L 7 KA 79/12 KL

Land
Berlin-Brandenburg
Sozialgericht
LSG Berlin-Brandenburg
Sachgebiet
Vertragsarztangelegenheiten
Abteilung
7
1. Instanz
-
Aktenzeichen
-
Datum
-
2. Instanz
LSG Berlin-Brandenburg
Aktenzeichen
L 7 KA 79/12 KL
Datum
10.12.2014
3. Instanz
Bundessozialgericht
Aktenzeichen
-
Datum
-
Kategorie
Urteil
Leitsätze
1. Es entspricht den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ungeplanten nachträglichen Subgruppenanalysen keinen Beweiswert beizumessen; derartige Subgruppenanalysen sind – anders als a proiri im Studienkonzept festgelegte – lediglich zur Hypothesen-Generierung geeignet.
2. Der Verordnungsausschluss für Antidiarrhoika in Anlage III Nr. 12 der Arzneimittel-Richtlinie ist Teil einer Negativliste im Sinne von Art. 7 Nr. 1 der Transparenzrichtlinie. Die in Anlage III Nr. 12 der Arzneimittel-Richtlinie enthaltenen „Rückausnahmen“ stellen ihrerseits keine Positivliste im Sinne von Art. 6 der Transparenzrichtlinie dar, sondern grenzen nur den grundsätzlich geltenden Verordnungsausschluss ein.
Die Klage wird abgewiesen. Die Klägerin trägt die Kosten des Verfahrens. Die Revision wird zugelassen.

Tatbestand:

Die Beteiligten streiten über die Verordnungsfähigkeit von Lacteol® Kapseln und Lacteol® Pulver (im Folgenden: Lacteol®) für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

I. Die Klägerin ist ein pharmazeutisches Unternehmen mit Sitz in Frankreich und Herstellerin des apothekenpflichtigen und verschreibungsfrei erhältlichen Arzneimittels Lacteol®.

Bei Lacteol® handelt es sich um ein Antidiarrhoikum mikrobiellen Ursprungs. Als Wirkstoff enthält es gefriergetrocknete Milchsäurebakterien (Lyophilisat), inaktiviert in ihrem Kulturmedium, entsprechend 10 x 109 Lactobacillus fermentum und Lactobacillus delbrueckii. Das Anwendungsgebiet von Lacteol® Kapseln und Lacteol® Pulver ist laut der Fachinformationen (Stand 10/2011, Anlage K 1) wie folgt umschrieben:

"Symptomatische Behandlung von Durchfallerkrankungen, die nicht organischen Ursprungs sind, bei Erwachsenen, Kindern und Kleinkindern.

Hinweis: Kleinkinder (unter 2 Jahren): Anwendung in Verbindung mit einer Rehydratations-Therapie.

Kinder ab 2 Jahre: Die Behandlung ersetzt nicht eine notwendige Rehydratations-Therapie.

Das Ausmaß der Rehydratation und ihre Verabreichungsart (per os oder i.v.) müssen an die Schwere der Diarrhö, das Alter und die Verhältnisse des Patienten angepasst werden.

Bei akutem Durchfall mit hohem Fieber, sowie bei Säuglingen und Kindern, ist die Gabe von Lacteol&61666; Kapseln ohne ärztliche Untersuchung und Verordnung nicht angezeigt."

II. Als nicht verschreibungspflichtiges Arzneimittel ist Lacteol® grundsätzlich nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig (§ 34 Abs. 1 Satz 1 Sozialgesetzbuch / Fünftes Buch - SGB V). Dieser gesetzliche Ausschluss gilt indessen grundsätzlich nicht für versicherte Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und versicherte Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Entwicklungsstörungen (§ 34 Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Nach Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie in der seit 1. April 2009 geltenden Fassung (Beschluss des Beklagten vom 18.

Dezember 2008/22. Januar 2009) i.V.m. § 16 Abs. 1 bis 3 der Arzneimittel-Richtlinie sind von der Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung allerdings aufgrund von Wirtschaftlichkeitserwägungen vollständig ausgeschlossen

"12. Antidiarrhoika,

- ausgenommen Saccharomyzes boulardii nur bei Kleinkindern

- ausgenommen Elektrolytpräparate zur Rehydratation bei Kleinkindern und Kindern

- ausgenommen Motilitätshemmer bei Kolektomie in der postoperativen Phase"

Zur Begründung hierfür führte der Beklagte an, bei Durchfallerkrankungen handele es sich in der Regel um selbstlimitierende Erkrankungen, die durch diätetische Maßnahmen behandelbar seien. Bei Erwachsenen sei daher bei selbstlimitierender akuter Diarrhoe Flüssigkeitsaufnahme ausreichend und zweckmäßig. Bei Kindern sei orale Rehydratationstherapie Standard.

Diesem Verordnungsausschluss für Antidiarrhoika unterfällt auch Lacteol®.

In der Folgezeit unterzog der Beklagte die Verordnungseinschränkung für Antidiarrhoika einer Überprüfung, leitete ein neues Stellungnahmeverfahren ein (Beschluss vom 12. Januar 2010) und fasste am 21. Oktober 2010 den Beschluss, den Verordnungsausschluss für Antidiarrhoika in Anlage III Nr. 12 der Arzneimittel-Richtlinie (nur) um folgenden Spiegelstrich zu ergänzen:

- "ausgenommen Escherichia coli Stamm Nissle 1917 (mind. 108 vermehrungsfähige Zellen/Dosiseinheit) bei Säuglingen und Kleinkindern zusätzlich zu Rehydratationsmaßnahmen"

Mit Schreiben vom 4. Januar 2011 teilte das Bundesministerium für Gesundheit dem Beklagten mit, die den Beschluss vom 21. Oktober 2010 tragende Erwägung, für Lactobacillus-haltige Arzneimittel sei der Nutzen zur Therapie nicht nachgewiesen, sei nicht ausreichend, weil das Arzneimittel für entsprechende Anwendungen zugelassen sei. Der Beklagte möge prüfen, ob eine Unterlegenheit Lactobacillus-haltiger Arzneimittel gegenüber anderen Arzneimitteln im gleichen Anwendungsgebiet belegt sei. Nachdem der Beklagte sich mit Schreiben vom 3. Februar 2011 hierzu weiter geäußert hatte, erklärte das Bundesministerium für Gesundheit mit Schreiben vom 14. Februar 2011, den Beschluss vom 21. Oktober 2010 nicht zu beanstanden.

Nach dem Beschluss des Beklagten vom 21. Oktober 2010 kam es bislang zu keinen weiteren inhaltlichen Änderungen von Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie, die gegenwärtig folgenden Wortlaut hat, aus dem sich nach wie vor der Verordnungsausschluss für Arzneimittel wie Lacteol® ergibt:

"12. Antidiarrhoika,

a) ausgenommen Elektrolytpräparate zur Rehydratation bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr

b) ausgenommen Escherichia coli Stamm Nissle 1917 (mind. 108 vermehrungsfähige Zellen/Dosiseinheit) bei Säuglingen und Kleinkindern zusätzlich zu Rehydratationsmaßnahmen

c) ausgenommen Saccharomyzes boulardii nur bei Kleinkindern und Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr zusätzlich zu Rehydratationsmaßnahmen

d) ausgenommen Motilitätshemmer

aa) nach kolorektalen Resektionen in der post-operativen Adaptationsphase,

bb) bei schweren und länger andauernden Diarrhöen, auch wenn diese therapie-induziert sind, sofern eine kausale oder spezifische Therapie nicht ausreichend ist."

III. Die Rechtsvorgängerin der Klägerin – Axcan Pharma S.A. – hatte bereits mit Schreiben vom 16. Januar 2009 und 28. April 2009 beim Beklagten beantragt, die Ausnahmeliste in Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie um Präparate mit dem Wirkstoff Lactobacillus - wie Lacteol® - zu erweitern. Die therapeutische Wirksamkeit von Lacteol® bei Kindern sei durch Studien belegt. Während Lacteol® nebenwirkungsfrei sei, bestehe etwa bei dem in der Ausnahmeliste enthaltenen Saccharomyzes boulardii (Perenterol®) eine Fülle von Nebenwirkungen. In der Leitlinie der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) für die akute infektiöse Gastroenteritis seien Laktobazillen im Allgemeinen empfohlen.

Mit Schreiben vom 1. Februar 2010 wies der Beklagte die Rechtsvorgängerin der Klägerin auf die zwischenzeitliche Einleitung des Stellungnahmeverfahrens aufgrund des Beschlusses vom 12. Januar 2010 hin. Hierauf nahm die Rechtsvorgängerin der Klägerin mit Schreiben vom 19. März 2010 Stellung und machte weitere Ausführungen zum therapeutischen Nutzen des Wirkstoffs Lactobacillus fermentum und delbrueckii, der verordnungsfähig für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr bleiben müsse.

Dem Antrag der Rechtsvorgängerin der Klägerin kam der Beklagte bei Neufassung von Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie durch den Beschluss vom 21. Oktober 2010 nicht nach. Zur Begründung heißt es in den tragenden Gründen des Beschlusses im Wesentlichen, der therapeutische Nutzen von Arzneimitteln mit Lactobacillus fermentum und delbrueckii zur Behandlung von Diarrhöen bei Kindern könne nicht als nachgewiesen angesehen werden. So zeige etwa die einzige methodisch adäquate Studie von Salazar-Lindo E. et al. (2007) keinen signifikanten Unterschied bezüglich des primären Zielkriteriums "Dauer der Diarrhoe". Aus der Leitlinie Gastroenteritis der GPGE ließen sich (auch) für Lactobacillus fermentum und delbrueckii keine zusätzlichen Informationen ableiten.

Einen den Antrag der Rechtsvorgängerin der Klägerin vom 16. Januar 2009 und 28. April 2009 ablehnenden Bescheid erließ die Beklagte in diesem Zusammenhang nicht.

Am 24. November 2010 legte die Rechtsvorgängerin der Klägerin gegen den Beschluss des Beklagten vom 21. Oktober 2010 Widerspruch ein.

Hierauf entgegnete der Beklagte mit Schreiben vom 24. Januar 2011, der Widerspruch sei nicht statthaft, so dass er auch nicht beschieden werde. Der Beschluss vom 21. Oktober 2010 stelle Normsetzung dar, die nicht mit einem Widerspruch angreifbar sei.

IV. Mit der bereits am 22. November 2010 erhobenen Klage verfolgt die Klägerin ihr Ziel weiter, die Verordnungsfähigkeit von Lacteol® für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zu erreichen, indem in die Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie als weiterer Ausnahmewirkstoff gefriergetrocknete Milchsäurebakterien (Lyophilisat), inaktiviert in ihrem Kulturmedium, entsprechend 10 x 109 Lactobacillus fermentum und Lactobacillus delbrueckii, aufgenommen werden.

Zur Begründung hat die Klägerin im Wesentlichen vorgebracht:

Der therapeutische Nutzen des Wirkstoffs Lactobacillus fermentum und delbrueckii sei durch Studien belegt, weshalb er vom Verordnungsausschluss auszunehmen sei. Es sei rechtswidrig, dass der Beklagte mit dem Beschluss vom 21. Oktober 2010 lediglich Escherichia coli Stamm Nissle 1917 (Mutaflor®) als weitere Rückausnahme in Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen habe. Das wissenschaftliche Erkenntnismaterial sei einseitig zu Gunsten letzteren Wirkstoffs ausgewertet worden. Insbesondere habe der Beklagte die Studie von Salazar-Lindo E. et al., 2007, zu Lasten der Klägerin fehlinterpretiert. Die zugunsten von Escherichia coli Stamm Nissle 1917 herangezogenen Studien von Henker et al., 2007 und 2008, seien demgegenüber methodisch fragwürdig. Auch in weiterführender wissenschaftlicher Literatur werde der Nutzen von Lacteol® hervorgehoben und der Einsatz von Probiotika zur Therapie der infektiösen Gastroenteritis empfohlen. Soweit der Beklagte anführe, die Studien zugunsten von Lactobacillus fermentum und delbrueckii seien in Ecuador, Frankreich, Thailand und Peru durchgeführt worden, weshalb es an der "Übertragbarkeit des Settings" fehle, sei diese Schlussfolgerung unzutreffend. Jedenfalls sei das dortige Setting nicht "schlechter" als jenes, das den Henker-Studien zugrunde liege (Russland und Ukraine). Anders als Mutaflor® verfüge Lacteol® zudem über ein ausgezeichnetes Nebenwirkungsprofil. Lacteol® sei auch leichter lagerbar, denn es enthalte einen gefriergetrockneten Keim, während Muta¬flor® einen lebenden Keim aufweise und daher der Lagerung in einer Kühlkette bedürfe. Schließlich liege der Apothekenabgabepreis für Lacteol® bei nur etwa einem Viertel der Kosten für Mutaflor®. Ob ein Arzneimittel wie Lacteol® einen wissenschaftlich belegten Nutzen aufweise, der seine Erstattungsfähigkeit zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung gebiete, möge ebenso durch ein Sachverständigengutachten geklärt werden wie die Frage, ob der Evidenzlevel für Lacteol® mindestens demjenigen von Mutaflor® entspreche.

Weiter verletze das vom Beklagten gewählte Verfahren Art. 6 Nr. 2 der Transparenz-Richtlinie, denn bei den Rückausnahmen vom Verordnungsausschluss in Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie handele es sich um eine Positivliste. Daher hätte der Beklagte durch einen mit einer Rechtsmittelbelehrung versehenen und begründeten Bescheid entscheiden müssen; die Nichterteilung eines solchen Bescheides sei gemeinschaftsrechtswidrig. Denn Art. 6 der Transparenz-Richtlinie gelte für jede mitgliedsstaatliche Regelung, nach der die Erstattung der Kosten für ein Arzneimittel durch die staatliche Krankenversicherung von der Aufnahme in eine Liste abhänge; für die Anwendung von Art. 6 der Transparenz-Richtlinie reiche es aus, wenn eine fehlende Listenposition eine geringere Erstattungsfähigkeit zur Folge habe. Sofern der Senat Zweifel habe an der Auslegung von Art. 6 der Transparenz-Richtlinie, solle er umgehend den Europäischen Gerichtshof um eine Vorabentscheidung ersuchen.

Die Klägerin beantragt,

festzustellen, dass der Beklagte verpflichtet ist, die Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie in Nr. 12 (Antidiarrhoika) nach dem ersten Spiegelstrich um den Spiegelstrich

"- ausgenommen gefriergetrocknete Milchsäurebakterien (Lyophilisat), inaktiviert in ihrem Kulturmedium, entsprechend 10 x 109 Lactobacillus: Lactobacillus fermentum und Lactobacillus delbrueckii, bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr"

zu ergänzen,

hilfsweise,

festzustellen, dass der Ausschlusstatbestand in Nr. 12 der Anlage III zur Arzneimittel-Richtlinie des Beklagten in der seit 1. April 2009 geltenden Fassung rechtswidrig und damit nichtig ist,

weiter hilfsweise

festzustellen, dass der Beklagte verpflichtet ist, über den Antrag der Klägerin vom 16. Januar 2009 und 28. April 2009 unter Beachtung der Rechtsauffassung des Senats zu entscheiden und der Klägerin hierüber einen mit einer Begründung sowie einer Rechtsbehelfsbelehrung versehenen Bescheid zu erteilen.

Der Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen.

Der Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Antidiarrhoika nach § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbs. 3 SGB V (i.d.F. des GKV-WSG vom 26. März 2007) i.V.m. Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie sei rechtlich formell und materiell beanstandungsfrei. Ausgenommen vom Verordnungsausschluss seien nur die dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende orale Rehydratation

für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr sowie zusätzlich Therapien zur Behandlung der Diarrhoe, soweit die Verkürzung der Diarrhoedauer ein durch Studien belegtes klinisch relevantes Ausmaß erreiche. Mit Erlass des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) vom 22. Dezember 2010 und der Neufassung von § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V habe sich nichts an der Rechtmäßigkeit des Verordnungsausschlusses geändert; relevant sei die Neuregelung mit der nunmehr geltenden Umkehr der Beweislast nur für ab dem 1. Januar 2011 vorgenommene Verordnungsausschlüsse. Im Allgemeinen würden Antidiarrhoika den Anforderungen des Wirtschaftlichkeitsgebots nicht gerecht, weil die Zweckmäßigkeit der regelhaften Intervention bei der Behandlung der Diarrhoe mit Antidiarrhoika als nicht gesichert angesehen werden könne.

Unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Verkürzung der Diarrhoedauer erwiesen sich Arzneimittel mit dem Wirkstoff Lactobacillus fermentum und delbrueckii als therapierelevant unterlegen gegenüber anderen Therapieoptionen wie etwa Arzneimittel mit dem Wirkstoff Escheria coli Stamm Nissle 1917. Für letzteres könne der therapeutische Nutzen in Würdigung der wissenschaftlichen Literatur mit einer Verkürzung der Diarrhoe um mehr als 24 Stunden als nachgewiesen gelten. Demgegenüber habe der Nutzen von Arzneimitteln mit Lactobacillus fermentum und delbrueckii in Würdigung der vorhandenen Studien als nicht nachgewiesen angesehen werden können. Die Begründung des Beschlusses vom 21. Oktober 2010 weise dies plausibel nach, indem auf Inhalt und methodische Mängel sämtlicher Studien eingegangen werde. Soweit auf Grundlage der als relevant anzusehenden Studien teilweise eine statistisch signifikante Verkürzung der Diarrhoedauer von 13,6 Stunden abgeleitet werden könne, erweise sich dies als klinisch nicht relevant.

Auch europa- und verfahrensrechtlich sei der Beschluss vom 21. Oktober 2010 nicht zu beanstanden. Den Erfordernissen der Transparenz-Richtlinie (Art. 7 Nr. 1) sei man mit dem Stellungnahmeverfahren, der Beschlussfassung einschließlich ausführlicher Begründung und der amtlichen Bekanntmachung gerecht geworden. Mit der Aktualisierung eines Ausnahmetatbestandes zu einem Verordnungsausschluss seien gesetzgeberische Kompetenzen und Pflichten wahrgenommen worden, weshalb nicht in Bescheidform mit Rechtsbehelfsbelehrung habe gehandelt werden müssen. Im Gegensatz zur Auffassung der Klägerin falle der Sachverhalt nicht unter Nr. 6, sondern unter Nr. 7 der Transparenz-Richtlinie, denn bei der Anlage III zur Arzneimittel-Richtlinie handele es sich um eine "Negativliste", die über Verordnungsausschlüsse entscheide. Aber auch Art. 7 Nr. 3 der Transparenz-Richtlinie sei nicht einschlägig. Denn vom staatlichen Krankenversicherungssystem werde mit Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie nicht ein konkretes Arzneimittel ausgeschlossen; die Regelung richte sich vielmehr an eine unbestimmte Vielzahl von Adressaten aus dem Kreis der Versicherten, Krankenkassen und Leistungserbringer.

Abschließend hat der Beklagte mitgeteilt, dass durch Beschluss vom 11. November 2014 ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung von Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie eingeleitet worden sei. Beabsichtigt sei die Einfügung einer weiteren Rückausnahme für Lactobacillus rhamnosus GG. Durch Vorlage einer neueren klinische Studie habe der pharmazeutische Hersteller eine statistisch signifikante Verkürzung der Dauer der Diarrhoe um 1,22 Tage belegt.

Wegen des Sachverhalts und des Vorbringens der Beteiligten wird im Übrigen auf den Inhalt der Gerichtsakte und der vom Beklagten erstellten Normsetzungsdokumentation Bezug genommen, der, soweit wesentlich, Gegenstand der Erörterung in der mündlichen Verhandlung und der Entscheidungsfindung war.

Entscheidungsgründe:

Die Klage hat weder mit dem Haupt- noch mit den Hilfsanträgen Erfolg.

A. Für die Klage ist das Landessozialgericht Berlin-Brandenburg erstinstanzlich zuständig, § 29 Abs. 4 Nr. 3 Sozialgerichtsgesetz (SGG), denn die Klägerin wendet sich gegen eine Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses in Zusammenhang mit der Regelung von Ausnahmetatbeständen in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie.

Der Senat behandelt die Streitsache als eine Angelegenheit des Vertragsarztrechts im Sinne der §§ 10 Abs. 2 Nr. 1, 31 Abs. 2 SGG (siehe auch Abschnitt B II 1 a [2] des "zusammenfassenden Standpunktes des 1., 3. und 6 Senats des Bundessozialgerichts zu § 10 Abs. 2 SGG").

B. Die Klage ist mit dem Hauptantrag als (Norm-)Feststellungsklage statthaft. Die unmittelbare (von der Klägerin ursprünglich verfolgte) Aufhebung eines Teils der Arzneimittel-Richtlinie bzw. die Verurteilung des Beklagten zu ihrer Ergänzung kann im Klagewege nicht verfolgt werden. Allein die Feststellungsklage im Sinne von § 55 Abs. 1 Nr. 1 SGG wird dem Umstand gerecht, dass die Klägerin mit der Ergänzung von Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie auf einen Akt der Normsetzung zielt, denn bei den Regelungen der Arzneimittel-Richtlinie gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, Satz 2 Nr. 6 (SGB V) und ihrer Anlagen handelt es sich um verbindliche untergesetzliche Normen (vgl. § 91 Abs. 6 SGB V; st. Rspr., siehe nur Bundessozialgericht, Urteil vom 20. März 1996, 6 RKa 62/94, zitiert nach juris, dort Rdnr. 20; Urteil vom 3. Juli 2012, B 1 KR 23/11 R [Gepan Instill], zitiert nach juris, dort Rdnr. 26; Urteil vom 14. Mai 2014, B 6 KA 21/13 R, zitiert nach juris, dort Rdnr. 20 [Buscopan]). Mit der fachgerichtlichen Feststellungsklage kann nicht nur die Unwirksamkeit einer untergesetzlichen Rechtsnorm, sondern auch deren fehlerhafte Auslegung oder Anwendung sowie – hierauf zielt die vorliegende Klage mit ihrem Hauptantrag – ein Anspruch auf deren Änderung oder Ergänzung geltend gemacht werden (vgl. Bundessozialgericht, Urteil vom 14. Dezember 2011, B 6 KA 29/10 R [Monapax], zitiert nach juris, dort Rdnr. 24; Urteil vom 14. Mai 2014, a.a.O.). Diese Sichtweise geht zurück auf die Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts, das die Notwendigkeit einer (der Inanspruchnahme des Bundesverfassungsgerichts vorgeschalteten) fachgerichtlichen Feststellungsklage gegen untergesetzliche Normen aus dem Gebot der Gewährleistung effektiven Rechtsschutzes gemäß Art. 19 Abs. 4 GG ableitet (Beschluss vom 17. Januar 2006, 1 BvR 541/02, 1 BvR 542/02, zitiert nach juris, dort Rdnr. 41 ff.). Zutreffend hat die Klägerin ihr Hauptbegehren daher darauf gerichtet festzustellen, dass der Beklagte verpflichtet ist, die gewünschte Regelung, die zur Verordnungsfähigkeit des von der Klägerin hergestellten Arzneimittels führen würde, in Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie gemäß § 34 Abs. 1 Satz 2 i.V.m. § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V aufzunehmen.

Der Hauptantrag ist auch im Übrigen zulässig. Die Klägerin ist klagebefugt, § 54 Abs. 2 SGG, und verfügt über ein berechtigtes Interesse an der begehrten Feststellung, § 55 Abs. 1, 2. Halbs. SGG, denn es ist nicht schlechthin ausgeschlossen, dass die unterlassene Normergänzung rechtswidrig ist bzw. dass die gesetzlichen Voraussetzungen für eine Erweiterung der "Rückausnahmeliste" in Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie erfüllt sind. Der derzeit geltende Leistungsausschluss nach § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbs. 3 SGB V i.V.m. Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie berührt die Klägerin in ihrem Grundrecht auf freie Berufsausübung aus Art. 12 Abs. 1 GG sowie in ihrem Recht

auf Gleichbehandlung aus Art. 3 Abs. 1 GG (vgl. Urteil des Senats vom 19. Dezember 2012, L 7 KA 74/09 KL, zitiert nach juris, dort Rdnr. 32 [Photosoletherapie]; bestätigend: Bundessozialgericht, Urteil vom 14. Mai 2014, B 6 KA 28/13 R, zitiert nach juris, dort Rdnr. 27 bis 33; s.a. Beck in jurisPK SGB V, Rdnr. 41 zu § 34).

C. Die Klage ist jedoch mit dem Hauptantrag unbegründet.

Die Klägerin hat keinen Anspruch auf die Feststellung, dass der Beklagte verpflichtet ist, die Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie in Nr. 12 (Antidiarrhoika) nach dem ersten Spiegelstrich um den Spiegelstrich

"- ausgenommen gefriergetrocknete Milchsäurebakterien (Lyophilisat), inaktiviert in ihrem Kulturmedium, entsprechend 10 x 109 Lactobacillus: Lactobacillus fermentum und Lactobacillus delbrueckii, bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr"

zu ergänzen.

I.1. Rechtsgrundlage für den seit dem 1. April 2009 geltenden Verordnungsausschluss für Antidiarrhoika durch Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie ist § 92 Abs. 1 Satz 1, Halbs. 1 und 3 SGB V in der bis zum 31. Dezember 2010 geltenden Fassung, der lautete:

(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewährung für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten; ( ) er kann dabei die Erbringung und Verordnung von Leistungen einschließlich Arzneimitteln oder Maßnahmen einschränken oder ausschließen, wenn nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

2. Ohne maßgebliche Auswirkungen bleiben insoweit die Änderungen, die § 92 Abs. 1 SGB V durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) vom 22. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2262) mit Wirkung vom 1. Januar 2011 erfahren hat (vgl. hierzu und zum Folgenden: Urteil des Senats vom 15. Mai 2013, L 7 KA 113,10 KL, zitiert nach juris, dort Rdnr. 34 ff. [Otobacid]). § 92 Abs. 1 Satz 1, Halbs. 1 und 4 SGB V lautet nunmehr:

(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewährung für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten; ( ) er kann die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Der vom AMNOG gewählte Wortlaut § 92 Abs. 1 SGB V knüpft einen Verordnungsausschluss für Arzneimittel damit an teilweise strengere Voraussetzungen. Während der Verordnungsausschluss nach beiden Fassungen des Gesetzes erfolgen darf, "wenn eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist", ist der Aspekt der Unzweckmäßigkeit des Arzneimittels unterschiedlich geregelt. Nach § 92 Abs. 1 Satz 1, Halbs. 3 SGB V a.F. durfte ein Verordnungsausschluss auch erfolgen, "wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig ( ) ist". Der vom AMNOG gewählte Wortlaut erfordert dagegen, dass "die Unzweckmäßigkeit erwiesen ( ) ist". Hierin liegt ein Unterschied und eine Verschärfung zu Lasten des Beklagten. Bei Verordnungsausschlüssen auf der Grundlage des § 92 Abs. 1 SGB V n.F. kehrt sich die Beweislast nämlich um: Nicht schon der mangelnde Nachweis der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit, sondern erst der Beweis der Unzweckmäßigkeit oder Unwirtschaftlichkeit durch den Beklagten erlauben es ihm, neue Ausschlüsse von Arzneimittelverordnungen zu regeln (vgl. Hauck, GesR 2011, S. 70 f.).

Die Umformulierung beruht auf einer Beschlussempfehlung des Ausschusses für Gesundheit (BT-Drs. 17/3698, S. 19) auf der Grundlage folgender Erwägungen (a.a.O., S. 52):

Der Gemeinsame Bundesausschuss kann die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nur dann ausschließen, wenn deren Unzweckmäßigkeit erwiesen ist, oder wenn es wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeiten gibt. Ein Verordnungsausschluss wegen fehlenden Nutzennachweises ist ausgeschlossen, weil bei Arzneimitteln – im Unterschied zu anderen medizinischen Methoden oder Produkten – die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bereits bei der arzneimittelrechtlichen Zulassung von den zuständigen Zulassungsbehörden geprüft werden. Diese Kriterien darf der Gemeinsame Bundesausschuss unter dem Aspekt des medizinischen Nutzens eines Arzneimittels nicht abweichend von der Beurteilung der Zulassungsbehörde bewerten. Im Unterschied zu anderen medizinischen Methoden oder Produkten stellt bei Arzneimitteln die arzneimittelrechtliche Zulassung sicher, dass Arzneimittel grundsätzlich für die Behandlung der zugelassenen Indikationen geeignet sind. Der Gemeinsame Bundesausschuss kann darüber hinaus den Zusatznutzen gegenüber Therapiealternativen bewerten. Dieser Aspekt wird bei der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht geprüft. Lässt sich nicht nachweisen, dass ein Arzneimittel einen Zusatznutzen hat, es jedoch höhere Kosten verursacht, kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Verordnungsfähigkeit einschränken oder ausschließen. Das gilt auch, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss nachweisen kann, dass ein Arzneimittel unzweckmäßig ist. Der Nachweis der Unzweckmäßigkeit muss dabei mit hoher Sicherheit erbracht sein. Für den Nachweis gelten die in § 35 Absatz 1b Satz 4 und 5 genannten Anforderungen entsprechend. Bei unsicherer Datenlage ist ein Verordnungsausschluss nicht verhältnismäßig. In diesem Fall kann der Gemeinsame Bundesausschuss einen Therapiehinweis nach Absatz 2 beschließen. (Unterstreichung hier)

In diesem Zusammenhang ist dem Beklagten das Recht eingeräumt, den Beweis der Unzweckmäßigkeit oder der Unwirtschaftlichkeit eines Arzneimittels zu führen, indem er dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Aufträge zur Bewertung des Nutzens und der Kosten des Arzneimittels nach § 139b SGB V erteilt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 10 SGB V n.F. beschließt der Beklagte Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse für Arzneimittel gesondert in Richtlinien außerhalb von Therapiehinweisen; zwischen Verordnungseinschränkungen und –ausschlüssen einerseits und Therapiehinweisen andererseits ist also streng zu unterscheiden. Zudem darf der Beklagte nach § 92 Abs. 2 Satz 11 SGB V n.F. Verordnungseinschränkungen und -aus¬schlüs¬se nur vornehmen, wenn die Wirtschaftlichkeit nicht durch einen Festbetrag nach § 35 SGB V oder durch die Vereinbarung eines Erstattungsbetrages nach § 130b SGB V

hergestellt werden kann. § 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V n.F. schließlich regelt ausdrücklich, dass Verordnungseinschränkungen oder -ausschlüsse eines Arzneimittels wegen Unzweckmäßigkeit nach § 92 Abs. 1 Satz 1 den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels nicht widersprechen dürfen.

3. Bei alledem gilt allerdings grundsätzlich, dass bislang auf Grundlage des § 92 Abs. 1 SGB V a.F. geregelte rechtmäßige Verordnungsausschlüsse von Arzneimitteln durch den Beklagten auch nach Inkrafttreten des AMNOG bestehen bleiben (vgl. Hauck, a.a.O., S. 70). Die Änderung oder der Wegfall der Ermächtigungsgrundlage einer untergesetzlichen Norm berührten nämlich nicht per se deren Rechtswirksamkeit (vgl. Bundessozialgericht, Urteil vom 1. März 2011, B 1 KR 10/10 R, zitiert nach juris, dort Rdnr. 58 [Sortis], unter Hinweis auf die Rechtsprechung des Bundesverwaltungs- und des Bundesverfassungsgerichts); so werden auch die Detailregelungen der Arzneimittel-Richtlinien nicht durch jede Korrektur des Gesetzgebers am Wortlaut der Ermächtigungsnorm gegen¬standslos. Dies widerspräche dem Grundsatz der Normenkontinuität. Damit bleibt es auch nach Inkrafttreten des AMNOG zum 1. Januar 2011 dabei, dass als Rechtsgrundlage für Nr. 12 der Anlage III der AM-RL weiter § 92 Abs. 1 SGB V in der bis zum 31. Dezember 2010 geltenden Fassung zugrunde zu legen ist, zumal am grundsätzlich bestehenden Verordnungsausschluss für Antidiarrhoika nach Inkrafttreten des AMNOG keine Änderung eingetreten ist.

4. An § 92 SGB V in der Fassung des AMNOG müsste sich der Verordnungsausschluss nur messen lassen, wenn der Beklagte den Verordnungsausschluss nach Inkrafttreten des AMNOG verschärft hätte, indem die Ausnahmebestimmungen – anders als hier – enger gefasst worden wären. Dass die Einführung neuer Verordnungsausschlüsse nach dem 1. Januar 2011 den Regelungen des AMNOG standhalten muss, versteht sich von selbst; ein solcher Fall liegt hier aber nicht vor.

II. Der Verordnungsausschluss für Antidiarrhoika in Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie an sich ist rechtmäßig (unten 1.). Einen Anspruch auf Erweiterung der Ausnahmetatbestände um Lactobacillus fermentum und Lactobacillus delbrueckii hat die Klägerin nicht (unten 2.).

1. Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie in den seit dem 1. April 2009 geltenden Fassungen ist mit § 92 Abs. 1 Satz 1, Halbs. 1 und 3 SGB V a.F. vereinbar. Die gesetzlichen Voraussetzungen für einen Verordnungsausschluss für Antidiarrhoika liegen vor. Insoweit hat der Beklagte in den tragenden Gründen seines Beschlusses vom 18. Dezember 2008 schlüssig und unter Bezugnahme auf medizinwissenschaftliche Literatur u.a. ausgeführt, die meisten Durchfallepisoden seien mild und selbstlimitierend und rechtfertigten weder die Kosten noch die möglichen Komplikationen diagnostischer und pharmakologischer Interventionen. Flüssigkeits- und Elektrolytersatz nähmen eine zentrale Rolle bei der Behandlung aller Formen akuter Diarrhoe ein. Bei Kindern und Kleinkindern entspreche die Gabe von Elektrolytpräparaten zur Rehydration dem allgemein anerkannten Stand, bei Erwachsenen reiche die Gabe von Flüssigkeit aus. All dies wird im Grundsatz auch von der Klägerin nicht bestritten, die letztlich nur auf Erweiterung der Ausnahmetatbestände aus ist (dazu unten 2.). Auch die Leitlinie "Akuter Durchfall" der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM, Stand 09/2013) betont, dass bei der Therapie die Vermeidung eines Flüssigkeits- und Elekrolytdefizits im Vordergrund stehe. Der Senat hat danach keine Zweifel an der Tragfähigkeit des Verordnungsausschlusses für Antidiarrhoika, denn nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse sind therapeutischer Nutzen, Zweckmäßigkeit bzw. Wirtschaftlichkeit von Antidiarrhoika grundsätzlich nicht nachgewiesen; sollte für einzelne Wirkstoffgruppen etwas anderes gelten, hat der Beklagte dem mit der Formulierung von Ausnahmetatbeständen zum Verordnungsausschluss Rechnung zu tragen.

2. Dass die Ausnahme vom Verordnungsausschluss nicht auch Lactobacillus fermentum und Lactobacillus delbrueckii umfasst, ist rechtlich nicht zu beanstanden; die Klägerin hat daher keinen Anspruch auf die begehrte Erweiterung der Ausnahmetatbestände in Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie.

Der Beklagte hat formell und materiell rechtsfehlerfrei entschieden, dass der therapeutische Nutzen von Lactobacillus fermentum und Lactobacillus delbrueckii bzw. die Zweckmäßigkeit dieses Wirk¬stoffs nicht nachgewiesen sind.

a) Die an den Regelungen des SGB V orientierte Frage nach Nutzen und Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels steht dabei eigenständig neben der arzneimittelrechtlichen Zulassung eines Arzneimittels, denn von letzterer darf nicht automatisch auf seine Zweckmäßigkeit im krankenversicherungsrechtlichen Sinne geschlossen werden. Eine rechtsgebietsübergreifende Bindung in dem Sinne, dass all dasjenige, was arzneimittelrechtlich zulässig ist, zwingend auch zur krankenversicherungsrechtlichen Leistungspflicht der Krankenkassen führen müsste, ist gesetzlich nämlich nicht angeordnet worden (so ausdrücklich Bundessozialgericht, Urteil vom 27. September 2005, B 1 KR 6/04 R, zitiert nach juris, dort Rdnr. 22). Das Krankenversicherungsrecht stellt vielmehr zusätzliche, über das Arzneimittelrecht hinausgehende Anspruchsvoraussetzungen für die Pflicht zur Leistungsgewährung auf. Die arzneimittelrechtliche Zulässigkeit einer Arzneimittelanwendung stellt in diesem Sinne für die gesetzliche Krankenversicherung immer nur ein Mindestsicherheits- und Qualitätserfordernis dar und ist nur "negativ vorgreiflich", weil eine erforderliche, aber nicht vorhandene Zulassung auch die Verordnungsfähigkeit stets ausschließt (Bundessozialgericht, a.a.O.; vgl. auch Urteil vom 14. Dezember 2011, B 6 KA 29/10 R [Monapax], zitiert nach juris, dort Rdnr. 48; Urteil des Senats vom 15. Mai 2013, L 7 KA 113/10 KL, zitiert nach juris, dort Rdnr. 50 [Otobacid]).

b) Der Senat darf bei der Prüfung des therapeutischen Nutzens von Lactobacillus fermentum und Lactobacillus delbrueckii bzw. der Zweckmäßigkeit dieses Wirk¬stoffs seine Wertung nicht ohne Weiteres an die Stelle der Beurteilung durch den Beklagten stellen; die Prüfungskompetenz des Senats ist insoweit eingeschränkt.

Die im Rang unterhalb des einfachen Gesetzesrechts stehenden Richtlinien des Beklagten sind gerichtlich in der Weise zu prüfen, wie wenn der Bundesgesetzgeber derartige Regelungen in Form einer untergesetzlichen Norm - etwa einer Rechtsverordnung - selbst erlassen hätte. Soweit das Gesetz klare Vorgaben macht zum Inhalt der vom Beklagten zu verabschiedenden Richtlinien, verbleibt diesem kein Gestaltungsspielraum. Das gilt auch für die Vollständigkeit der vom Beklagten zu berücksichtigenden Studienlage. Der Beklagte entscheidet erst über die weitere Konkretisierung des Gesetzes als Normgeber. Vom Gestaltungsspielraum umfasst ist danach insbesondere die Befugnis des Beklagten, die ermittelte Studienlage zu bewerten. Insoweit darf die sozialgerichtliche Kontrolle ihre eigenen Wertungen nicht an die Stelle der vom Beklagten getroffenen Wertungen setzen. Vielmehr beschränkt sich die gerichtliche Prüfung in diesen Segmenten darauf, ob die Zuständigkeits- und Verfahrensbestimmungen sowie die gesetzlichen Vorgaben nachvollziehbar und widerspruchsfrei Beachtung gefunden haben, um den Gestaltungsspielraum auszufüllen (st. Rspr. des Bundessozialgerichts, vgl. Urteil vom 1. März 2011, B 1

KR 10/10 R, zitiert nach juris, dort Rdnr. 37 f. [sortis]; Urteil vom 21. Juni 2011, B 1 KR 18/10 R, zitiert nach juris, dort Rdnr. 17 und 19 [ICSI]).

c) Bei Prüfung des Anspruchs eines pharmazeutischen Unternehmers auf Aufnahme einer weiteren Ausnahmeindikation in die Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie ist vor diesem Hintergrund ausschließlich entscheidungserheblich, ob eine geeignete Studienlage vorzufinden ist, aus der therapeutischer Nutzen bzw. Zweckmäßigkeit und damit Wirtschaftlichkeit des in Frage stehenden Wirkstoffs – hier Lactobacillus fermentum und Lactobacillus delbrueckii – ableitbar sind. Unerheblich ist demgegenüber, ob ein anderer Wirkstoff – hier etwa Escherichia coli Stamm Nissle 1917 (Mutaflor®) – zu Recht eine Ausnahmestellung erhalten hat, denn auf Gleichbehandlung im Unrecht besteht kein Anspruch (st. Rspr. des Bundesverfassungsgerichts, vgl. nur Beschluss vom 17. Januar 1979, 1 BvL 25/77, zitiert nach juris, dort Rdnr. 59). Allerdings hat der Senat im Rahmen der stets vorzunehmenden Willkürkontrolle nach Art. 3 Abs. 1 des Grundgesetzes zu prüfen, ob der Beklagte zu Lasten der Klägerin allein gegenüber dem von ihr hergestellten Wirkstoff verschärfte Prüfungsmaßstäbe angelegt hat, während er bei der Aufnahme anderer Wirkstoffe in den Ausnahmekatalog andere, weniger strenge Maßstäbe praktiziert hat.

d) Hieran gemessen hat der Beklagte die zu Lactobacillus fermentum und Lactobacillus delbrueckii bestehende Studienlage bei Fassung seines Beschlusses vom 21. Oktober 2010 unter Beachtung sämtlicher förmlicher Notwendigkeiten in rechtlich beanstandungsfreier Wiese berücksichtigt [unten aa)]; der Beklagte hat im Falle der Klägerin auch nicht willkürlich strengere Maßstäbe angelegt als bei den Wirkstoffen anderer pharmazeutischer Unternehmer [unten bb)].

aa) (1) In formeller Hinsicht, insbesondere im Hinblick auf Zuständigkeits- und Verfahrenserfordernisse, ist der Beschluss des Beklagten vom 21. Oktober 2010 nicht zu beanstanden. Der Beklagte hat die im Interesse der verfassungsrechtlichen Anforderungen der Betroffenenpartizipation in seiner Verfahrensordnung ausgestalteten und abgesicherten Beteiligungsrechte gewahrt. Sie stellen sicher, dass alle sachnahen Betroffenen selbst oder durch Repräsentanten auch über eine unmittelbare Betroffenheit in eigenen Rechten hinaus Gelegenheit zur Stellungnahme haben, wenn ihnen nicht nur marginale Bedeutung zukommt (vgl. Bundessozialgericht, Urteil vom 21. Juni 2011, B 1 KR 18/10 R, zitiert nach juris, dort Rdnr. 20 [ICSI]).Die frei zugänglich veröffentlichte "Zusammenfassende Dokumentation" zum Beschluss vom 21. Oktober 2010 belegt, dass eingegangene Stellungnahmen – darunter die der Rechtsvorgängerin der Klägerin – berücksichtigt und eingehend diskutiert wurden. Das Verfahren des Beklagten war insgesamt hinlänglich transparent; das Veröffentlichungserfordernis wurde sowohl für den Beschluss über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 12. Januar 2010 (BAnz Nr. 32, S. 755 vom 26. Februar 2010) als auch für den Beschluss vom 21. Oktober 2010 (BAnz Nr. 36, S. 927 vom 4. März 2011) gewahrt.

(2) Auch materiellrechtlich ist der Beschluss des Beklagten vom 21. Oktober 2010 frei von Rechtsfehlern, soweit mit ihm dem Antrag der Rechtsvorgängerin der Klägerin nicht entsprochen wurde, für Lactobacillus fermentum und Lactobacillus delbrueckii eine Ausnahme vom Verordnungsausschluss für Antidiarrhoika in Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie zu erreichen.

(a) In Würdigung der bestehenden Studienlage hat der Beklagte in den tragenden Gründen seines Beschlusses vom 12. Januar 2010 zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens ausgeführt:

"Auch Arzneimittel mit gefriergetrockneten Milchsäurebakterien Lactobacillus Fer¬¬mentum und delbrueckii erfüllen die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmereglung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie nicht. Von 6 gefundenen klinischen Studien zum Einsatz dieser Arzneimittel bei kindlichen Diarrhoen sind insgesamt 4 Studien prinzipiell zum Nutzennachweis geeignet (Boulloche J. et al. 1994; Liévin-Le Moal V. et al.2007; Salazar-Lindo E. et al. 2007; Simakachorn N. et al. 2000). Die beiden anderen Studien (Li Xie Bin et al. 1995 und Mezard-Eurin M. et al. 1979) sind aufgrund deutlicher methodischer Mängel nicht für den Nutzennachweis geeignet (u. a. Zielparameter nicht eindeutig beschrieben, Intervention unklar).

In den 4 zum Nutzennachweis geeigneten Studien wurden Säuglinge und Kleinkinder mit akuter Diarrhoe eingeschlossen. Das Alter der Kinder lag zwischen 1 Monat und 4,5 Jahre. Die 4 Studien wurden u.a. an Kindern in Frankreich, Ecuador, Peru und Thailand durchgeführt. Die Kinder in allen 4 Studien wurden mit oraler Rehydratationslösung (ORS) in Kombination mit Lacteol® oder ORS als Monotherapie behandelt. In 2 der 4 Studien wurde die Dosierung von Lacteol® mit 10 billion L. adophilus, entspricht 10x109, angegeben. In allen Studien wurde die Behandlung stationär durchgeführt.

3 der 4 Studien zeigen signifikante Vorteile der Kombinationsbehandlung von ORS und Lacteol® im Vergleich zur Monotherapie mit ORS bezogen auf zum Teil unterschiedliche Parameter in Bezug auf die Dauer der Diarrhö. Allerdings wird die Aussagefähigkeit der Ergebnisse durch methodische Mängel (u.a. keine Fallzahlplanung, nicht geplante Subgruppenanalysen, statistische Analysemethode) erheblich eingeschränkt. Die methodisch adäquate Studie von Salazar-Lindo E. et al. zeigt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des primären Zielkriteriums "Dauer der Diarrhö".

Weiterhin wurde eine Leitlinie (Leitlinie Gastroenteritis GPGE, Stand 04/2008) gefunden, aus der sich keine zusätzlichen Informationen ableiten lässt (s.o.).

Anhand der gefundenen Studien kann der therapeutische Nutzen von Arzneimittelnmit Lactobacillus (fermentum und delbrueckii) zur Behandlung von Diarrhöen bei Kindern nicht als nachgewiesen angesehen werden."

Auf die hiergegen von der Rechtsvorgängerin der Klägerin im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einwände hat der Beklagte in seiner zusammenfassenden Dokumentation des Beschlusses vom 21. Oktober 2010 im Wesentlichen ausgeführt:

"Anhand der beigefügten Unterlagen (SN-Schreiben und Studienprotokoll) werden die zuvor angeführten Mängel zur Studie von Simakachorn et al. (2000) methodisch nachvollziehbar und ausreichend geklärt. Die graphische Darstellung der lt. Veröffentlichung primären Survivalanalyse bleibt aber weiterhin inadäquat und ohne Angabe der Mediane (nur Angabe der Mittelwerte). Für den primären Zielparameter "Dauer der Diarrhoe" ergibt sich somit ein statistisch signifikanter Wirksamkeitsunterschied. Die kürzere Diarrhoedauer mit einer Differenz von 13,6 Stunden zugunsten von Lactobacillus acidophilus bzw. Lactobacillus fermentum und delbrückii muss jedoch hinsichtlich der klinischen und patientenrelevanten Bedeutung kritisch hinterfragt werden, ebenso wie die Übertragbarkeit des Settings (stationäre Behandlung in Thailand). Anhand der beigefügten Unterlagen (SN-Schreiben und nachträgliche (!) Fall-zahlberechnung) werden die zuvor angeführten Mängel zur Studie von Liévin-Le Moal V. et al. (2007) methodisch nicht ausreichend und somit nur eingeschränkt

nachvollziehbar geklärt: Die Fallzahlschätzung ist nur retrospektiv nachgeliefert worden (nicht Teil eines a-priori festgelegten Studienprotokolls, in der Publikation selbst wird von "relatively small number of infants in our study" berichtet). Rotavirus-infizierte Kinder wurden nicht in die Studie und Analyse eingeschlossen, was a-priori nicht im Methodenteil festgelegt wurde. Eine Survivalanalyse ist zwar im Methodenteil angekündigt, aber entgegen Stellungnahme nicht berichtet (ist allerdings auch nicht in der Publikation als primäre Analyse angegeben). Es ergibt sich für den primären Zielparameter "Dauer der Diarrhoe" zwar ein statistisch signifikanter Wirksamkeitsunterschied, der mit einer kürzeren Diarrhoedauer um 24h Stunden zugunsten von Lactobacillus acidophilus auch klinisch bedeutsam und patientenrelevant sein dürfte. Aufgrund der methodischen Schwächen, insbesondere eines möglichen Selektionsbias aufgrund des (nachträglichen) Ausschlusses von Rotavirus-positiven Kindern, ist die Aussagekraft für das Ergebnis jedoch einzuschränken. Ebenso kann die Übertragbarkeit des Settings (stationäre Behandlung in Ecuador) kritisch hinterfragt werden. Die Studie von Boulloche et al. (1994) kann zwar vom Studienkonzept als Studie mit Evidenzgrad Ib betrachtet werden, anhand der Studienpublikation und der beigefügten Unterlagen (SN-Schreiben) bleibt die Studie von Boulloche et al. mit so vielen methodischen Mängeln behaftet, dass sie als methodisch nicht adäquat einzustufen ist und somit die Ergebnisse keine ausreichende Aussagekraft für eine Nutzenbewertung haben. Nur unzureichend nachvollziehbar sind dabei folgende Punkte: Fallzahlschätzung nicht durchgeführt, Randomisierungsschema unklar (Treatment-Zuteilung innerhalb der beiden Rehydratationsschemata?), Verblindung unklar, Patientenselektion und -fluss nicht ausreichend nachvollziehbar, keine Benennung von primären oder sekundären Zielparametern, statistisches Analyse-Konzept nicht als 3-Gruppen-Vergleiche (mittels ANOVA) - wie der Fragestellung und dem Design angemessen -, sondern lediglich als 2-Gruppen-Vergleiche (Student’s t-Test, U-Test) angelegt, nicht hierarchisierte Subgruppenanalyse (Gruppe mit oraler Dehydratation (n=71)) im Vergleich zur der Analyse der Gesamtgruppe (n=103). Nicht adressiert wird die durch die letzten drei Punkte entstehende Problematik des multiplen Testens. Es ergibt sich für den Zielparameter "Dauer der Phase ohne Stuhlgang" in der Gesamtgruppe zwar ein statistisch signifikanter Wirksamkeitsunterschied p=0,04 (allerdings Adjustierung für multiples Testen). Ganz abgesehen von den o.g. methodischen Unzulänglichkeiten der Studie wird das Ausmaß der Verkürzung der Dairrhoedauer mit einer Differenz von knapp 15 Stunden zugunsten von Lactobacillus acidophilus als nicht ausreichend angesehen, um eine Ausnahmeregelung für zu begründen. Zusammenfassend liegt für Lactobacillus fermentum und delbrückii folgende Evidenz vor: Von den 4 prinzipiell zum Nutzennachweis geeigneten Studien, ist eine Studie (Boulloche 1994) methodisch unzureichend, eine weitere Studie (Liévin-Le Moal V. 2007) von methodisch eingeschränkter Aussagekraft und 2 Studien (Simakachorn 2000 und Salazar-Lindo 2007) sind methodisch angemessen. Hinsichtlich der Dauer der Diarrhö zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse: Bei der methodisch unzureichenden Studie von Boulloche liegt nur bei einem von 3 nicht hierachisierten Endpunkten ein statistischer, aber fraglicher patienten-relevanter Unterschied von 15 Stunden vor. Bei Liévin-Le Moal ergibt sich eine statistisch signifikante und mit 24 Stunden wohl auch klinisch bedeutsame kürzerer Dauer zugunsten von Lactobacillus acidophilus. Aufgrund der methodischen Schwächen, insbesondere eines möglichen Selektionsbias aufgrund des (nachträglichen) Ausschlusses von Rotavirus-positiven Kindern, ist die Aussagekraft für das Ergebnis jedoch einzuschränken. Bei den beiden methodisch adäquaten Studien findet sich bei Simakachorn ein statistisch signi-fikanter Wirksamkeitsunterschied, allerdings mit einer Differenz von nur 13,6 Stunden zugunsten von Lactobacillus acidophilus von fraglicher klinischer und patientenrelevanter Bedeutung, bei Salazar-Lindo dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Weiterhin ist die Übertragbarkeit des Settings kritisch zu hinterfragen (stationäre Behandlung in Thailand bzw. in Peru). Anhand dieser Einschränkungen kann ein Nutzen für Lactobacillus fermentum und delbrückii nicht als nachgewiesen angesehen werden."

(b) Beurteilungsfehler sind dem Beklagten dabei nicht unterlaufen.

Das vorhandene Studienmaterial wurde – was auch die Klägerin nicht bestreitet – vollständig ermittelt. Auch die vom Beklagten vorgenommene methodische und inhaltliche Würdigung der Studien ist beurteilungsfehlerfrei. In diesem Zusammenhang ist die entscheidende Orientierung am Zielparameter "Verkürzung der Diarrhoedauer" für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens eines Antidiarrhoikums ohne Zweifel sachgerecht, was keiner weiteren Begründung bedarf.

(aa) Nachvollziehbar hat der Beklagte schon zwei der vier in Betracht zu ziehenden Studien aus den zitierten Gründen als mängelbehaftet erkannt, nämlich diejenigen von Liévin-Le Moal V. et al. (2007) und Boulloche et al. (1994). Den zitierten Ausführungen des Beklagten ist insoweit nichts hinzuzufügen. Die methodischen Einwände des Beklagten sind insoweit auch von der Klägerin nicht bestritten worden.

(bb) Zur Studie von Simakachorn et al. (2000) (Anlage B 10) hat der Beklagte zwar methodische Bedenken als ausgeräumt angesehen. Allerdings bewegt es sich im Rahmen des dem Beklagten bei der Bewertung der Studienlage zustehenden Bewertungsspielraums, die im Ergebnis der Studie um 13,6 Stunden kürzere Diarrhoedauer unter Behandlung mit Lactobacillus fermentum und delbrueckii als klinisch nicht hinreichend relevant einzustufen.

Rechtlich beanstandungsfrei sind auch die weiteren inhaltlichen Ausführungen des Beklagten zur Studie von Simakachorn et al. (2000) im Schriftsatz vom 28. Februar 2012. Dort wird insbesondere bemängelt, dass die Ergebnisse einer ungeplanten Subgruppenanalyse, bezogen auf Kinder ohne vorherige Antibiotikabehandlung, nicht von Bedeutung seien (insoweit Verkürzung der Diarrhoedauer um 31,1 Stunden); daher habe der Beklagte bei Auswertung der Studie maßgeblich auf die Ergebnisse zur "overall population" abstellen dürfen, die nur eine nicht relevante Verkürzung der Diarrhoedauer um 13,6 Stunden ergäben.

Die Bedenken des Beklagten gegenüber einer "ungeplanten Subgruppenanalyse" sind methodisch tragfähig und berücksichtigen die Grundsätze der evidenzbasierten Medizin. Ungeplante Subgruppenanalysen leiden unter einer nicht mehr ausbalancierten Randomisierung; ihnen kommt im Gegensatz zu a priori vorgesehenen Subgruppenanalysen kein Beweiswert zu. In seinem Methodenpapier ("Allgemeine Methoden, Version 4.1" vom 28. November 2013, https://www.iqwig.de/download/IQWiG Methoden Version 4-1.pdf) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) unter Punkt 7.1.6 ausgeführt, dass Subgruppenanalysen nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese angesehen werden können, wenn sie bezüglich mehr oder weniger arbiträrer subgruppenbildender Merkmale post hoc stattfinden. Derart vom IQWiG formulierten methodischen Grundsätzen misst der Senat besonderes Gewicht bei, denn das IQWiG ist als fachlich unabhängiges, rechtsfähiges wissenschaftliches Institut, dessen Träger der Beklagte ist § 139a Abs. 1 Satz 1 SGB V, nach § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V von Gesetzes wegen ausdrücklich zur Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren bei ausgewählten Krankheiten berufen. Es stellt ein Expertengremium dar, das in seiner persönlichen und fachlichen Integrität und Qualität durch Transparenz und Unabhängigkeit gesetzlich und institutionell abgesichert ist (vgl. Bundessozialgericht, B 1 KR 34/12 R, Urteil vom 18. Dezember 2012, zitiert nach juris, dort Rdnr. 44 [Mindestmenge Perinatalzentren]). Die methodischen Bedenken des IQWiG werden durch weiter führende Veröffentlichungen bestätigt. So räumt auch das "G-2 Gutachten" zur Aussagekraft von Subgruppenanalysen des Fachbereichs Evidenz-basierte Medizin des Medizinischen Dienstes der

Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (http://www.mds-ev.de/media/pdf/Gutachten Subgruppenanalysen.pdf) Post-hoc-Subgruppenanalysen ausschließlich explorativen Charakter ein; sie seien geeignet zur Hypothesen-Generierung, erlaubten aber keine konfirmatorischen Aussagen (dort S. 17). Dies bestätigt auch das "Meeting Abstract" über "Multiples Testen bei Subgruppenanalysen in klinischen Studien" von Lehrmacher/Hellmich anlässlich der 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. im September 2008 (http://www.egms.de/static/de/meetings/gmds2008/ 08gmds066.shtml), wonach konfirmatorische Subgruppenanalysen prinzipiell durchführbar seien, aber stets im a-priori-Prüfplan festzulegen seien, während a posteriori durchgeführte Subgruppenanalysen nur explorativ interpretierbar seien.

Hieran gemessen zeigt die Lektüre der Studie von Simakachorn et al. (2000), dass sie das Ziel hatte, den klinischen Nutzen der Behandlung mit Lacteol® vs. Placebo bei unter akuter Diarrhoe leidenden thailändischen Kindern zu ermitteln. Die Studie war nicht darauf angelegt, den Einfluss vorheriger antibiotischer Therapie auf den therapeutischen Nutzen von Lacteol® herauszuarbeiten. Daher durfte der Beklagte sich im vorliegenden Zusammenhang auch ausschließlich auf das Hauptergebnis der Studie stützen, das in einer Verkürzung der Diarrhoedauer um (lediglich) 13,6 Stunden unter Behandlung mit Lacteol® besteht.

(cc) Zur im Grundsatz methodisch adäquaten Studie von Salazar-Lindo et al. (2007) und seiner oben wiedergegebenen Behauptung, in ihr finde sich "kein statistisch signifikanter Unterschied" bezüglich des primären Zielkriteriums "Dauer der Diarrhoe", hat der Beklagte im Klageverfahren ergänzend angeführt: Zwar sei der zusammenfassenden Diskussion der Studienergebnisse durch die Autoren der Studie zu entnehmen, dass bei den 58 Patienten mit einer Dauer der Diarrhoe von mehr als 24 Stunden bei Einschluss in die Studie eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen mit Vorteil für Lactobacillus zu verzeichnen gewesen sei. Die Studie gibt insoweit eine Verkürzung der Dauer der Diarrhoe um 22,2 Stunden an. Der Beklagte sieht aber zu Recht auch hierin – im Ansatz wie bei Bewertung der Studie von Simakachorn et al. (2000) – eine methodisch nicht tragfähige retrospektive Subgruppenanalyse, auf die das Studienprotokoll vorab nicht ausgelegt war. Der Senat kann in dieser Bewertung der Studie von Salazar-Lindo et al. (2007) keinen Beurteilungsfehler erkennen. Im Gegenteil zeigt eine Durchsicht der Studie, dass die Autoren selbst in ihren Ergebnissen keine statistisch signifikanten Unterschiede unter der Behandlung mit Lactobacillus erkennen. Zwar sei, bezogen auf alle 80 randomisierten Patienten und beide Altersgruppen (3 Monate bis 2 Jahre, 2 Jahre bis 4 Jahre), die Dauer der Diarrhoe unter Behandlung mit Lactobacillus kürzer gewesen, allerdings nur um 6,6 Stunden. In ihrer Diskussion schlussfolgern die Autoren, der Vorteil von Lactobacillus sei klinisch wichtig, aber nicht statistisch signifikant. Erst auf diese Ergebnisformulierung folgen die Ausführungen zu Subgruppen der Patienten mit einer manifesten Diarrhoe von mehr als 24 Stunden, die wiederum abgeschlossen werden mit einem Statement zur Notwendigkeit weiterer Studien, bezogen auf diese Patientengruppe. Angesichts all dessen erscheint die Bewertung der Studie durch den Beklagten ohne Weiteres tragfähig.

(dd) Die Ausführungen der Klägerin zur Begründung ihrer Klage verkennen vor diesem Hintergrund, dass sie selbst mit dem vorliegenden Rechtsstreit eine Verordnungsfähigkeit von Lacteol® pauschal "bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr" verfolgt. Hierauf bezogen sind die Zweckmäßigkeit dieses Arzneimittels, sein therapeutischer Nutzen und seine Wirtschaftlichkeit aber nicht hinreichend erwiesen, wenn – zudem im Rahmen jeweils ungeplanter Subgruppenanalyse – eine relevante Verkürzung der Diar¬rhoe¬dauer nur für Kinder ohne vorherige Antibiotikabehandlung (Simakachorn et al.) bzw. Patienten mit einer manifesten Diarrhoe von mehr als 24 Stunden (Salazar-Lindo et al.) belegt ist.

(ee) Offen lassen kann der Senat, ob die Ausführungen des Beklagten zur "Übertragbarkeit des Settings" einzelner im Ausland erstellter Studien rechtlich tragfähig sind, denn der Beklagte hat diese Erwägung nur ergänzend angestellt und sich primär mit den Methoden und Inhalten der Studien zugunsten von Lactobacillus Fermentum und delbrueckii auseinander gesetzt. Entscheidungstragend war diese Erwägung für den Beklagten nicht; sie durfte es auch nicht sein, weil es ausschließlich darauf ankommt, nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin inhaltlich zu beurteilen, ob eine Studie internationalen Standards entspricht. Genau dies hat der Beklagte aber getan.

bb) (1) Der Beklagte hat bei Bewertung der Studienlage im Vergleich zu dem mit Beschluss vom 21. Oktober 2010 in die Ausnahmeliste aufgenommenen Wirkstoff Escherichia coli Stamm Nissle 1917 (Mutaflor®) auch ein stimmiges und willkürfreies Gesamtkonzept verfolgt und nicht etwa zugunsten letzteren Präparats willkürlich geringere Anforderungen an die medizinische Evidenz gestellt als bei dem Präparat der Klägerin. Auch unter diesem Aspekt hat die Klägerin also keinen Anspruch auf Aufnahme von Lactobacillus fermentum und delbrueckii in die Ausnahmeliste zu Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie.

Im Gegenteil durfte der Beklagte beurteilungsfehlerfrei annehmen, dass die Zweckmäßigkeit des Wirkstoffs Escherichia coli Stamm Nissle 1917 hinreichend belegt ist. Auf Bl. 36 bis 41 der "Zusammenfassenden Dokumentation" zu seinem Beschluss vom 21. Oktober 2010 gibt der Beklagte insoweit die Stellungnahmen der Rechtsvorgängerin der Klägerin und der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) wieder und setzt sich mit den darin erhobenen Einwänden ausführlich auseinander. U.a. hat der Beklagte insoweit ausgeführt (Bl. 36 f.):

"Entgegen der Argumentation des Stellungnehmers sind die Ergebnisse der beiden Studien zum therapeutischen Nutzen von E. coli - haltigen Arzneimitteln (Henker et al. 2007 und 2008) konsistent. Den primären Zielgrößen der beiden Untersuchungen, der "Time to response" in Henker 2007 bzw. der Responserate in Henker 2008, liegt eine vergleichbare Definition der Response zugrunde, so dass die Ergebnisse eine konsistente Bewertung ergeben: Reduktion der Anzahl wässriger oder dünnflüssiger Stuhlgänge auf &8804; 3 innerhalb von 24 Stunden über mindestens 2 konsekutive Tage (Henker 2007) und über mindestens 4 konsekutive Tage (Henker 2008). Die unterschiedlich langen diarrhoefreien Zeiträume sind durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien und damit unterschiedlichen Schweregrade der Diarrhoen erklärbar. Bei Henker 2007 wurden mehr leichtere Fälle (Diarrhoedauer bei Einschluss &8804; 3 Tage und Gewichtsverlust &8804; 5%) als bei Henker 2008 eingeschlossen (Diarrhoedauer bei Einschluss) 4 und &8804; 14 Tage und Gewichtsverlust 5% bis &8804; 10%). Der Verwendung von 2 primären Zielgrößen in Henker et al. 2008 (Responserate nach 7 und nach 14 Tagen) wurde adäquat Rechnung getragen, da bei der Auswertung der Studie für multiples Testen adjustiert wurde (Halbierung des geforderten Signifikanzniveaus)."

Der Senat sieht – unter Berücksichtigung des dem Beklagten zukommenden Bewertungsspielraums – keinen tragfähigen Ansatz, um die (von der Klägerin getroffene) Bewertung der hier einschlägigen Studien von Henker (2007) und Henker (2008) als beurteilungsfehlerhaft nachvollziehen zu können. Die erklärenden Ausführungen des Beklagten in seinem Schriftsatz vom 28. Februar 2012 sprechen insoweit für

sich und müssen hier nicht noch einmal ausführlich kritisch beleuchtet werden. Denn zum einen hat der Beklagte hinreichend verdeutlicht, warum er auf die Zweckmäßigkeit von Escherichia coli Stamm Nissle 1917 schließen durfte: Im Lichte des primären Zielkriteriums "Dauer der Diarrhoe" war der Nutzen dieses Wirkstoffs belegt, denn als Ergebnis der beiden Studien wurde die Anzahl wässriger oder dünnflüssiger Stuhlgänge auf (3 innerhalb von 24 Stunden über mindestens 2 konsekutive Tage (Henker 2007) und über mindestens 4 konsekutive Tage (Henker 2008) reduziert. Und zum anderen ist die Rechtmäßigkeit der Aufnahme von Escherichia coli Stamm Nissle 1917 in die Ausnahmeliste zu Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie im vorliegenden Zusammenhang ohnehin so lange unerheblich, wie sich die Beurteilungsweise des Beklagten als willkürfrei erweist. Hiervon ist auszugehen, denn der Beklagte hat im Detail erklärt, warum er die Studien von Henker (2007 und 2008) für belastbar hält; dabei hat der Beklagte sich streng an dem zutreffend gesetzten Zielkriterium "Dauer der Diar¬rhoe" bewegt. Nach alledem durfte der Beklagte den Nutzen von Escherichia coli Stamm Nissle 1917 höher bewerten als den von Lactobacillus fermentum und Lactobacillus delbrueckii.

(2) Soweit der Beklagte durch Beschluss vom 11. November 2014 ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung von Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie eingeleitet hat, weil die Einfügung einer weiteren Rückausnahme für Lactobacillus rhamnosus GG beabsichtigt ist, hat dies für den vorliegenden Rechtsstreit keine Bedeutung. Der Beklagte geht insoweit davon aus, auf der Grundlage einer neueren klinische Studie (DIALAGG-Studie) habe der pharmazeutische Hersteller eine statistisch signifikante Verkürzung der Dauer der Diarrhoe um 1,22 Tage belegt. Hiermit ist Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie aber noch nicht geändert; was sich im Ergebnis des Stellungnahmeverfahrens ergibt, ist offen. Festzustellen bleibt allerdings zweierlei: Zum einen orientiert der Beklagte sich nach wie vor im Ansatz fehlerfrei an Studien, die als Zielparameter die Verkürzung der Dauer der Diarrhoe aufweisen. Zum anderen ergeben sich aus der von der Klägerin vorgelegten "wissenschaftlichen Bewertung" des Prof. Dr. Hermann Feldmeier vom 1. Dezember 2014 nicht ansatzweise Anhaltspunkte, die die Sichtweise des Beklagten als beurteilungsfehlerhaft erscheinen ließen. Jener vergleicht die DIALAGG-Studie mit der von Simakachorn (2000) und kommt zu der Schlussfolgerung, dass die "Lacteol®-Studie" eindeutig geeignet sei, einen Nutzennachweis für Lacteol® zu begründen. Der Gutachter lässt dabei aber außer acht, dass die von Simakachorn (2000) belegte kürzere Diarrhoedauer von 13,6 Stunden vom Beklagten als irrelevant eingestuft werden durfte und dass jene Studie die Problematik der unzulässigen nachträglichen Subgruppenanalyse aufweist.

D. Ohne Erfolg bleibt auch der erste Hilfsantrag der Klägerin, gerichtet auf die Feststellung, dass der Ausschlusstatbestand in Nr. 12 der Anlage III zur Arzneimittel-Richtlinie des Beklagten in der seit 1. April 2009 geltenden Fassung rechtswidrig und damit nichtig ist. Die Statthaftigkeit bzw. die Zulässigkeit dieses Feststellungsantrages begegnen keinen Bedenken. Der Antrag ist jedoch unbegründet, denn nach dem bisher Gesagten (s.o. C.II.1.) sieht der Senat keinen Anhaltspunkt für eine Rechtswidrigkeit des Verordnungsausschlusses für Antidiarrhoika an und für sich. Grundsätzlich sind nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse therapeutischer Nutzen, Zweckmäßigkeit bzw. Wirtschaftlichkeit von Antidiarrhoika nicht nachgewiesen. Die Klägerin, der im Wesentlichen an einer Erweiterung der Ausnahmetatbestände zu ihren Gunsten gelegen ist, hat zu dieser Grundsatzfrage auch nichts von Substanz vorgebracht, sondern nur unterbreitet, warum der Ausnahmekatalog zu Gunsten ihres Präparats zu erweitern sei.

E. Ohne Erfolg bleibt schließlich auch der zweite Hilfsantrag, gerichtet auf die Feststellung, dass der Beklagte verpflichtet ist, über den Antrag vom 16. Januar 2009 und 28. April 2009 unter Beachtung der Rechtsauffassung des Senats zu entscheiden und der Klägerin hierüber einen mit einer Begründung sowie einer Rechtsbehelfsbelehrung versehenen Bescheid zu erteilen.

Der Antrag ist jedenfalls unbegründet, denn die Klägerin hat keinen Anspruch auf Entscheidung über den Antrag ihrer Rechtsvorgängerin vom 16. Januar 2009 bzw. 28. April 2009 durch Verwaltungsakt.

Einen solchen Anspruch hätte die Klägerin nur, wenn die begehrte Rückausnahme vom Verordnungsausschluss in Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie unter Art. 6 Nr. 2 oder unter Art. 7 Nr. 3 der Transparenz-Richtlinie (Richtlinie 89/105/EWG vom 21. Dezember 1988, ABl. L 40 vom 11. Februar 1989, S. 8-11) fiele. Dies ist zur Überzeugung des Senats aber nicht der Fall; vielmehr geht es um eine Regelung im Sinne von Art. 7 Nr. 1 der Transparenz-Richtlinie. Weil der Senat diese Beurteilung im Zusammenspiel von Gemeinschaftsrecht und nationalem Recht für zwingend hält, hat er es nicht für erforderlich gehalten, den Europäischen Gerichtshof im Wege der Vorabentscheidung mit der Sache zu befassen (Art. 267 AEUV). Im Einzelnen:

I. Art. 6 der Transparenz-Richtlinie lautet: Ist ein Arzneimittel durch das staatliche Krankenversicherungssystem nur gedeckt, wenn die zuständigen Behörden beschlossen haben, das betreffende Arzneimittel in eine Positivliste der unter das staatliche Krankenversicherungssystem fallenden Arzneimittel aufzunehmen, so gilt folgendes: 1. Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass eine Entscheidung über einen Antrag auf Aufnahme eines Arzneimittels in die Liste der unter das Krankenversicherungssystem fallenden Arzneimittel, der vom Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß den Vorschriften des betreffenden Mitgliedstaats gestellt worden ist, innerhalb von neunzig Tagen nach Eingang des Antrags getroffen und dem Antragsteller mitgeteilt wird. Kann ein Antrag nach diesem Artikel gestellt werden, bevor die zuständigen Behörden dem Preis zugestimmt haben, der für das Erzeugnis gemäß Artikel 2 verlangt werden soll, oder wird über den Preis eines Arzneimittels und über dessen Aufnahme in die Liste der unter das Krankenversicherungssystem fallenden Erzeugnisse in einem einzigen Verwaltungsverfahren entschieden, wird die Frist um neunzig Tage verlängert. Der Antragsteller macht den zuständigen Behörden ausreichende Angaben. Sind die Angaben zur Begründung des Antrags unzureichend, so wird die Frist ausgesetzt, und die zuständigen Behörden teilen dem Antragsteller unverzüglich mit, welche zusätzlichen Einzelangaben erforderlich sind. Lässt ein Mitgliedstaat nicht zu, dass ein Antrag nach diesem Artikel gestellt werden kann, bevor die zuständigen Behörden dem Preis zugestimmt haben, der für das Erzeugnis gemäß Artikel 2 verlangt werden soll, so muss er sicherstellen, dass die Dauer der beiden Verfahren zusammen 180 Tage nicht übersteigt. Diese Frist kann nach Artikel 2 verlängert oder nach Unterabsatz 1 ausgesetzt werden. 2. Eine Entscheidung, ein Arzneimittel nicht in die Liste der unter das Krankenversicherungssystem fallenden Erzeugnisse aufzunehmen, muß eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung enthalten; gegebenenfalls sind zugrundeliegende Stellungnahmen oder Empfehlungen von Sachverständigen hierin anzugeben. Der Antragsteller ist über Rechtsmittel und Rechtsmittelfristen zu belehren. 3. Vor dem in Artikel 11 Absatz 1 genannten Zeitpunkt veröffentlichen die Mitgliedstaaten in einer geeigneten amtlichen Bekanntmachung die Kriterien, die die zuständigen Behörden bei ihrer Entscheidung, ein Arzneimittel in die Liste aufzunehmen oder nicht, zu beachten haben, und teilen sie der Kommission mit. 4. Innerhalb eines Jahres nach dem in Artikel 11 Absatz 1 genannten Zeitpunkt veröffentlichen die Mitgliedstaaten in einer geeigneten amtlichen Bekanntmachung eine vollständige Liste der Erzeugnisse, die unter ihr Krankenversicherungssystem fallen, sowie deren von ihren zuständigen Behörden festgelegte Preise und übermitteln sie der Kommission. Diese Informationen werden mindestens einmal jährlich auf den neuesten Stand gebracht. 5. Eine

Entscheidung, ein Erzeugnis aus der Liste der unter das Krankenversicherungssystem fallenden Erzeugnisse zu streichen, muss eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung enthalten. Sie ist der zuständigen Person gegebenenfalls mit Angabe zugrundeliegender Stellungnahmen oder Empfehlungen von Sachverständigen sowie unter Belehrung über Rechtsmittel und Rechtsmittelfristen mitzuteilen. 6. Eine Entscheidung, eine Arzneimittelkategorie aus der Liste der unter das Krankenversicherungssystem fallenden Erzeugnisse zu streichen, muß eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung enthalten; sie ist in einer geeigneten amtlichen Bekanntmachung zu veröffentlichen.

Dieser Regelung unterfällt die vorliegende Streitsache offensichtlich nicht. Denn als nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterfallen Antidiarrhoika für versicherte Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr keinem gesetzlichen Verordnungsausschluss (vgl. § 34 Abs. 1 Satz 1, Satz 5 Nr. 1 SGB V). Umgekehrt sind nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel für Versicherte, die das 18. Lebensjahr vollendet haben, von der Versorgung der Versicherten ausgeschlossen (§ 34 Abs. 1 Satz 1 SGB V). Für letztere greift der Grundgedanke aus Art. 6 Satz 1 der Transparenz-Richtlinie: Es liegt nämlich in der Kompetenz des Beklagten, in den Arzneimittel-Richtlinien festzulegen, welche nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten, zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung vom Vertragsarzt ausnahmsweise verordnet werden können (§ 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V); dem ist der Beklagte mit Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie ("OTC-Übersicht") nachgekommen. Nur hier kann es also dazu kommen, dass "das betreffende Arzneimittel in eine Positivliste der unter das staatliche Krankenversicherungssystem fallenden Arzneimittel" aufgenommen wird (vgl. hierzu Fuerst in VSSR 2011, S. 151 [168]). Unter Berücksichtigung der u.a. zeitlichen Vorgaben in Art. 6 der Transparenz-Richtlinie hat der Gesetzgeber hierfür in § 34 Abs. 6 SGB V besondere Verfahrensregeln aufgestellt. Zu Unrecht beruft die Klägerin sich daher im vorliegenden Zusammenhang auf die Pohl-Boskamp-Entscheidung des EuGH vom 26. Oktober 2006 (Rs. C-317/05), denn dort ging es um Verfahrensfragen in Bezug auf die (vom Beklagten verweigerte) Aufnahme eines Arzneimittels in die OTC-Übersicht nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V. Dies ist aber ein vom vorliegenden Fall abzeichnender Regelungszusammenhang.

II. Demgegenüber unterfällt der vorliegende Sachzusammenhang Art. 7 der Transparenz-Richtlinie. Art. 7 lautet: Sind die zuständigen Behörden eines Mitgliedstaats ermächtigt, Entscheidungen zu treffen, durch die bestimmte Arzneimittel oder Arzneimittelkategorien von ihrem staatlichen Krankenversicherungssystem ausgeschlossen werden (Negativlisten), so gilt folgendes: 1. Eine Entscheidung, eine Arzneimittelkategorie von dem staatlichen Krankenversicherungssystem auszuschließen, muss eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung enthalten; sie ist in einer geeigneten amtlichen Bekanntmachung zu veröffentlichen. 2. Vor dem in Artikel 11 Absatz I genannten Zeitpunkt veröffentlichen die Mitgliedstaaten in einer geeigneten amtlichen Bekanntmachung die Kriterien, die die zuständigen Behörden bei ihrer Entscheidung, ein Arzneimittel von dem staatlichen Krankenversicherungssystem auszuschließen oder nicht, zu beachten haben, und teilen sie der Kommission mit. 3. Eine Entscheidung, ein einzelnes Arzneimittel von dem staatlichen Krankenversicherungssystem auszuschließen, muss eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung enthalten. Sie ist der zuständigen Person gegebenenfalls mit Angabe zugrundeliegender Stellungnahmen oder Empfehlungen von Sachverständigen und unter Belehrung uber Rechtsmittel und Rechtsmittelfristen mitzuteilen. 4. Innerhalb eines Jahres nach dem in Artikel 11 Absatz 1 genannten Zeitpunkt veröffentlichen die zuständigen Behörden in einer geeigneten amtlichen Bekanntmachung eine Liste der Arzneimittel, die von ihrem Krankenversicherungssystem ausgeschlossen worden sind, und teilen sie der Kommission mit. Diese Informationen werden mindestens alle sechs Monate auf den neuesten Stand gebracht.

Die Grundaussage von Art. 7 ist erfüllt: Vorliegend ist der Beklagte durch § 92 Abs. 1 Satz 3 SGB V ermächtigt, Entscheidungen zu treffen, durch die bestimmte Arzneimittel oder Arzneimittelkategorien von dem staatlichen Krankenversicherungssystem ausgeschlossen werden. Ausgangspunkt ist dabei die vom Gesetz vorgesehene Verordnungsfähigkeit auch nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr (§ 34 Abs. 1 Satz 5 Nr. 1 SGB V). § 92 Abs. 1 Satz 3 SGB V in der bis zum 31. Dezember 2010 geltenden Fassung ermächtigt den Beklagten aber, die Verordnung von Arzneimitteln einzuschränken oder auszuschließen, wenn nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist. Mit Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie hat der Beklagte von dieser Ermächtigung Gebrauch gemacht: Antidiarrhoika sind auch für versicherte Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen. Nr. 12 ist damit Teil der insgesamt als "Negativliste" zu bewertenden Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie. Die in Nr. 12 enthaltenen "Rückausnahmen" sind nun ihrerseits keine "Positivliste" im Sinne von Art. 6 der Transparenz-Richtlinie, sondern grenzen den grundsätzlich geltenden Verordnungsausschluss nur ein, der damit der Sache nach eher eine "Verordnungseinschränkung" in Bezug auf Antidiarrhoika für versicherte Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr wird. Gerade auch die Verordnungseinschränkung, unter die die Klägerin mit ihrem Präparat fällt, ist damit aber Teil einer Negativliste.

III. Einer Entscheidung durch Verwaltungsakt gegenüber der Klägerin mit Rechtsmittelbelehrung bedurfte es im vorliegenden Zusammenhang nicht. Art. 6 Nr. 2 der Transparenz-Richtlinie ist insoweit ohnehin nicht einschlägig. Ebenso wenig liegt aber ein Fall von Art. 7 Nr. 3 der Transparenz-Richtlinie vor. Denn Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie beinhaltet keine "Entscheidung, ein einzelnes Arzneimittel von dem staatlichen Krankenversicherungssystem auszuschließen", sondern im Sinne von Art. 7 Nr. 1 die Entscheidung, "eine Arzneimittelkategorie von dem staatlichen Krankenversicherungssystem auszuschließen", nämlich die Kategorie der Antidiarrhoika, unter die auch das von der Klägerin hergestellte Arzneimittel fällt. Für diesen Fall bedarf es aber "nur" einer auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhenden Begründung der Veröffentlichung in einer geeigneten amtlichen Bekanntmachung. Beides ist vorliegend erfüllt.

Für eine Anwendung des Art. 7 Nr. 1 Transparenz-Richtlinie spricht vor allem, dass der Beklagte mit dem streitbefangenen Beschluss die gesetzliche Vorgabe des § 92 Abs. 1 Satz 3 SGB V für die dort genannten Arzneimittel im Wege der Normsetzung umsetzt und sich die von ihm getroffene abstrakt-generelle Entscheidung nicht an eine "zuständige Person", sondern an eine Vielzahl von Adressaten aus dem Kreis der Versicherten, der Krankenkassen und der Leistungserbringer wendet, während Art. 7 Nr. 3 der Transparenz-Richtlinie auf Einzelfallentscheidungen zugeschnitten ist, die den Erlass eines anfechtbaren Verwaltungsakts gebieten (vgl. Beschluss des Senats vom 27. Februar 2008, L 7 B 112/07 KA ER, zitiert nach juris, dort Rdnr. 26 [Acomplia®]).

Angesichts all dessen hat die Klägerin keinen Anspruch auf eine Entscheidung des Beklagten über ihren Antrag vom 16. Januar 2009 bzw. 28. April 2009 durch Verwaltungsakt mit Rechtsmittelbelehrung. Dies ist auch im Lichte des Zwecks der Transparenz-Richtlinie nicht erforderlich. Die Transparenz-Richtlinie will gewährleisten, dass Arzneimittelhersteller verstehen können, wie Kostenkontrolle funktioniert und welche Kriterien für eine Institution wie den Beklagten dabei maßgeblich sind (vgl. Fuerst in VSSR 2011, S. 151 [155]). Zur Überzeugung

des Senats ist dies im Falle des Verordnungsausschlusses für Antidiarrhoika im Allgemeinen und für Lactobacillus Fermentum und delbrueckii im Besonderen durch die Verfahrensweise des Beklagten gewährleistet.

IV. Ergänzend weist der Senat auf Folgendes hin: Selbst wenn die Entscheidung des Beklagten an Art. 6 Nr. 2 oder an Art. 7 Nr. 3 Transparenz-Richtlinie zu messen wäre, würde die Nichteinhaltung der Voraussetzungen dieser Vorschrift noch nicht zur Rechtswidrigkeit und Nichtigkeit des streitbefangenen Beschlusses führen. Da die Transparenz-Richtlinie keine Regelungen über die Rechtsfolgen eines Verstoßes gegen ihre Bestimmungen enthält, sondern insoweit auf das nationale Recht verweist (Art. 11 und 12 Transparenz-Richtlinie), beurteilt sich diese Frage nach deutschem Verwaltungsverfahrens- und -prozessrecht. Danach (§ 66 SGG, § 58 Verwaltungsgerichtsordnung [VwGO]) führt das Unterlassen der Rechtsbehelfe bzw. Rechtsmittel nicht zur Rechtwidrigkeit der angefochtenen Verwaltungsentscheidung, sondern nur zu einer Verlängerung der Rechtsbehelfs- bzw. Rechtsmittelfristen, die bei einer Feststellungsklage gegen eine Norm ohnehin keine Rolle spielen, weil hierfür keine Fristen laufen. Die nach Art. 6 Nr. 2 bzw. Art. 7 Nr. 3 Transparenz-Richtlinie erforderliche Begründung sieht der Senat spätestens mit dem ausführlichen Vorbringen des Beklagten im vorliegenden Verfahren als gegeben an (vgl. § 41 Abs. 1 Nr. 2, Abs. 2 SGB X). Damit geht das nachdrückliche Vorbringen der Klägerin zur Verletzung der Transparenz-Richtlinie insgesamt ins Leere.

F. Die Kostenentscheidung folgt aus § 197 a Abs. 1 Satz 1 SGG in Verbindung mit § 154 Abs. 1 VwGO. Wegen der grundsätzlichen Bedeutung der Sache hat der Senat die Revision zugelassen, § 160 Abs. 2 Nr. 1 SGG.
Rechtskraft
Aus
Login
BRB
Saved
2015-04-23