelegt wurde, nicht so.

Aber auch das dritte Kriterium, das für die Kostentragungspflicht der GKV beim off-?label-?use kumulativ erfüllt sein muss, sieht der Senat vorliegend als nicht gegeben an. Danach müsste die Datenlage zur Zeit der Verordnung begründete Hinweise gegeben haben, dass mit dem betreffenden Präparat in der speziellen Darreichungsform eine nicht ganz fern liegende Aussicht auf Heilung oder eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht. Derartige Erkenntnisse lagen zur Zeit der Verordnung nicht vor (ausführlich zur Studienlage LSG Hamburg, Urteil vom 2.12.2009, [L 2 KA 58/06](#)). Vielmehr ist zwischenzeitlich die hochgradig fachkundig besetzte Off-?Label-?Expertengruppe in ihrem Abschlussbericht vom Juli 2005 nach Auswertung aller vorliegenden Quellen, insbesondere auch unter Einbeziehung der Arbeiten von H. und Mitarbeitern von der Universität H. zu dem Ergebnis gekommen, dass ein "off-?label-?Einsatz" von Interleukin-?2 in inhalativer Darreichung gerade nicht gerechtfertigt ist (vgl. S.31 des Abschlussberichtes).

Die inhalative Verordnung von Proleukin im Behandlungsfall P. im Quartal 4/2001 fiel nicht in die Leistungspflicht der GKV, sprich der Beigeladenen zu 2), so dass die Prüfinstanzen die dadurch entstandenen und von der Beigeladenen zu 2) getragenen Kosten zu Recht in Regress genommen haben.

Die Kostenentscheidung beruht auf [§ 197a SGG](#), [§ 154 VwGO](#).

Gründe für die Zulassung der Revision sieht der Senat nicht.

Rechtskraft

Aus

Login

FSB

Saved

2011-11-11