

B 6 KA 13/05 R

Land
Bundesrepublik Deutschland
Sozialgericht
Bundessozialgericht
Sachgebiet
Vertragsarztangelegenheiten
Abteilung

6
1. Instanz
SG Köln (NRW)
Aktenzeichen
S 19 KA 310/00

Datum
30.04.2003
2. Instanz
LSG Nordrhein-Westfalen
Aktenzeichen
L 11 KA 103/03

Datum
19.01.2005
3. Instanz
Bundessozialgericht
Aktenzeichen
B 6 KA 13/05 R
Datum
31.05.2006

Kategorie
Urteil
Leitsätze

1. Die allgemeine Ermächtigung an den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen bzw den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebotes in der vertragsärztlichen Versorgung gestattet den Erlass von Therapiehinweisen zum wirtschaftlichen Einsatz bestimmter Arzneimittel.

2. Zu den Maßstäben gerichtlicher Überprüfung von Entscheidungen des Bundesausschusses/GBA zum therapeutischen Nutzen und zur Wirtschaftlichkeit bestimmter pharmakologischer Wirkstoffe und Arzneimittel.

Auf die Revision des Beklagten wird das Urteil des Landessozialgerichts Nordrhein-Westfalen vom 19. Januar 2005 aufgehoben. Der Rechtsstreit wird zur erneuten Verhandlung und Entscheidung an das Landessozialgericht zurückverwiesen.

Gründe:

I

1

Umstritten ist die Rechtmäßigkeit von Therapiehinweisen, die der Gemeinsame Bundesausschuss zu einer Arzneimitteltherapie abgegeben hat.

2

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (Bundesausschuss; ab 1. Januar 2004: Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA), Beklagter) beschloss unter dem 16. Februar 2000 eine Änderung bzw Ergänzung der Anl 4 der "Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung" ("Arzneimittel-Richtlinien/AMR" - im Folgenden: AMR) um einen Therapiehinweis nach Nr 14 AMR zu dem Wirkstoff "Clopidogrel" (BANz Nr 102 vom 30. Mai 2000, S 10094). Bei Clopidogrel handelt es sich um einen Thrombozyten-Aggregationshemmer. Dieser wird zur Sekundärprävention arteriosklerotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, Schlaganfall oder nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit eingesetzt. Der Therapiehinweis enthält aus Anlass einer vergleichenden Studie (CAPRIE-Studie) über die Wirksamkeit von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) Erläuterungen zu Indikation, Wirkung, Wirksamkeit und Risiken von Clopidogrel. In den "Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise" heißt es, angesichts der - mit Ausnahme von Subgruppen - fast identischen Wirksamkeit von Clopidogrel und ASS sowie der hohen Kosten "sollte die Indikationsstellung für Clopidogrel sehr restriktiv erfolgen". Zusammenfassend stelle Clopidogrel eine Alternative zu ASS für die Langzeit-Anwendung als Thrombozyten-Aggregationshemmer dar, wobei die geringfügig bessere Wirksamkeit bei unterschiedlichem Nebenwirkungs-Profil anzuführen sei, jedoch die erheblich höheren Kosten zu berücksichtigen seien. Bei Clopidogrel ergäben sich jährliche Behandlungskosten von 2.040,48 DM, bei ASS im günstigsten Fall von 32,85 DM. Clopidogrel sei demnach um mehr als 62-mal teurer.

3

Die Klägerin stellt als eine von zwei Arzneimittelfirmen in Deutschland ein Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Clopidogrel her, das bis Februar 2013 patentgeschützt ist und von ihr unter dem Namen "Plavix" vertrieben wird. Mit diesem Präparat erzielte sie im Jahr 2001 zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) einen Umsatz von ca 110 Millionen Euro und im Jahr 2003 von ca 190 Millionen Euro.

4

Am 29. Juni 2000 hat die Klägerin vor dem Sozialgericht (SG) gegen den Therapiehinweis Klage erhoben und diese damit begründet, die der Therapieempfehlung zugrunde liegende Bewertung, ASS und Clopidogrel wiesen eine weitgehend identische Wirksamkeit auf, sei unrichtig. Das SG hat den Therapiehinweis aufgehoben. Dieser sei zwar nicht in allen Aussagen unzutreffend. Im Hinblick auf den Beurteilungsspielraum des Beklagten sei aber nur seine Aufhebung insgesamt in Betracht gekommen. Eine sachverständige Stellungnahme des Direktors des Instituts für Pharmakologie der Universität zu Köln, Prof. Dr. Schömig, habe ergeben, dass der Wirksamkeitsvergleich unzutreffend geworden sei, weil der Beklagte nicht alle zwischenzeitlich veröffentlichten Studien ausgewertet und somit den Wirkstoff Clopidogrel nicht fair bewertet habe. Nach einer nunmehr vorliegenden Studie (CURE-Studie) könne der Vorteil der Wirksamkeit von Clopidogrel in der Kombination mit ASS beim akuten Coronarsyndrom nicht mehr bezweifelt werden (Urteil vom 30. April 2003).

5

Im Laufe des vom Beklagten angestrebten Berufungsverfahrens hat dieser seinen Therapiehinweis vom 16. Februar 2000 durch den Therapiehinweis vom 15. Juni 2004 ersetzt (BAnz Nr 182 vom 25. September 2004, S 21085). Er hat darin den Ergebnissen der CURE-Studie Rechnung getragen und als Indikation für den Einsatz von Clopidogrel (in Kombination mit ASS) die Behandlung von Patienten mit akutem Coronarsyndrom aufgenommen. Im Übrigen hat der Beklagte an seiner Einschätzung festgehalten, die Wirksamkeitsunterschiede zwischen Clopidogrel und ASS seien klinisch nicht relevant, sodass aus diesem Grund und wegen der hohen Kosten die Indikationsstellung für Clopidogrel nur erfolgen solle, wenn ASS nicht verabreicht werden könne.

6

Das Landessozialgericht (LSG) hat den Beschluss des Beklagten vom 15. Juni 2004 - "Therapiehinweis zu Clopidogrel in der Anl 4 nach Nr 14 der AMR" - aufgehoben und ihn verpflichtet, die Aufhebung im Bundesanzeiger bekanntzumachen. Es hat weiterhin festgestellt, dass der Therapiehinweis des Beklagten zu Clopidogrel vom 16. Februar 2000 rechtswidrig gewesen sei. Zur Begründung hat das LSG ausgeführt, der Streit über den Therapiehinweis vom 16. Februar 2000 habe sich im Laufe des gerichtlichen Verfahrens durch den neuen Therapiehinweis des Beklagten erledigt. Der Therapiehinweis vom 15. Juni 2004 habe denjenigen vom 16. Februar 2000 ersetzt ([§ 96 Sozialgerichtsgesetz \(SGG\)](#)); die Aufhebung des neuen Hinweises sei jedenfalls durch Klageänderung alleiniger Streitgegenstand geworden. Die Klage gegen diesen Hinweis sei in entsprechender Anwendung des [§ 92 Abs 3](#) Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) als Anfechtungsklage ohne Vorverfahren zulässig.

7

Der Therapiehinweis vom 15. Juni 2004 sei aufzuheben gewesen, weil es an einer hinreichend bestimmten gesetzlichen Grundlage für seinen Erlass fehle. Der Hinweis enthalte eine Kosten-Nutzen-Bewertung des Wirkstoffs Clopidogrel. Für eine derartige Bewertung sei keine Ermächtigungsgrundlage ersichtlich, die jedoch im Hinblick auf die Grundrechtsbetroffenheit der Klägerin nach [Art 12 Abs 1 Grundgesetz \(GG\)](#) erforderlich sei. Soweit Richtlinien nach [§ 92 SGB V](#) die Rechtsstellung von Personen und Institutionen beträfen, die nicht in das vertragsärztliche Versorgungssystem einbezogen seien, müsse nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) zur sog Außenseitererstattung ein engmaschiges und die Regelung in den Richtlinien hinreichend deutlich vorzeichnendes gesetzliches Ermächtigungsprogramm vorhanden sein. Die allgemeine Ermächtigung des Bundesausschusses zum Erlass von Richtlinien über die Wirtschaftlichkeit der Versorgung der Versicherten mit Arzneimitteln reiche insoweit nicht aus, ebenso nicht die verschiedenen Einzelermächtigungen. Diese gestatteten nicht ausdrücklich eine Kosten-Nutzen-Bewertung einzelner pharmakologischer Wirkstoffe. Auch die Ergänzungen der gesetzlichen Bestimmungen durch das Arzneimittelausgaben-Begrenzungsgesetz (AABG) vom 15. Februar 2002 sowie durch das GKV-Modernisierungsgesetz (GMG) vom 14. November 2003 seien insoweit nicht ausreichend. Insgesamt finde sich im SGB V kein ausreichend dichtes Gesetzesprogramm, das die wesentlichen Vorgaben für einen berufsregelnden Eingriff durch einen bindenden Therapiehinweis aufgrund einer Kosten-Nutzen-Bewertung selbst enthalte und im Übrigen Inhalt, Zweck und Ausmaß einer verbliebenen autonomen Richtlinienkompetenz des Beklagten dazu beschreibe. Wegen der langen Geltungsdauer des Therapiehinweises vom 16. Februar 2000 habe die Klägerin auch ein berechtigtes Interesse an der Feststellung gehabt, dass der Hinweis unwirksam gewesen sei (Urteil vom 19. Januar 2005).

8

Mit seiner Revision rügt der Beklagte, das LSG habe zu Unrecht das Vorliegen einer ausreichenden gesetzlichen Grundlage für den Therapiehinweis zu Clopidogrel verneint. [§ 92 Abs 1 Satz 1](#) 3. Halbsatz SGB V i d F des GMG enthalte eine nach den Maßstäben der Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts (BVerfG) und des BSG konkrete und in entsprechender Anwendung des [Art 80 Abs 1 Satz 2 GG](#) nach Inhalt, Zweck und Ausmaß hinreichend bestimmte Regelung. Nach ihr sei der GBA berechtigt, die Erbringung und Verordnung von Leistungen einzuschränken oder auszuschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit des betreffenden Verfahrens bzw Arzneimittels nicht nachgewiesen sei. Mit dieser Regelung sei der Gesetzgeber der Forderung nach engmaschigen gesetzlichen Vorgaben für die Steuerung der Wirtschaftlichkeit der vertragsärztlichen Versorgung nachgekommen und habe die seit Jahrzehnten bestehende Verpflichtung des Bundesausschusses zum Erlass von Richtlinien zur wirtschaftlichen Verordnung von Arzneimitteln konkretisiert. Nach [§ 92 Abs 1 Satz 1](#) 3. Halbsatz SGB V sei er - der Beklagte - berechtigt, Arzneimittel wegen eines fehlenden therapeutischen Nutzens oder unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten gänzlich von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der Krankenkassen auszuschließen. Daraus ergebe sich zwingend, dass er weniger strikte Verordnungshinweise erlassen und den Vertragsärzten empfehlen dürfe, auf einen teureren Wirkstoff nur dann zurückzugreifen, wenn ein wesentlich preisgünstigerer und hinsichtlich seiner Wirksamkeit zumindest annähernd identischer Wirkstoff nicht zum Einsatz kommen könne. Es treffe nicht zu, dass Fertigarzneimittel, die der Zulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bedürften, allein wegen der Zulassung qualitätsgerecht und wirtschaftlich i S der [§ 2 Abs 1](#) und [§ 12 Abs 1 SGB V](#) seien. Für die Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) sei maßgebliches Kriterium die Arzneimittelsicherheit, die in den Dimensionen der pharmazeutischen Qualität, der therapeutischen Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit geprüft werde. Das Wirtschaftlichkeitsgebot enthalte, insbesondere mit den Kriterien der therapeutischen Zweckmäßigkeit und der Wirtschaftlichkeit im engeren Sinne, Maßstäbe, die für die arzneimittelrechtliche Zulassung unbeachtlich seien. Deshalb sei es nicht nur zulässig, sondern ggf geboten, zumindest Verordnungshinweise hinsichtlich der Beschränkung des Einsatzes eines Arzneimittels zu geben, für das es eine gleich bzw nahezu gleich wirksame, aber wesentlich preisgünstigere Alternative gebe. Auch das BVerfG habe entschieden, dass der Gesetzgeber nicht verpflichtet

sei, für jedes zugelassene Arzneimittel die Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV zu garantieren.

9

Das LSG habe weiterhin nicht hinreichend beachtet, dass der Gesetzgeber ihn - den Beklagten - zur Rechtsetzung ermächtigt habe. Für eine Ermächtigung zur Rechtsetzung sei im Unterschied zur Ermächtigung zum Erlass von Verwaltungsakten kennzeichnend, dass dem Normgeber ein gesetzlich zwar vorgeprägter, nicht aber bis ins Letzte durchdeterminierter Rahmen zur Gestaltung zugewiesen sei. Dieser jeder Normsetzung innewohnenden Gestaltungsfreiheit müsse dadurch Rechnung getragen werden, dass die gerichtliche Überprüfung von Maßnahmen der Rechtsetzung beschränkt werde. Die Grundrechtsbetroffenheit der Hersteller von Arzneimitteln führe weder zu einer Einschränkung der Gestaltungsfreiheit des Bundesausschusses noch zu gesteigerten Anforderungen an die Bestimmtheit der Ermächtigungsgrundlagen im SGB V. Soweit die Arzneimittelhersteller überhaupt durch einen Therapiehinweis in ihrer grundrechtlich geschützten Betätigungsfreiheit betroffen seien, stehe dem Gesetzgeber zur Regelung der Berufsausübung ein weiter Gestaltungsspielraum zur Verfügung. Unmittelbar richteten sich sowohl die gesetzlichen Regelungen des [§ 92 SGB V](#) als auch der Therapiehinweis selbst nur an die Vertragsärzte und an die Versicherten. Die Ärzte erhielten Hinweise zur Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes, und für die Patienten würden im Hinblick auf die seit dem 1. Januar 2004 angeordnete Bindung der Richtlinien auch gegenüber den Versicherten ggf Leistungsansprüche gegen die Krankenkassen beschränkt. Die Wirkung im Verhältnis zu den Herstellern von Fertigarzneimitteln sei lediglich mittelbar.

10

Entgegen der Auffassung des LSG stünden zahlreiche einzelne Aufgabenzuweisungen und Kompetenzregelungen (auch) zu Gunsten des Bundesausschusses nicht im Gegensatz zur Annahme, dass dieser bereits auf der Grundlage des [§ 92 Abs 1 Satz 1](#) 3. Halbsatz SGB V zur Veröffentlichung von Therapiehinweisen mit einer Kosten-Nutzen-Bewertung von pharmakologischen Wirkstoffen berechtigt sei. Der Gesetzgeber habe die in der Rechtsprechung des BSG formulierten Zweifel an der Kompetenz des Bundesausschusses in Konkurrenz zur Befugnis des Verordnungsgebers zum Ausschluss unwirksamer Arzneimittel von der Verordnungsfähigkeit in der GKV ([§ 34 SGB V](#)) im Sinne einer doppelten Zuständigkeit gelöst.

11

Für den Therapiehinweis vom 16. Februar 2000 ergebe sich die Rechtsgrundlage aus [§ 2 Abs 1 Satz 3](#), [§ 12 Abs 1](#) sowie [§ 92 Abs 1 Satz 2 Nr 6 SGB V](#).

12

Der Beklagte beantragt, das Urteil des Landessozialgerichts Nordrhein-Westfalen vom 19. Januar 2005 aufzuheben und die Sache zur erneuten Verhandlung und Entscheidung an das Berufungsgericht zurückzuverweisen.

13

Die Klägerin beantragt, die Revision zurückzuweisen, hilfsweise, festzustellen, dass der Beschluss des Beklagten vom 15. Juni 2004 - Therapiehinweis zu Clopidogrel in der Anl 4 nach Nr 14 der Arzneimittelrichtlinien - bis zum 1. Mai 2006 (Inkrafttreten des AVWG) rechtswidrig war.

14

Sie bezweifelt in erster Linie die demokratische Legitimation des beklagten Bundesausschusses. Die im Wesentlichen richterrechtlich vorgeprägte Bewertung der Richtlinien des Bundesausschusses als Rechtsnormen stehe nur dann mit dem Demokratieprinzip in Einklang, wenn die Grenzen, die der autonomen Rechtsetzung nach der Verfassungsordnung des GG gesetzt seien, genau beachtet würden. Nach der jüngeren Rechtsprechung des BVerfG müssten Aufgaben und Kompetenzen jeder zur Rechtsetzung ermächtigten Selbstverwaltungskörperschaft in einem von der Volksvertretung beschlossenen Gesetz ausreichend bestimmt sein und ihre Wahrnehmung der Aufsicht personell demokratisch legitimerter Amtswalter unterliegen. Da ihre - der Klägerin - grundrechtliche Betroffenheit als Arzneimittelherstellerin durch den streitbefangenen Therapiehinweis außer Streit stehe, sei jede erweiternde, vorgeblich an Sinn und Zweck der übertragenen Aufgaben orientierte Auslegung der den Bundesausschuss zur Rechtsetzung ermächtigenden Vorschriften ausgeschlossen. Ein derartiges Normverständnis sei mit dem demokratischen Legitimationsbedürfnis in einem grundrechtssensiblen Bereich unvereinbar. Zu Recht habe das Berufungsgericht deshalb ausgeführt, im SGB V sei kein hinreichend dichtes Gesetzesprogramm angelegt, das die wesentlichen Vorgaben für einen berufsregelnden Eingriff durch einen bindenden Therapiehinweis aufgrund einer Kosten-Nutzen-Bewertung eines patentgeschützten Arzneimittels enthalte und im Übrigen Inhalt, Zweck und Ausmaß einer verbliebenen autonomen Richtlinienkompetenz des Beklagten beschreibe.

15

Soweit Richtlinien die grundrechtlich geschützte Sphäre von Arzneimittelherstellern beträfen, sei deren Einbeziehung in den Rechtsetzungsprozess des Bundesausschusses unzureichend. Zwar könne nicht unmittelbar aus dem GG das Recht der Hersteller abgeleitet werden, an der Normsetzung im GBA mitwirken zu dürfen, doch erfordere eine angemessene Beteiligung zumindest, dass diese im Verfahren Stellungnahmen in eigenem Namen abgeben könnten und auch sonst als Verfahrensbeteiligte mit allen Rechten und Pflichten behandelt würden. Die Verfahrenstransparenz sei Grundvoraussetzung für eine effektive Mitwirkung der Arzneimittelhersteller am Entscheidungsverfahren des Bundesausschusses. Das Gesetz sehe bereits an verschiedenen Stellen dessen Verpflichtung vor, Stellungnahmen von Sachverständigen - auch von solchen der Arzneimittelhersteller - einzuholen und zu berücksichtigen. Den Herstellern sei jedoch nicht das Recht eingeräumt, Gutachten einzusehen sowie Stellungnahmen und Sitzungsprotokolle zugesendet zu erhalten, und sie hätten keinen Anspruch auf eine Begründung des Beklagten, soweit dieser den Positionen der Arzneimittelhersteller nicht folge. Ungeachtet der generellen Zweifel an einer hinreichenden demokratischen Legitimation des Bundesausschusses/GBA sei dieser deshalb

jedenfalls zur Normsetzung mit Wirkung gegenüber den Arzneimittelherstellern nicht befugt.

16

Unzureichend sei weiterhin die Aufsicht gegenüber dem Beklagten. Nach der Rechtsprechung des BVerfG sei ein Defizit hinsichtlich der demokratischen Legitimation bei Rechtssetzungsakten autonomer Selbstverwaltungskörperschaften nur dann hinzunehmen, wenn dies durch intensive staatliche Aufsicht und weitgehende Aufsichtsbefugnisse ausgeglichen werde. Nach ganz vorherrschender Rechtsauffassung sei in [§ 91 Abs 10 SGB V](#) jedoch lediglich eine Rechtsaufsicht des zuständigen Bundesministeriums über den Bundesausschuss festgeschrieben; die Annahme einer echten Fachaufsicht, die auch Zweckmäßigkeitserwägungen zum Gegenstand staatlicher Eingriffsbefugnisse mache, werde nur von einer Minderheit im Schrifttum befürwortet. Das Aufsichtsrecht des zuständigen Bundesministeriums genüge den verfassungsrechtlichen Anforderungen an eine Rechtsaufsicht mit fachaufsichtlichen Elementen, wie sie das BVerfG fordere, nicht.

17

Die generellen Zweifel an der verfassungsrechtlichen Legitimation für Therapiehinweise durch den Beklagten könnten jedoch zurückstehen, weil die streitbefangenen Therapiehinweise bereits in den Vorschriften des SGB V keine Grundlage fänden. Der Gesetzgeber habe allerdings mit der zum 1. Mai 2006 in Kraft getretenen Neufassung des [§ 92 SGB V](#) zu erkennen gegeben, dass er wirkstoffbezogene Therapiehinweise gestatten wolle. Wenn die neu gefassten Bestimmungen bei gebotener verfassungskonformer Auslegung auch die streitbefangenen Therapiehinweise stützen sollten - was fraglich sei -, stehe dennoch fest, dass diese bis zum 30. April 2006 ohne gesetzliche Grundlage gewesen seien. Der Beklagte sei jedenfalls bis zu diesem Zeitpunkt nicht befugt gewesen, einzelne, von der Preisvergleichsliste losgelöste Therapiehinweise zu Wirkstoffen und Präparaten zu geben. Eine entsprechende Ermächtigung folge schon deshalb nicht aus der Generalkompetenz zum Erlass von Richtlinien in [§ 92 Abs 1 Satz 2 Nr 6 SGB V](#), weil der Gesetzgeber vergleichbare Befugnisse zum Erlass von Hinweisen hinsichtlich des Kosten-Nutzen-Verhältnisses bei Analogpräparaten spezialgesetzlich normiert habe. Diese Ermächtigung wäre überflüssig, wenn der Beklagte bereits aufgrund der Generalkompetenz derartige, für die Hersteller der betroffenen Präparate gravierende Therapiehinweise geben dürfte. Soweit sich der Beklagte zur Stützung seines vermeintlichen Rechts zum Erlass von Therapiehinweisen auf gesetzliche Vorschriften berufe, die erst durch das AMG zum 1. Januar 2004 eingeführt worden seien, gebe er dadurch selbst zu erkennen, dass jedenfalls der Therapiehinweis vom 16. Februar 2000 der erforderlichen gesetzlichen Grundlage entbehre habe.

18

Unabhängig davon, welche gesetzliche Grundlage den Beklagten nach dessen Einschätzung ermächtigt habe, Therapiehinweise zu einzelnen Wirkstoffen zu erlassen, seien die streitbefangenen Therapiehinweise jedenfalls davon nicht gedeckt. Der Beklagte nehme selbst für sich nicht in Anspruch, dass der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit von Clopidogrel nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht nachgewiesen seien. Ein entsprechender Konsens über die fehlende Wirksamkeit von Clopidogrel bestehe nicht. Der Beklagte habe einen wissenschaftlichen Konsens auch nicht hinsichtlich der Frage festgestellt, ob es Wirkungsunterschiede zwischen Clopidogrel und ASS gebe, ob diese klinisch relevant seien und welche Auswirkungen sich daraus ggf für das Ordnungsverhalten der Vertragsärzte ergäben. An die negative Feststellung des Berufungsgerichts, ein entsprechender Konsens in der medizinischen Wissenschaft lasse sich nicht beschreiben, sei das Revisionsgericht nach [§ 163 SGG](#) gebunden. Die Auffassung des Beklagten, eine Bindung des Revisionsgerichts bestehe nicht, weil das LSG den Beurteilungsspielraum des Bundesausschusses unzulässig eingeschränkt habe, treffe nicht zu.

19

Der Hinweis, Clopidogrel solle nur verordnet werden, wenn ASS nicht angewandt werden könne, bewirke eine weitgehende Versorgungseinschränkung für Präparate mit dem Wirkstoff Clopidogrel. Für eine solche Einschränkung sei nach [§ 92 Abs 1 Satz 1 3. Halbsatz SGB V](#) ein negativer wissenschaftlicher Konsens erforderlich, nämlich eine weitgehende Übereinstimmung in der medizinischen Wissenschaft, dass nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnis die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sei. Der Beklagte könne keinen Beurteilungsspielraum in einer Frage in Anspruch nehmen, in der eindeutig ein wissenschaftlicher Konsens nicht feststellbar sei, um kraft dieses Beurteilungsspielraums die Auffassung zu vertreten, es bestehe doch eine im Wesentlichen übereinstimmende Beurteilung hinsichtlich der vergleichbaren Wirksamkeit von Clopidogrel und ASS zur Herzinfarkt- und Schlaganfallprophylaxe. Im Übrigen komme generell ein der gerichtlichen Nachprüfung nur eingeschränkt zugänglicher Beurteilungsspielraum des Bundesausschusses bei Erlass der AMR nicht in Betracht. Selbst wenn die fachkundige Zusammensetzung des Beklagten die Zubilligung eines Beurteilungsspielraums zulassen sollte, fehle doch die weitere Voraussetzung einer interessenpluralistischen Zusammensetzung. Vertreter der forschenden Arzneimittelhersteller als Betroffene wirkten bei der Entscheidung jedoch gerade nicht mit.

20

Die Beigeladenen zu 2., 5., 6., 9. und 10. schließen sich der Auffassung des Beklagten an.

21

Die zu 9. beigeladene Bundesrepublik Deutschland weist darauf hin, dass nach [§ 31 Abs 1 Satz 4 SGB V](#) der Vertragsarzt Arzneimittel, die aufgrund der Richtlinien nach [§ 92 Abs 1 Satz 2 Nr 6 SGB V](#) von der Versorgung ausgeschlossen seien, ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen dürfe. Daraus ergebe sich, dass die Richtlinienkompetenz des Beklagten auch den Ausschluss von Arzneimitteln von der Verordnungsfähigkeit umfasse. Im Übrigen habe der Patentstatus eines Arzneimittels für die Verordnungsfähigkeit generell und für die Prüfung eines Arzneimittels unter Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten keine Bedeutung.

II

22

Die Revision des Beklagten ist begründet. Das Urteil des LSG ist aufzuheben und der Rechtsstreit antragsgemäß an das Berufungsgericht zurückzuverweisen.

23

1. Die Klagen gegen die Therapiehinweise vom 16. Februar 2000 und 15. Juni 2004 sind zulässig.

24

a) Richtige Klageart ist jeweils die Feststellungsklage gemäß [§ 55 Abs 1 Nr 1 SGG](#) ("Bestehen eines Rechtsverhältnisses"). Das LSG hat hingegen als zutreffende Klageart gegen den Therapiehinweis vom 15. Juni 2004 die Anfechtungsklage ([§ 54 Abs 1 Satz 1](#) Variante 1 SGG) angesehen. Hinsichtlich des ursprünglichen Therapiehinweises vom 16. Februar 2000 hat es die Feststellungsklage - in der Form der Fortsetzungsfeststellungsklage ([§ 131 Abs 1 Satz 3 SGG](#)) - für die richtige Klageart gehalten. Dem folgt der Senat nicht.

25

Das LSG hat sich für seine Auffassung bezüglich der Anfechtungsklage auf die entsprechende Anwendung des [§ 92 Abs 3 Satz 1 SGB V](#) berufen. Nach dieser Vorschrift gelten für Klagen gegen die "Zusammenstellung der Arzneimittel nach Absatz 2" die Vorschriften über die Anfechtungsklage entsprechend. Nach Satz 2 aaO haben die Klagen keine aufschiebende Wirkung. Die in [§ 92 Abs 2 Satz 1 SGB V](#) angesprochene Zusammenstellung erfasst, wie sich aus der Vorschrift ergibt, nur Arzneimittel, für die nach [§ 35](#) oder [§ 35a SGB V](#) Festbeträge festgesetzt sind. Das ist bei dem hier betroffenen Wirkstoff Clopidogrel nicht der Fall; das von der Klägerin aus diesem Wirkstoff hergestellte Fertigarzneimittel "Plavix" ist deshalb auch nicht Bestandteil der "Zusammenstellung" nach [§ 92 Abs 2 SGB V](#), sodass eine unmittelbare Anwendung des [§ 92 Abs 3 Satz 1](#) und 2 SGB V ausscheidet.

26

Eine analoge Anwendung der genannten Vorschriften auf Einzel-Therapiehinweise und damit deren Anfechtung in entsprechender Anwendung der Regelungen über die Anfechtungsklage ist im Hinblick auf den Ausnahmecharakter der Vorschrift nicht möglich. Ihr Anwendungsbereich ist auf die Anfechtung der Preisvergleichsliste im Sinne des [§ 92 Abs 2 SGB V](#) beschränkt, der als Bestandteil der AMR normative Qualität zukommt, die mithin kein Verwaltungsakt ist, sodass der Gesetzgeber für die Rechtsschutzgewährung eine entsprechende Geltung der Vorschriften über die Anfechtungsklage angeordnet hat. Die Einführung dieser besonderen Rechtsschutzmöglichkeit hatte die Sicherung einer wirtschaftlichen Arzneimitteltherapie über die Einführung der Preisvergleichsliste gemäß [§ 92 Abs 2 Satz 1 SGB V](#) zum Ziel, wie die Begründung zu der durch das Gesundheits-Reformgesetz (GRG) vom 20. Dezember 1988 ([BGBl I 2477](#)) eingeführten Vorschrift ergibt. Danach sollte zwar ausdrücklich Rechtsschutz gegen die Preisvergleichsliste eingeräumt, zugleich aber im öffentlichen Interesse die üblicherweise mit der Anfechtungsklage verbundene aufschiebende Wirkung ausgeschlossen werden (Bericht des BT-Ausschusses für Arbeit und Sozialordnung, [BT-Drucks 11/3480, S 59](#), zu § 100, zu Abs 2a). Diese spezifische Konstellation für die Schaffung einer besonderen Rechtsschutzmöglichkeit mit dem damit verbundenen Ausschluss der aufschiebenden Wirkung der Anfechtungsklage lässt es nicht zu, die Anwendung der Vorschriften des [§ 92 Abs 3 Satz 1](#) und 2 SGB V auf andere Fallgestaltungen zu übertragen, in denen ebenfalls über die Rechtmäßigkeit normativer Regelungen im Zusammenhang mit der Arzneimittelversorgung gestritten wird. Deshalb ist die vom LSG befürwortete analoge Anwendung des [§ 92 Abs 3 SGB V](#) auf Klagen gegen Therapiehinweise nicht möglich. Da der Anwendungsbereich der Fortsetzungsfeststellungsklage nach [§ 131 Abs 1 Satz 3 SGG](#) auf erledigte Verwaltungsakte beschränkt ist, kann auf diese Vorschrift auch der - nach Ersetzung des Therapiehinweises vom 16. Februar 2000 durch den Hinweis vom 15. Juni 2004 - im Berufungsrechtszug geänderte Klageantrag nicht gestützt werden.

27

b) Die Klagen gegen beide Therapiehinweise sind aber als Feststellungsklagen zulässig. Dem steht nicht entgegen, dass sich die Klägerin unmittelbar gegen untergesetzliche Rechtsnormen wendet und das SGG im Unterschied zur Verwaltungsgerichtsordnung (VwGO) keine Normenkontrollklage kennt. Dieser Grundsatz ist zunächst durch die Einführung des [§ 35a Abs 7 SGB V](#) durch das Gesetz vom 27. Juli 2001 ([BGBl I 1948](#)) durchbrochen worden. Danach kann gegen die Verordnung zur Festsetzung von Festbeträgen unmittelbar Klage erhoben werden. Abgesehen davon hat es das BSG unter Verweis auf die Rechtsschutzgarantie des [Art 19 Abs 4 Satz 1 GG](#) zugelassen, dass im Recht der GKV juristische und natürliche Personen, die durch untergesetzliche Normen oder deren Fehlen in rechtlich geschützten Belangen betroffen sind, dagegen klagen können (s hierzu bereits [BSGE 71, 42](#), 52 = [SozR 3-2500 § 87 Nr 4](#) S 19 f - mit dem Hinweis auf Rechtsschutz gegen untergesetzliche Rechtsnormen durch die Fachgerichtsbarkeit; [BSGE 72, 15](#), 17 ff = [SozR 3-2500 § 88 Nr 2](#) S 12 ff; [BSGE 78, 91](#) f = [SozR 3-5540 § 25 Nr 2](#) S 3 f; [BSGE 83, 118](#), 122 = [SozR 3-2500 § 145 Nr 1](#) S 6; BSG - Urteil vom 28. April 1999 - [B 6 KA 52/98 R](#) - USK 99114 S 666; [BSGE 86, 223](#), 225 = [SozR 3-2500 § 138 Nr 1](#) S 3; vgl auch [BSGE 90, 61](#), 64 = [SozR 3-2500 § 87 Nr 35](#) S 204). Diese Möglichkeit besteht in denjenigen Ausnahmefällen, in denen die Betroffenen ansonsten keinen effektiven Rechtsschutz erreichen können, etwa weil ihnen nicht zuzumuten ist, auf Vollzugsakte zur Umsetzung der untergesetzlichen Norm zu warten, oder die Wirkung der Norm ohne anfechtbare Vollzugsakte eintritt. Mit der Feststellungsklage ist es möglich, die Anwendung und Wirksamkeit gesetzesnachrangiger Rechtsvorschriften überprüfen zu lassen, wenn nur auf diese Weise wirksamer Rechtsschutz erlangt werden kann und der Kläger ein berechtigtes Interesse an der Feststellung hat (vgl [BSGE 83, 118](#), 122 = [SozR 3-2500 § 145 Nr 1](#) S 6). Dem entspricht die Rechtsprechung des BVerfG, das in seinem Beschluss vom 17. Januar 2006 ([1 BvR 541/02](#) ua - [NVwZ 2006, 922](#)) unter Hinweis ua auf das Urteil des BSG vom 13. Januar 1993 ([BSGE 72, 15](#) = [SozR 3-2500 § 88 Nr 2](#)) eine Verpflichtung des von einer Rechtsverordnung des Bundes betroffenen Bürgers postuliert, vor Erhebung einer Verfassungsbeschwerde Feststellungsklage gegen die Bundesrepublik Deutschland als Normgeber zu erheben, wenn er sich durch Regelungen in der Rechtsverordnung beeinträchtigt sieht. Legt der Betroffene unmittelbar Verfassungsbeschwerde ein, ist diese als Urteilsverfassungsbeschwerde wegen fehlender Erschöpfung des Rechtsweges nach [§ 90 Abs 2](#) Bundesverfassungsgerichtsgesetz (BVerfGG) bzw als Rechtssatzverfassungsbeschwerde wegen Fehlens unmittelbarer Betroffenheit unzulässig, unabhängig davon, ob die in Rede stehende Rechtsverordnung von [§ 47 VwGO](#) erfasst wird und folglich eine unmittelbare Klagemöglichkeit eröffnet ist (BVerfG, Beschluss vom 17. Januar 2006, [aaO](#)).

28

Bei den Therapiehinweisen vom 16. Februar 2000 und 15. Juni 2004, deren Anwendbarkeit und Wirksamkeit hier umstritten sind, handelt es sich um untergesetzliche Rechtsnormen, denn sie sind Teil der auf [§ 92 Abs 1 Satz 2 Nr 6 SGB V](#) beruhenden AMR. Die vom Bundesausschuss/GBA auf der Rechtsgrundlage des [§ 92 SGB V](#) erlassenen Richtlinien sind nach der Rechtsprechung der mit dieser Frage befassten Senate des BSG untergesetzliche Rechtsnormen ([BSGE 78, 70, 75 = SozR 3-2500 § 92 Nr 6 S 30; BSGE 82, 41, 47 f = SozR 3-2500 § 103 Nr 2 S 17](#) (6. Senat); [BSGE 81, 73, 81 = SozR 3-2500 § 92 Nr 7 S 56](#) (1. Senat); BSG [SozR 4-2500 § 37 Nr 7](#) RdNr 20 (3. Senat)). [§ 92 Abs 1 Satz 2 Nr 6 SGB V](#) ermächtigt den Bundesausschuss/GBA zum Erlass von Richtlinien über die "Verordnung von Arzneimitteln" im Hinblick auf eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung iS des [§ 92 Abs 1 Satz 1 SGB V](#). Ob der Beklagte Therapiehinweise bezogen auf einzelne Wirkstoffe und deren therapeutische Vergleichbarkeit geben darf, ist für die Normqualität solcher Hinweise als Bestandteil der AMR ohne Bedeutung.

29

c) Das Feststellungsinteresse der Klägerin als Arzneimittelherstellerin fehlt nicht deshalb, weil sie nicht Adressat der Therapiehinweise ist. Die Hinweise richten sich an die Vertragsärzte, indem sie diese über den wirtschaftlichen Einsatz des Wirkstoffs Clopidogrel informieren.

30

In der Rechtsprechung des BVerfG ist anerkannt, dass ein Bedürfnis nach Rechtsschutz gegeben sein kann, wenn der maßgebliche Hoheitsakt zwar an Dritte gerichtet ist, aber eine hinreichend enge Beziehung zwischen der Grundrechtsposition des Beschwerdeführers und der Maßnahme besteht ([BVerfGE 108, 370, 384](#)). Deshalb hat das BVerfG Verfassungsbeschwerden von Verbrauchern gegen unmittelbar an Geschäftsinhaber gerichtete Regelungen über den Ladenschluss ebenso als zulässig angesehen wie solche gegen Steuernormen, die eine bestimmte Gruppe von Steuerpflichtigen begünstigen, soweit sie von Personen erhoben worden sind, die von der Begünstigung ausgeschlossen sind ([BVerfGE 13, 230, 232 f; 18, 1, 12, 17](#)). Hier kann die Klägerin schlüssig geltend machen, durch die Therapiehinweise in ihrer durch [Art 12 Abs 1 GG](#) geschützten Berufsausübungsfreiheit betroffen zu sein. Die Erwägungen, aus denen das BVerfG eine grundrechtliche Betroffenheit der Arzneimittelhersteller durch die Festsetzung von Festbeträgen für Arzneimittel seitens der Spitzenverbände der Krankenkassen ([§ 35 SGB V](#)) verneint hat ([BVerfGE 106, 275, 298 ff = SozR 3-2500 § 35 Nr 2 S 17 ff](#)), greifen hier nicht ein.

31

Die Therapiehinweise betreffen im Sinne berufsregelnder Tendenz (BVerfG aaO, 299 bzw S 18) die Marktposition des von der Klägerin hergestellten Präparates Plavix. Zwar steht nicht die Verordnungsfähigkeit von Plavix zu Lasten der Krankenkassen insgesamt und damit der Zugang zum Markt der GKV-Versicherten im Streit. Der Hinweis soll aber bewirken, dass der Wirkstoff Clopidogrel zur Prophylaxe von Herzinfarkten und Schlaganfällen nur verordnet wird, wenn ASS zu diesem therapeutischen Zweck nicht eingesetzt werden kann. Durch die im Regelfall angestrebte Verordnung von ASS sollen erhebliche Kosten zu Lasten des ansonsten mit Clopidogrel erzielten Umsatzes eingespart werden. In dieser Situation greifen die Therapiehinweise in die grundrechtlich geschützte Berufsausübungsfreiheit des Herstellers eines Fertigarzneimittels mit dem Wirkstoff Clopidogrel ein, weil sie - auch - eine objektiv berufsregelnde Tendenz entfalten (zu dieser Voraussetzung einer Betroffenheit des Schutzbereichs des [Art 12 Abs 1 GG](#) näher [BVerfGE 110, 274, 288 - Ökosteuer](#)).

32

Dem Feststellungsinteresse der Klägerin kann nicht entgegengehalten werden, die Therapiehinweise bewirkten keine strikte Bindung der Vertragsärzte beim Einsatz von Clopidogrel. Nach ihrem Inhalt "sollte" die Indikationsstellung für die Verordnung von Clopidogrel "sehr restriktiv" erfolgen; bei der prophylaktischen Behandlung der einschlägigen Krankheitsbilder "sollte" vorrangig ASS eingesetzt werden. Bereits der Wortlaut der Therapiehinweise gestattet dem Vertragsarzt ein Abgehen von den dort formulierten Vorgaben, ohne dass zu diesem Zweck auf die Ausnahmeregelung des [§ 31 Abs 1 Satz 4 SGB V](#) zurückgegriffen werden muss. Das Ausmaß der Betroffenheit der Klägerin durch die Therapiehinweise hängt danach wesentlich davon ab, wie die Vertragsärzte auf diese reagieren. Daraus kann jedoch nicht geschlossen werden, die Klägerin werde durch die Hinweise allenfalls mittelbar und allein abhängig vom künftigen Ordnungsverhalten der Ärzte beeinträchtigt. Denn der Beklagte will das Ordnungsverhalten der Vertragsärzte hinsichtlich der Entscheidung über die Verordnung von Clopidogrel oder ASS steuern. Die Hinweise binden die Vertragsärzte zumindest durch die Vorgabe eines Regel-Ausnahme-Verhältnisses; die vorrangige Anwendung von ASS wird mehr als nur unverbindlich vorgeschlagen. Diese Vorgabe kann und soll nach dem Willen des Beklagten durch Maßnahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfung ([§ 106 SGB V](#)) durchgesetzt werden.

33

d) Das Feststellungsinteresse fehlt auch nicht deshalb, weil die Hersteller von Arzneimitteln keine aus [Art 12 Abs 1 GG](#) abzuleitende Rechtsposition innehaben, kraft derer sie zur gerichtlichen Prüfung stellen könnten, ob die Ausgestaltung des Leistungsumfangs der GKV rechtmäßig ist ([BVerfGE 106, 275, 299-304 = SozR 3-2500 § 35 Nr 2 S 18-22](#)). Regelungen, nach denen bestimmte geringfügige Gesundheitsstörungen generell nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen behandelt werden dürfen, beeinträchtigen grundrechtlich geschützte Belange der Hersteller von Arzneimitteln ebenso wenig wie der in [§ 34 Abs 2 SGB V](#) ausdrücklich zugelassene Ausschluss solcher Arzneimittel von der Verordnungsfähigkeit, die nach ihrer Zweckbestimmung bei geringfügigen Gesundheitsstörungen verordnet werden. Derartige Regelungen des Leistungsumfangs der GKV, die allein die Rechtssphäre der Versicherten, der Kostenträger und der Vertragsärzte betreffen, sind hier nicht im Streit.

34

Vielmehr geht es vorliegend um einen Eingriff in die wettbewerbliche Situation eines in der GKV prinzipiell ordnungsfähigen Arzneimittels. Das BVerfG sieht den Gewährleistungsbereich der Berufsausübungsfreiheit als beeinträchtigt an, wenn ein Träger von Staatsgewalt marktrelevante Informationen verbreitet, die sich im Nachhinein als unrichtig erweisen und dennoch weiterverbreitet bzw nicht korrigiert werden ([BVerfGE 105, 252, 273 - Glykol](#)). Die den Therapiehinweisen des Beklagten zugrunde liegende Annahme weitgehender therapeutischer Gleichwertigkeit der beiden Wirkstoffe enthält - zumindest auch - medizinisch-pharmakologische Bewertungen, deren

Richtigkeit bzw Vertretbarkeit feststellbar ist. Unter dem Gesichtspunkt der Gewährleistung effektiven Rechtsschutzes kann in einem solchen Fall die Zulässigkeit einer Klage nicht davon abhängen, ob sich die Annahmen in den Therapiehinweisen nach Abschluss eines gerichtlichen Verfahrens als falsch herausstellen.

35

Der 3. Senat des BSG hat in seinem Urteil vom 24. November 2004 ([BSGE 94, 1](#) = [SozR 4-2500 § 35 Nr 3](#)) ausgeführt, dass die Hersteller von Arzneimitteln nach der verbindlichen ([§ 31 Abs 1 BVerfGG](#)) Rechtsauffassung des BVerfG durch das Festbetragssystem als solches nicht in ihren Grundrechten beeinträchtigt werden und dass dasselbe für die Beschränkung der Verordnungsfähigkeit auf wirtschaftliche Arzneimittel gilt (aaO, jeweils RdNr 17). Das ändert aber nichts daran, dass die Hersteller gerichtlichen Rechtsschutz gegen solche staatlichen Maßnahmen beanspruchen können, die den Wettbewerb mit ihren Konkurrenten verfälschen. Wird eine Versorgungsalternative infolge unzutreffender medizinisch-pharmakologischer Bewertung zu Unrecht als mit anderen Arzneimitteln gleichwertig eingestuft, so bedeutet das nicht nur eine Fehlinformation des Arztes und eine Benachteiligung des Versicherten, der ein für ihn geeignetes Arzneimittel deshalb nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erhält. Es beinhaltet auch eine Benachteiligung des betroffenen Arzneimittelherstellers im Wettbewerb, wenn die besondere therapeutische Qualität seines Arzneimittels durch Gleichbewertung mit andersartigen Konkurrenzprodukten verneint wird und dieses Arzneimittel als durch andere gleichwertig ersetzbar erscheint (BSG, aaO, RdNr 35 bzw 31). Nichts anderes gilt, wenn fälschlicherweise ein teureres Arzneimittel durch eine staatliche Maßnahme als unwirtschaftlich gekennzeichnet und seine Verordnung weitgehend eingeschränkt wird, weil es - infolge einer unzutreffenden Bewertung seiner Wirkungsweise - als mit dem billigeren Präparat therapeutisch gleichwertig beurteilt wird. Entsprechend hat der erkennende Senat für die Konstellation, dass sich ein Produzent von Kontrastmitteln gegen eine Entscheidung des Bewertungsausschusses ([§ 87 Abs 2 SGB V](#)) gewandt hat, die Klage für zulässig gehalten, soweit das Unternehmen geltend gemacht hat, ohne Korrektur des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes für vertragsärztliche Leistungen in seiner Betätigungsfreiheit am Markt gegenüber anderen Anbietern von Kontrastmitteln benachteiligt zu sein (BSG [SozR 3-2500 § 87 Nr 35](#) S 204/205). Die Klägerin muss die Beeinträchtigung ihrer Umsatzchancen mit dem Präparat Clopidogrel deshalb nur hinnehmen, wenn der Beklagte bei der Beurteilung der therapeutischen Gleichwertigkeit zwischen Clopidogrel und ASS die maßgeblichen gesetzlichen Vorgaben beachtet hat. Macht sie plausibel geltend, das sei nicht der Fall, ist sie befugt, die betreffende Maßnahme, hier die auf Nr 14 iVm der Anl 4 AMR gestützten Therapiehinweise zu Clopidogrel, mit der Feststellungsklage anzugreifen. Diesen Darlegungsanforderungen hat die Klägerin entsprochen; das stellt auch der Beklagte nicht in Abrede.

36

e) Ein Feststellungsinteresse der Klägerin ist auch hinsichtlich der Anwendbarkeit und der Rechtmäßigkeit des Therapiehinweises des Bundesausschusses vom 16. Februar 2000 gegeben, obwohl dieser durch den Therapiehinweis vom 15. Juni 2004 ersetzt worden ist. Sie hat angekündigt, im Falle der Rechtswidrigkeit des Therapiehinweises von 16. Februar 2000 Schadensersatzansprüche gegen den Beklagten geltend zu machen. Nur wenn ein entsprechender Schadensersatzprozess offensichtlich aussichtslos wäre, ließe dies das Feststellungsinteresse entfallen (vgl BVerwG [NVwZ 1992, 1092](#); [BFHE 187, 159](#), 165 f). Davon kann hier nicht von vornherein ausgegangen werden.

37

f) Der Zulässigkeit der Feststellungsklagen steht schließlich nicht entgegen, dass diese gegenüber einer möglichen Anfechtungs-, Verpflichtungs- oder Leistungsklage subsidiär ist (vgl [§ 43 Abs 2 VwGO](#) und dessen entsprechende Geltung im Sozialgerichtsprozess; dazu Keller in: Meyer-Ladewig/Keller/Leitherer, SGG, 8. Aufl 2005, § 55 RdNr 19 mwN). Vollzugsakte von Behörden haben zur Anwendung der AMR jedenfalls gegenüber den Arzneimittelherstellern nicht zu ergehen.

38

2. Ob die Feststellungsklagen begründet sind, vermag der Senat auf der Grundlage der Feststellungen des LSG nicht abschließend zu beurteilen. Das nötigt zur Zurückverweisung des Rechtsstreits ([§ 170 Abs 2 Satz 2 SGG](#)). Allerdings stand bzw steht dem Bundesausschuss/GBA für präparate- bzw wirkstoffbezogene Therapiehinweise entgegen der Rechtsauffassung des LSG eine hinreichend bestimmte gesetzliche Grundlage zur Verfügung.

39

Nach [§ 92 Abs 1 Satz 1](#) iVm Satz 2 Nr 6 SGB V in der weitgehend unverändert fortgeltenden Fassung des GRG beschließt der (damalige) Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten bei der Verordnung von Arzneimitteln. Diese Ermächtigung dient der Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebotes gemäß [§ 12 Abs 1 SGB V](#).

40

a) Die Vorschrift entspricht § 368p Abs 1 Reichsversicherungsordnung (RVO) in der - soweit hier von Bedeutung - unveränderten Fassung des Gesetzes über das Kassenarztrecht vom 17. August 1955 ([BGBl I 513](#)). Von der Befugnis zum Erlass von Richtlinien über die wirtschaftliche Versorgung mit Arzneimitteln hat der (damalige) Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen erstmals am 12. Dezember 1960 Gebrauch gemacht (Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln in der kassenärztlichen Versorgung, BAnz Nr 251 vom 29. Dezember 1960). In Nr 11 dieser Richtlinien war bereits bestimmt, dass bei gleichartig wirkenden Arzneimitteln nur das in Form und Menge Wirtschaftlichste verordnet werden soll.

41

§ 368p Abs 1 RVO ist durch das Krankenversicherungs-Kostendämpfungsgesetz (KVKG) vom 27. Juni 1977 ([BGBl I 1069](#)) um einen Satz 2 ergänzt worden. Danach haben "die Richtlinien über die Verordnung von Arznei- und Heilmitteln ... Arznei- und Heilmittel so

zusammenzustellen, daß dem Arzt der Preisvergleich und die Auswahl therapiegerechter Verordnungsmengen ermöglicht wird". Diese Gesetzesfassung geht auf einen Vorschlag des BT-Ausschusses für Arbeit und Sozialordnung zurück, der eine gegenüber dem Regierungsentwurf stärkere Verbindlichkeit der AMR für notwendig hielt: Die "Änderung des Absatzes 1 (§ 368p RVO) sieht in gegenüber der Regierungsvorlage verbindlicher Weise vor, daß die Richtlinien ... Hinweise für den Kassenarzt enthalten müssen, welche ihm Preisvergleiche ermöglichen und die Auswahl therapiegerechter Verordnungsmengen erleichtern. Die Ausschlußmehrheit geht hierbei davon aus, daß die Richtlinien selbst so lange Preisvergleichsmöglichkeiten aufzeigen müssen, als die ... Sachverständigenkommission beim Bundesgesundheitsamt noch nicht die sogenannte Transparenzliste erarbeitet hat" ([BT-Drucks 8/338, S 65](#)). Da jeder Preisvergleich durch den verordnenden Vertragsarzt voraussetzt, dass Arzneimittel mit vergleichbarer Wirkung für bestimmte Indikationen einander gegenüber gestellt werden, war der Bundesausschuss zumindest seit der Ergänzung des § 368p Abs 1 RVO durch das KVKG zur Beurteilung der therapeutischen Wirkung einzelner Arzneimittel bzw der in ihnen enthaltenen Wirkstoffe auch unter Preisgesichtspunkten berechtigt und sogar verpflichtet. § 368p Abs 1 RVO hat ihn mit dem Erlass von Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln beauftragt (dazu allgemein bereits [BSGE 63, 163](#), 165 = [SozR 2200 § 368p Nr 2](#)).

42

An die seit dem 1. Juli 1977 geltende Fassung des § 368p Abs 1 Satz 2 RVO hat [§ 92 Abs 2 Satz 1 SGB V](#) idF des GRG angeknüpft. Danach haben die Richtlinien nach Abs 1 Satz 2 Nr 6 (erg: des § 92) Arzneimittel unter Berücksichtigung der Festbeträge nach [§ 35 SGB V](#) so zusammenzustellen, dass dem Arzt der Preisvergleich und die Auswahl therapiegerechter Verordnungsmengen ermöglicht wird. Die Zusammenstellung der Arzneimittel ist nach Indikationsgebieten und Stoffgruppen zu gliedern. Diese Vorschrift ist als "Präzisierung der bisherigen Regelung im § 368p Abs 1 Satz 2 RVO" bezeichnet worden (Gesetzesentwurf der Bundesregierung vom 29. April 1988, BR-Drucks 200/88, S 194, zu § 100 RegE; Gesetzesentwurf der Fraktionen der CDU/CSU und FDP, [BT-Drucks 11/2237, S 194](#), zu § 100).

43

b) Von dieser Entstehungsgeschichte und von diesem Inhalt her determiniert die sachlich unveränderte Vorschrift des [§ 92 Abs 2 Satz 1 SGB V](#), die bis heute weiter gilt, die allgemeine Verpflichtung des Bundesausschusses/GBA zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebotes in der Weise, dass er verpflichtet ist, als Bestandteil der AMR unter Berücksichtigung der Festbeträge eine als Preisvergleichsliste bezeichnete Auflistung zu erstellen (vgl Hencke in: Peters (Hrsg), Handbuch der Krankenversicherung, Stand Oktober 2005, [§ 92 SGB V](#) RdNr 20). Dies konkretisierend - und auf dem Hintergrund der Anforderungen des Wirtschaftlichkeitsgebotes gemäß [§ 12 Abs 1 SGB V](#) - enthalten [§ 92 Abs 1 Satz 1](#) iVm Satz 2 Nr 6 und Abs 2 Satz 1 und 2 SGB V ein hinreichend bestimmtes Normprogramm für Therapiehinweise des Bundesausschusses/GBA über den wirtschaftlichen Einsatz bestimmter Arzneimittel.

44

Die Verpflichtung eines Vertragsarztes, bei zwei zur Behandlung einer bestimmten Gesundheitsstörung zur Verfügung stehenden, medizinisch gleichwertigen Therapieansätzen den kostengünstigeren zu wählen, ist - wie bereits unter der Geltung des § 368p Abs 1 RVO - Kernbestandteil des Wirtschaftlichkeitsgebotes im engeren Sinne (sog Minimalprinzip; vgl auch Arend Becker, Die Steuerung der Arzneimittelversorgung im Recht der GKV, 2006, 99). Das betrifft nicht die ethisch und rechtlich umstrittene Kosten-Nutzen-Bewertung im weiteren Sinne, also die Frage, ob die Verordnung eines besonders teuren, aber therapeutisch alternativen Arzneimittels in dem Sinne wirtschaftlich ist, dass die hohen Kosten den möglicherweise nur sehr begrenzten Nutzen (zB eine kurzfristige Verbesserung der Lebensqualität) rechtfertigen. Therapiehinweise wie die hier von der Klägerin angegriffenen zu Clopidogrel berühren auch nicht den in [§ 34 SGB V](#) speziell geregelten Ausschluss generell unwirtschaftlicher Arzneimittel von der Verordnungsfähigkeit im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gegenstand dieser Regelung sind grundsätzlich verkehrsfähige Arzneimittel, die unabhängig von bestimmten Indikationen nicht verschrieben werden sollen, vor allem, weil sie Wirkstoffkombinationen enthalten, die einem sinnvollen Einsatz in der medizinischen Versorgung entgegenstehen. Darum geht es bei den hier zu beurteilenden Therapiehinweisen nicht. Clopidogrel wird in ihnen nicht generell als unwirtschaftlich gekennzeichnet, sondern es wird dem Arzt geraten, im Normalfall einen in der Wirkung vergleichbaren, aber deutlich preiswerteren Wirkstoff zu verordnen. Dies durch den Erlass von Therapiehinweisen der hier zu beurteilenden Art zu konkretisieren ist der Beklagte grundsätzlich bereits auf der Grundlage seiner Generalermächtigung des [§ 92 SGB V](#) und im Hinblick auf die Zielsetzung des im SGB V mehrfach (ua in [§ 12 Abs 1 SGB V](#)) normierten Wirtschaftlichkeitsgebotes berechtigt.

45

c) Die Auffassung des Berufungsgerichts, die genannten Vorschriften enthielten keine hinreichend deutlichen gesetzlichen Festlegungen und seien deshalb im Hinblick auf die grundrechtliche Betroffenheit der Arzneimittelhersteller nicht bestimmt genug, trifft nicht zu. Das LSG beruft sich in diesem Zusammenhang zu Unrecht auf die Rechtsprechung des erkennenden Senats zu den Anforderungen an die gesetzliche Ermächtigung zum Erlass der Richtlinien über die vertragsärztliche Bedarfsplanung ([BSGE 82, 41](#), 48 = [SozR 3-2500 § 103 Nr 2](#)).

46

Die Richtlinien über die Bedarfsplanung (Bedarfsplanungs-Richtlinien-Ärzte) des Bundesausschusses/GBA berühren unmittelbar ua den Status derjenigen Ärzte, die eine Tätigkeit als niedergelassener Arzt anstreben. Diese kann im Hinblick darauf, dass ca 87 % der Wohnbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland in der GKV versichert sind, typischerweise nicht ohne die Zulassung zur vertragsärztlichen Versorgung ausgeübt werden. Die Bedarfsplanungs-Richtlinien-Ärzte betreffen den Zugang zu oder den Ausschluss von der vertragsärztlichen Tätigkeit in einem wegen Überversorgung nach [§ 103 Abs 1 Satz 2 SGB V](#) für Neuzulassungen gesperrten Planungsbereich. Ihnen kommt normative Wirkung auch im Verhältnis zu nicht in die vertragsärztliche Versorgung einbezogenen Dritten, nämlich den sich um eine Zulassung bewerbenden Ärzten, zu. Im Hinblick auf diese sog Außenseiterer Streckung der Richtlinien hat der Senat für die Rechtmäßigkeit der die Zulassung ausschließenden Vorschriften der Bedarfsplanungs-Richtlinien-Ärzte des Bundesausschusses/GBA engmaschige gesetzliche Vorgaben gefordert, die die Geltung dieser untergesetzlichen Normen gegenüber Außenstehenden rechtfertigen. An dieser im Urteil vom 18. März 1998 ([BSGE 82, 41](#), 48 f = [SozR 3-2500 § 103 Nr 2](#) S 17 f) begründeten Rechtsprechung hat der Senat im Urteil vom 23. Februar 2005 ([BSGE 94, 181](#) = [SozR 4-2500 § 103 Nr 2](#), jeweils RdNr 20-24) ausdrücklich festgehalten.

Eine vergleichbare Konstellation - wie bei der Erstreckung der Bedarfsplanungs-Richtlinien-Ärzte auf Zulassungsbewerber - besteht bei den Therapiehinweisen zur wirtschaftlichen Verordnung von Arzneimitteln im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung nicht. Durch Therapiehinweise werden die Hersteller der betroffenen Arzneimittel nicht von der Teilhabe an der Versorgung der Versicherten der GKV ausgeschlossen. Auch wenn der Senat in wirkstoffbezogenen vergleichenden Therapiehinweisen - anders als das BVerfG im Urteil vom 17. Dezember 2002 in der Festsetzung von Arzneimittelfestbeträgen ([BVerfGE 106, 275, 298 ff](#) = [SozR 3-2500 § 35 Nr 2 S 17 ff](#)) - eine den Arzneimittelhersteller betreffende Berufsausübungsregelung sieht (s o 1.d), ist die Intensität des Eingriffs gering. Die Verordnungsfähigkeit des Wirkstoffs Clopidogrel und damit auch des von der Klägerin hergestellten Arzneimittels Plavix im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ist nicht betroffen. Die Therapiehinweise wirken sich auf die Umsätze, die die Klägerin mit Plavix in der GKV erzielen kann, nur so weit aus, wie die Vertragsärzte sich an ihnen orientieren. Diese können zum einen in begründeten Ausnahmefällen von den Vorgaben der Therapiehinweise abweichen (vgl [§ 31 Abs 1 Satz 4 SGB V](#)). Zum anderen wird ihnen bereits durch die Formulierung der Therapiehinweise ein Spielraum bei der Verordnung eingeräumt. Im Übrigen konkretisiert die Vorgabe des Beklagten gegenüber den Vertragsärzten, bei - unterstellter - therapeutischer Gleichwertigkeit von Clopidogrel und ASS solle - abgesehen von bestimmten, näher präzisierten Ausnahmefällen - der deutlich preisgünstigere Wirkstoff ASS verordnet werden, lediglich das für die vertragsärztliche Versorgung generell konstitutive Wirtschaftlichkeitsgebot. Diese Vorgabe betrifft die Hersteller von Arzneimitteln nicht strukturell anders als ein Arzneiregress im Rahmen der vertragsärztlichen Wirtschaftlichkeitsprüfung ([§ 106 SGB V](#)), den der Prüfungsausschuss gegen einen Vertragsarzt mit der Begründung festsetzt, dieser hätte zur Prophylaxe von Herzinfarkten und Schlaganfällen häufiger ASS als Clopidogrel verordnen und damit in erheblichem Umfang Verordnungskosten einsparen können. Es liegt auf der Hand, dass ein solcher Regressbescheid den Hersteller eines Präparates mit dem Wirkstoff Clopidogrel nicht in verfassungsrechtlich relevanter Weise in der durch [Art 12 Abs 1 GG](#) geschützten Berufsausübungsfreiheit tangieren würde. Eine normative Regelung, die den tragenden Grundsatz einer entsprechenden Regressentscheidung, nämlich aus wirtschaftlichen Gründen im Normalfall eher ASS als Clopidogrel zu verordnen, in Form einer generellen Regelung fasst, hinreichende Ausnahmemöglichkeiten für den einzelnen Vertragsarzt jedoch ausdrücklich vorsieht, hat zwar wegen des größeren Adressatenkreises stärkere Auswirkungen auf das Ordnungsverhalten der Ärzte als ein Regressbescheid in einem Einzelfall. Das ändert aber nichts daran, dass die Auswirkungen auf die Absatzchancen des Herstellers vom Ordnungsverhalten der Vertragsärzte und vom nicht sicher prognostizierbaren Verhältnis von Regel und Ausnahme in den betroffenen Behandlungsfällen abhängen, wobei des Weiteren die Absatzchancen ganz wesentlich von der Preisgestaltung des Herstellers beeinflusst werden. Entgegen der Auffassung des LSG ist daher - anders als bei den Regelungen der Bedarfsplanungs-Richtlinien-Ärzte für Zulassungsbewerber - wegen der nur geringen Eingriffstiefe der Therapiehinweise ein "besonders dichtes Normprogramm" für die Ermächtigung zu ihrem Erlass nicht zu fordern.

d) Dem Berufungsgericht ist auch insoweit nicht zu folgen, als es aus dem Umstand, dass der Gesetzgeber im Zusammenhang mit der Gewährleistung einer wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung zahlreiche spezielle Regelungen über Befugnisse des Bundesausschusses/GBA getroffen hat, Anhaltspunkte dafür ableitet, die Generalermächtigung des [§ 92 Abs 1 Satz 1 iVm Satz 2 Nr 6 SGB V](#) scheide als gesetzliche Grundlage für wirkstoffbezogene Therapiehinweise aus. Der zutreffende Verweis auf die zahlreichen Änderungen der gesetzlichen Vorschriften über die Steuerung der Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelversorgung in den letzten Jahren rechtfertigt nicht die Schlussfolgerung, Therapiehinweise fänden in der Generalermächtigung des [§ 92 Abs 1 Satz 1, Satz 2 Nr 6 SGB V](#) keine zureichende gesetzliche Ermächtigung (mehr).

Aus der in [§ 92 Abs 2 Satz 1](#) und 2 SGB V bereits idF des GRG enthaltenen besonderen Verpflichtung des Bundesausschusses/GBA, unter Angabe der Kosten eine Preisvergleichsliste nach Indikationsgebieten und Stoffgruppen der Arzneimittel zu erstellen, kann nicht hergeleitet werden, dass er aufgrund seiner allgemeinen Ermächtigung in [§ 92 Abs 1 Satz 1, Satz 2 Nr 6 SGB V](#) nicht berechtigt (gewesen) sei, in Einzelhinweisen auf den wirtschaftlichen Einsatz von Arzneimitteln hinzuwirken. Die Verpflichtung des [§ 92 Abs 2 SGB V](#) zur Erstellung einer Preisvergleichsliste erweist sich gegenüber der allgemeinen Verpflichtung des Bundesausschusses/GBA aus [§ 92 Abs 1 Satz 1, Satz 2 Nr 6 SGB V](#) als die weitergehende. Denn die Arzneimittel sind in einer Liste zusammenzufassen mit der Verpflichtung, die Zusammenstellung der Arzneimittel nach Indikationsgebieten und Stoffgruppen zu gliedern. Demgegenüber konkretisiert der Einzel-Therapiehinweis des Bundesausschusses/GBA für den Vertragsarzt die sich aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot ergebende Verpflichtung in Bezug auf bestimmte pharmakologische Wirkstoffe, von gleichartig wirkenden Arzneimitteln das Günstigere zu verordnen. Solche Therapiehinweise finden in [§ 92 Abs 1 Satz 1 iVm Satz 2 Nr 6 SGB V](#) eine ausreichende Ermächtigungsgrundlage.

Demgegenüber kann aus den vom Gesetzgeber in der Vergangenheit mehrfach vorgenommenen Ergänzungen der Ermächtigungsgrundlage für den Erlass von AMR - und damit auch von Therapiehinweisen durch den Bundesausschuss/GBA - nicht gefolgert werden, diese Ermächtigung sei nicht ausreichend (gewesen). Der Gesetzgeber hat im Laufe der Jahre den Katalog der Steuerungsinstrumente zur Gewährleistung der Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelversorgung Schritt für Schritt erweitert und konkretisiert sowie seine Regelungsabsicht immer wieder verdeutlicht. Soweit er dabei (auch) auf Zweifel am Ausreichen der Generalermächtigung des Bundesausschusses/GBA für wirkstoffbezogene Therapiehinweise reagiert hat, wie sie ua im Berufungsurteil ihren Niederschlag gefunden haben, lässt dies nicht die Folgerung zu, der Gesetzgeber mache sich diese Zweifel zu eigen. Er mag regelmäßig gut beraten sein, eine höchststrichterliche Klärung von Streitfragen abzuwarten, bevor er ggf korrigierend eingreift. Entscheidet er sich aber anders, ist es Aufgabe der Rechtsprechung, mit Hilfe der anerkannten Grundsätze der Gesetzesauslegung zu ermitteln, ob der Gesetzgeber die Rechtslage lediglich klargestellt oder aber geändert hat. Diese Prüfung ergibt hier, dass er schon immer davon ausgegangen ist, der Bundesausschuss/GBA dürfe auf der Grundlage der Generalermächtigung wirkstoffbezogene Therapiehinweise erlassen.

e) Zuletzt hat der Gesetzgeber - unmittelbar vor der Entscheidung des Senats in diesem Verfahren - [§ 92 SGB V](#) geändert. Nach [§ 92 Abs 2 Satz 7 iVm Abs 2 Satz 7 SGB V](#) idF des Art 1 Nr 5 Buchst b des am 1. Mai 2006 in Kraft getretenen Gesetzes zur Verbesserung der

Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung (AVWG) vom 26. April 2006 ([BGBl I 984](#)) können in den (Arzneimittel-)Richtlinien nach Abs 1 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden. Dabei gilt [§ 92 Abs 1 Satz 1](#) 3. Halbsatz SGB V entsprechend. Nach dieser Vorschrift idF des Art 1 Nr 5 Buchst a AVWG kann der GBA 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 diagnostischem oder therapeutischem Nutzen verfügbar ist. Durch diese im ursprünglichen Gesetzentwurf der Fraktionen der CDU/CSU und SPD zum AVWG vom 13. Dezember 2005 ([BT-Drucks 16/194](#)) noch nicht enthaltenen und im Zuge der Gesetzesberatungen im BT-Ausschuss für Gesundheit auch in Reaktion auf die Entscheidung des Berufungsgerichts eingefügten Regelungen (Beschlussempfehlung und Ausschussbericht vom 15. Februar 2006, [BT-Drucks 16/691 S 5](#)) sollte durch eine Präzisierung "klargestellt" werden, dass der GBA auch außerhalb von Preisvergleichslisten Therapiehinweise in den Richtlinien vorsehen kann ([BT-Drucks 16/691 S 11, 17](#); im Verlauf der Beratungen war allerdings zT auch die Auffassung vertreten worden, dass durch die Änderungen in [§ 92 SGB V](#) die Möglichkeit für Therapiehinweise zu Arzneimitteln "geschaffen" werde, s BT-Drucks aaO, S 12).

52

f) Darüber hinaus hat der Gesetzgeber in dem am 1. Januar 2004 in Kraft getretenen GMG dem GBA ausdrücklich die Berechtigung auch zur Vornahme von Versorgungsausschlüssen eingeräumt. Nach der Neufassung des [§ 92 Abs 1 Satz 1](#) 3. Halbsatz SGB V durch das GMG kann der GBA unter bestimmten Voraussetzungen ua die Verordnung von Leistungen, also auch die von Arzneimitteln, ausschließen. In der Begründung des Gesetzentwurfs der Fraktionen von SPD, CDU/CSU und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN heißt es hierzu, die "Ergänzung präzisiert das den Bundesausschüssen vom Gesetzgeber aufgegeben Normsetzungsprogramm (vgl. hierzu BSG v. 20. März 1996, Az.: [6 RKA 62/94](#), Methadon-Entscheidung und zuletzt BSG v. 19. Februar 2003 Az.: [B 1 KR 12/01](#) (richtig: [B 1 KR 18/01 R](#)), Bioresonanztherapie-Entscheidung) nach Inhalt, Zweck und Ausmaß klarer als bisher. Der Gesetzgeber trägt damit der Forderung nach engmaschigeren Gesetzesvorgaben Rechnung" ([BT-Drucks 15/1525, S 107](#), Zu Nr 71 (§ 92), Zu Buchst a, Zu Doppelbuchst bb). Diese im Leistungserbringungsrecht des SGB V angesiedelte Ermächtigung des GBA für Verordnungsausschlüsse wird gleichzeitig korrespondierend im Leistungsrecht der GKV dadurch abgesichert, dass nach [§ 31 Abs 1 Satz 1 SGB V](#) idF des GMG der Anspruch der Versicherten auf die Versorgung mit solchen Arzneimitteln beschränkt ist, die nicht nach § 34 "oder durch Richtlinien nach § 92 Abs 1 Satz 2 Nr 6 ausgeschlossen sind". [§ 31 Abs 1 SGB V](#) bestimmt in Satz 4 weiter, dass der Vertragsarzt ausnahmsweise Arzneimittel, die aufgrund der Richtlinien nach [§ 92 Abs 1 Satz 2 Nr 6 SGB V](#) von der Versorgung ausgeschlossen sind, in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen kann. Damit ist auch im Leistungsrecht ausdrücklich die Berechtigung des GBA festgeschrieben worden, Arzneimittel ua wegen fehlender Wirtschaftlichkeit von der Verordnungsfähigkeit auszuschließen (vgl Höfler in Kasseler Kommentar, Stand: 1. Mai 2006, [§ 31 SGB V](#) RdNr 8). Diese nur für die Anordnung von Versorgungsausschlüssen durch den GBA als erforderlich angesehene Konkretisierung der gesetzlichen Ermächtigung belegt zugleich, dass der Gesetzgeber diesen bereits vor Inkrafttreten des GMG als befugt angesehen hat, weniger stringente Regelungen wie zB Therapiehinweise zu treffen, die ausschließlich das Ordnungsverhalten der Vertragsärzte im Hinblick auf das Wirtschaftlichkeitsgebot und damit nur den Umfang des Einsatzes bestimmter Arzneimittel steuern.

53

Zuvor wurde die Vorschrift des [§ 92 Abs 2 SGB V](#) im Hinblick auf Therapiehinweise schon durch Art 1 Nr 2 AABG vom 15. Februar 2002 ([BGBl I 684](#)) um einen Satz 3 ergänzt. Darin wurde bestimmt, dass zu den einzelnen Indikationsgebieten Hinweise aufzunehmen sind, aus denen sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Das sollte dem einzelnen Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Regelung zielt vorrangig auf die sog Analogpräparate und speziell auf solche Präparate, die in die Preisvergleichsliste einzustellen sind. Sie beschränkt sich allerdings von vornherein nicht auf die genannten Arzneimittel, sondern erfasst nach ihrem Regelungsgehalt alle Arzneimittel, für die - auch außerhalb von Preisvergleichslisten - Therapiehinweise gegeben werden können.

54

Dieser Regelungsinhalt wird dadurch belegt, dass der Gesetzgeber auch schon vor Verabschiedung des AABG davon ausging, dass der Bundesausschuss berechtigt sei, Therapiehinweise zur Arzneimittelversorgung zu erlassen. Das zeigt die Begründung zum Entwurf des am 31. Dezember 2001 in Kraft getretenen Arzneimittelbudget-Ablösungsgesetzes vom 19. Dezember 2001 (ABAG, BGBl I 3773) auf. Dort ist zur beabsichtigten Neufassung des [§ 84 SGB V](#) - die so auch Gesetz geworden ist - im Zusammenhang mit innovativen Arzneimitteln ausgeführt ([BT-Drucks 14/6309](#), zu Nr 3 (§ 84), zu Abs 2, S 8): "Der wirtschaftliche und qualitätsgesicherte Einsatz dieser Mittel bezieht sich insbesondere auf die hierzu als Bestandteil der Richtlinien beschlossenen Therapiehinweise des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen und auf die Grundsatznorm des § 12 (SGB V)". Der Gesetzgeber des ABAG ging somit ohne weitere Problematisierung wie selbstverständlich davon aus, dass Therapiehinweise des Bundesausschusses zur Steuerung des wirtschaftlichen Einsatzes sogar von innovativen Arzneimitteln zulässig sind. Mithin waren bereits vor der Neuregelung des [§ 92 Abs 2 Satz 3 SGB V](#) durch das AABG und auch schon vor Inkrafttreten des ABAG Therapiehinweise des Bundesausschusses nach Auffassung des Gesetzgebers ein auf der Grundlage von [§ 92 Abs 1 Satz 1 SGB V](#) statthaftes Instrument.

55

g) Aus der Regelung über die Zulassung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der GKV ([§ 135 Abs 1 SGB V](#)) kann ebenfalls nicht geschlossen werden, dass für Therapiehinweise zum wirtschaftlichen Einsatz bestimmter Arzneimittel ein engmaschigeres Normprogramm erforderlich wäre, als in [§ 92 Abs 1 Satz 1, Satz 2 Nr 6 SGB V](#) enthalten ist. Einer Übertragung der Anforderungen, die sich aus [§ 135 Abs 1 SGB V](#) ergeben, auf die Richtlinienkompetenz des GBA zum wirtschaftlichen Einsatz von Arzneimitteln stehen bereits die strukturellen Unterschiede der Regelungen entgegen. Bei [§ 135 Abs 1 SGB V](#) handelt es sich um eine Vorschrift der Qualitätssicherung. Sie ist als Verbot mit Erlaubnisvorbehalt ausgestaltet. Neue, nicht zugelassene Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dürfen ohne eine entsprechende positive Entscheidung des GBA nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden. Therapiehinweise betreffen dagegen nicht die Zulassung von Arzneimitteln zur vertragsärztlichen Versorgung. Arzneimittel dürfen in der vertragsärztlichen Versorgung

grundsätzlich bereits dann verordnet werden, wenn sie nach dem AMG zugelassen sind.

56

Kontrovers war und ist im Hinblick auf die Kompetenz des GBA zur Methodenanerkennung nach [§ 135 Abs 1 SGB V](#) und zur Steuerung der Versorgung der Versicherten mit Arzneimitteln allein die hier nicht entscheidungserhebliche Frage, ob jedes arzneimittelrechtlich zugelassene Arzneimittel auch die Voraussetzungen der Wirtschaftlichkeit und Zweckmäßigkeit iS des [§ 12 Abs 1 SGB V](#) erfüllt und wie weit dementsprechend die Vorgreiflichkeit einer Zulassung nach dem AMG für den Einsatz des Arzneimittels im Rahmen der GKV reicht (vgl [BSGE 89, 184, 185](#) = [SozR 3-2500 § 31 Nr 8](#) - Sandoglobulin). Diese Debatte wird im wissenschaftlichen Schrifttum unter der Überschrift des Streites um die sog "vierte Hürde" im Rahmen der Arzneimittelpflichtprüfung geführt, also um eine an das Zulassungsverfahren nach dem AMG anschließende Prüfung des Einsatzes eines Arzneimittels in der GKV (vgl näher Arend Becker, aaO, 32, 33 sowie Greß/Niebuhr/Wasem, Regulierung des Marktes für verschreibungspflichtige Arzneimittel im internationalen Vergleich, 2005, 10, die im Einzelnen darstellen, dass in den Industriestaaten die arzneimittelrechtliche Zulassung regelmäßig nicht für die Kostenübernahme in den öffentlich-rechtlichen Finanzierungssystemen ausreicht). Anders als die Ermächtigung zur Zulassung oder zum Ausschluss von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach [§ 135 Abs 1 SGB V](#) bezieht sich die Ermächtigung des GBA zum Erlass von Therapiehinweisen auf den wirtschaftlichen Einsatz von Arzneimitteln. Daran halten sich auch die hier streitigen Therapiehinweise, die nicht den generellen Ausschluss des Wirkstoffes Clopidogrel von der Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen, sondern lediglich dessen wirtschaftliche Verordnung betreffen.

57

3. Soweit die Klägerin - über das Berufungsurteil hinausgehend - geltend macht, der Bundesausschuss/GBA sei unabhängig von der Ausgestaltung der gesetzlichen Ermächtigung nicht berechtigt, Therapiehinweise zu Lasten von Arzneimittelherstellern als Bestandteil der AMR zu erlassen, kann ihr nicht gefolgt werden. Sie beruft sich in diesem Zusammenhang darauf, das Regelungskonzept des Gesetzgebers, den GBA zum Erlass von Richtlinien (auch) über die wirtschaftliche Verordnung mit Arzneimitteln zu ermächtigen, sei mit dem GG unvereinbar. Das ist jedoch nicht der Fall. Deshalb ist für die von der Klägerin angeregte Vorlage nach [Art 100 Abs 1 GG](#) kein Raum.

58

a) In der Rechtsprechung des BSG ist der normativ wirkende Rechtscharakter der Richtlinien des Bundesausschusses/GBA ebenso geklärt wie die Verfassungsmäßigkeit dieser besonderen Form der Rechtsetzung, auch soweit natürliche und juristische Personen erfasst werden, die nicht an der Rechtsetzung beteiligt sind (stRspr seit [BSGE 78, 70](#) = [SozR 3-2500 § 92 Nr 6](#); s auch die Zusammenfassung der Rechtsprechung des BSG bei Engelmann, MedR 2006, 245, 248; für die Gegenauffassung zuletzt Kingreen, NJW 2006, 877, 879). Die Normsetzung durch den Bundesausschuss/GBA ist Teil eines umfassenden gesetzlichen Konzepts, nach dem auf der Grundlage der Vorgaben im SGB V die für die Funktionsfähigkeit der vertragsärztlichen Versorgung der Versicherten mit Sach- und Dienstleistungen erforderlichen Regeln durch die Partner der Versorgung in Normativverträgen vereinbart oder von Gremien der gemeinsamen Selbstverwaltung dieser Partner in Gestalt von Richtlinien getroffen werden. Dieses Konzept ist insgesamt mit dem GG vereinbar, wie der Senat zuletzt in seinem Urteil vom 9. Dezember 2004 ([BSGE 94, 50](#) = [SozR 4-2500 § 72 Nr 2](#), jeweils RdNr 65 ff) mit eingehender Begründung entschieden hat. Das BVerfG hat die Verfassungsbeschwerde gegen dieses Urteil mit Kammerbeschluss vom 14. Februar 2006 - 1 BvR 1917/05 - nicht zur Entscheidung angenommen. Der Erörterung bedarf danach nur noch der Aspekt der fehlenden Beteiligung der Arzneimittelhersteller an der Normsetzung des GBA auch im Falle des [§ 92 Abs 1 Satz 2 Nr 6 SGB V](#).

59

b) Das BVerfG hat sich in seinem Beschluss vom 6. Dezember 2005 ([1 BvR 347/98](#) - [SozR 4-2500 § 27 Nr 5](#) - Behandlung mit nicht anerkannten Behandlungsmethoden in der GKV) zur Frage der Übertragung von Rechtsetzungskompetenzen an den Bundesausschuss/GBA nicht näher geäußert, sondern nur auf die Rechtsprechung des BSG und die Auffassungen im rechtswissenschaftlichen Schrifttum hingewiesen (aaO, RdNr 29). Es hat jedoch in zwei Entscheidungen aus dem Jahre 2002 die zentralen verfassungsrechtlichen Grundfragen im Zusammenhang mit der Rechtsetzungsbefugnis des Bundesausschusses/GBA geklärt.

60

In seiner Entscheidung vom 5. Dezember 2002 zu den Wasserverbänden hat es ausgeführt, dass der parlamentarische Gesetzgeber Organe von Trägern der funktionalen Selbstverwaltung in begrenztem Umfang auch zu einem Handeln gegenüber Nichtmitgliedern ermächtigen darf. Das setzt voraus, dass Aufgaben und Handlungsbefugnisse der Organe in einem von der Volksvertretung beschlossenen Gesetz ausreichend vorher bestimmt sind und ihre Wahrnehmung der Aufsicht personell demokratisch legitimer Amtswalter unterliegt ([BVerfGE 107, 59, 94](#)). Diesen Anforderungen entsprechen die Regelungen im SGB V über den Erlass von Richtlinien durch den GBA. [§ 92 SGB V](#) enthält neben einer Generalermächtigung und einer Aufgabenzuweisung zahlreiche detaillierte Ermächtigungen (s die Nachweise bei Engelmann, aaO, 245, 246 mit Fußn 23), die inhaltlich hinreichend bestimmt sind, wobei - der Eigenart der zu regelnden Sachverhalte entsprechend - auf die Verwendung unbestimmter Rechtsbegriffe (zweckmäßig, wirtschaftlich) nicht verzichtet werden kann. Der GBA unterliegt der Aufsicht des Bundesministeriums für Gesundheit ([§ 91 Abs 10 SGB V](#) iVm dem Organisationserlass der Bundeskanzlerin vom 22. November 2005, [BGBl I, 3197](#) unter Nr I 1 Buchst c über die neue Bezeichnung des Ministeriums). Für den hier betroffenen Bereich der Richtlinien sieht [§ 94 SGB V](#) ergänzend ein Beanstandungs- und Selbsteintrittsrecht des Ministeriums vor. Ob dieses Beanstandungsrecht auf eine reine Rechtskontrolle beschränkt ist oder auch fachaufsichtliche Elemente umfasst, kann hier offen bleiben. Das BVerfG hat in seinem Beschluss vom 5. Dezember 2002 nicht entschieden, in welchem Umfang staatliche Aufsicht über Träger der funktionalen Selbstverwaltung auch "Ansätze einer Fachaufsicht einschließen müsse" ([BVerfGE 107, 59, 97](#)). Das Gericht referiert zustimmend die Aufsichtsregelungen in den von ihm geprüften Landesgesetzen und weist besonders auf das dort näher geregelte Eintrittsrecht der Aufsichtsbehörde für den Fall hin, dass der jeweilige Träger seine gesetzlichen oder satzungsmäßigen Aufgaben nicht erfüllt. Dem entspricht - jedenfalls in den verfassungsrechtlich allein relevanten Grundzügen - die Regelung des [§ 94 SGB V](#). Ob das zuständige Ministerium im Hinblick auf die streitbefangenen Therapiehinweise seine Aufsichtskompetenz umfassend wahrgenommen hat, ist weder für die Auslegung des [§ 94 SGB V](#) noch für die verfassungsrechtliche Zulässigkeit der Normsetzung durch den GBA von Bedeutung.

61

Speziell für den Bereich der GKV hat das BVerfG mit Urteil vom 17. Dezember 2002 das System der Festsetzung von Festbeträgen (§§ 35 ff SGB V) als verfassungskonform bewertet (BVerfGE 106, 275 = SozR 3-2500 § 35 Nr 2). Bei der Anwendung der Festbetragsregelung greifen die Normsetzungsbefugnisse des Bundesausschusses/GBA (Zusammenstellung von Gruppen von Arzneimitteln mit denselben und vergleichbaren Wirkstoffen nach § 92 Abs 2, § 35 Abs 1 SGB V) und die eigentliche Festbetragsfestsetzung durch die Spitzenverbände (§ 35 Abs 3 SGB V) ineinander. Das hat das BVerfG eingehend dargestellt (BVerfGE aaO, 277 f bzw SozR aaO S 13). Obwohl die Kompetenzen des Bundesausschusses/GBA im Rahmen des Festbetragsfestsetzungsverfahrens nicht ausdrücklich angesprochen werden, kann ausgeschlossen werden, dass das BVerfG prinzipielle verfassungsrechtliche Bedenken gegen die Befugnisse des Bundesausschusses/GBA in diesem Bereich hat. Denn die Regelungen des GBA über die mit Festbeträgen zu versehenen "Gruppen von Arzneimitteln" gemäß § 35 Abs 1 Satz 1 und 2 SGB V sind notwendige Vorstufen für die vom BVerfG auf ihre Verfassungsmäßigkeit überprüfte und nicht beanstandete Festbetragsfestsetzung. Ohne die vorgelagerte Entscheidung des Bundesausschusses/GBA kann eine Festsetzung der Festbeträge durch die Spitzenverbände der Krankenkassen (§ 35 Abs 3 SGB V) nicht erfolgen.

62

Damit erweist sich der Einwand der Klägerin als unbegründet, im Bereich der Steuerung der Arzneimittelversorgung in der GKV stehe einer Normsetzung durch den GBA die fehlende Mitwirkung der Arzneimittelhersteller oder ihrer Verbände entgegen (ähnlich Kingreen, aaO, 877, 879). Sachverständigen (auch) der Arzneimittelhersteller ist nach § 35 Abs 2, § 92 Abs 2 Satz 5 und 6 SGB V vor der Entscheidung des GBA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben; die Stellungnahmen "sind" in die Entscheidungen einzubeziehen. Eine weitergehende Beteiligung der Arzneimittelhersteller in dem Prozess des Erlasses von Rechtsvorschriften durch den Bundesausschuss/GBA hat das BVerfG in der Entscheidung vom 17. Dezember 2002 nicht gefordert; sie ist auch in der Sache nicht geboten. Die Hersteller von Arzneimitteln sind - anders als zahlreiche andere nichtärztliche Leistungserbringer - nicht in das System der GKV einbezogen. Sie können ihre für die Versorgung der Versicherten unentbehrlichen Produkte (vgl § 31 SGB V) auf dem Markt in den Verkehr bringen, ohne für den Bereich der GKV auf eine Zulassung oder den Abschluss eines Vertrages angewiesen zu sein. Damit geht einher, dass sie als Leistungsanbieter die Entscheidungen der Kostenträger auf der Nachfrageseite, wie dem verbindlichen Gebot einer wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten mit Arzneimitteln Rechnung getragen werden soll, grundsätzlich hinnehmen müssen (vgl BVerfGE aaO, 300 bzw SozR aaO S 18/19 zu Festbeträgen).

63

Soweit das BVerfG in seinem Beschluss vom 13. Juli 2004 zu den Notarkassen (1 BvR 1298/94 ua, BVerfGE 111, 191, 217) gefordert hat, im Hinblick auf eine angemessene Berücksichtigung der Belange der Betroffenen müssten die betroffenen Gruppen in den Organen des Trägers funktionaler Selbstverwaltung vertreten sein, gilt das für die Arzneimittelhersteller nicht. Sie sind kraft ausdrücklicher gesetzlicher Entscheidung in die gemeinsame Selbstverwaltung im Recht der GKV nicht einbezogen und gehören deshalb nicht zu den "Betroffenen" im Sinne der Rechtsprechung des BVerfG. Dass ihre wirtschaftlichen Interessen durch Entscheidungen innerhalb des Systems der GKV über die Ausgestaltung der Versorgung im untechnischen Sinne "betroffen" sind, ändert daran nichts. Der Kreis der von Entscheidungen im System der GKV rein tatsächlich "betroffenen" Personen und Institutionen ist unüberschaubar groß. Er reicht von den Mitarbeiterinnen in vertragsärztlichen Praxen über die Hersteller von Kontrastmitteln (s näher BSGE 90, 61 = SozR 3-2500 § 87 Nr 35), die Hersteller von Arzneimitteln und die Anbieter von Praxissoftware (dazu zuletzt § 73 Abs 8 SGB V idF des AVWG) bis zu den Herstellern von medizinisch-technischen Geräten. Deren Betroffenheit von Entscheidungen der Kostenträger über die Versorgung der Versicherten zwingt den Gesetzgeber nicht, sie unmittelbar in den Entscheidungsprozess einzubinden. Es entspricht nicht marktwirtschaftlichen Regeln, dass der Leistungsanbieter einen Rechtsanspruch darauf hat, an der Steuerung des Nachfrageverhaltens beteiligt zu werden. Anderes gilt nur, sofern er in ein öffentlich-rechtliches System eingebunden ist, in dem ua Leistungen und Preise geregelt werden. Den rechtlich geschützten Belangen der Arzneimittelhersteller ist durch umfassende Anhörungsrechte (ua § 35 Abs 2 SGB V) angemessen Rechnung getragen. Gegen diskriminierende und wettbewerbsverzerrende Regelungen auf der Nachfrageseite der GKV können sie - wie oben bereits ausgeführt - gerichtlichen Rechtsschutz in Anspruch nehmen.

64

c) Im Übrigen hat der Gesetzgeber mit der ausdrücklichen Anordnung der Bindung der Beschlüsse des GBA auch gegenüber den Versicherten und den an der ambulanten ärztlichen Versorgung beteiligten Leistungserbringern (§ 91 Abs 9 SGB V idF des GMG) deutlich gemacht, dass er an seinem Konzept der Übertragung von Normsetzungsbefugnissen auf den GBA festhält.

65

Nach alledem bestand für den Therapiehinweis des Bundesausschusses vom 16. Februar 2000 im Zeitpunkt seines Erlasses eine ausreichende gesetzliche Ermächtigungsgrundlage. Dies gilt gleichermaßen für den Therapiehinweis des GBA vom 15. Juni 2004.

66

4. Ob die Therapiehinweise des Beklagten in der Sache rechtmäßig sind, insbesondere ob eine therapeutisch vergleichbare Wirkung bzw ein vergleichbarer Nutzen von ASS und Clopidogrel bei der Prophylaxe von Infarkten und Schlaganfällen besteht oder ob für diese Indikationen Clopidogrel dem Wirkstoff ASS in wesentlicher Hinsicht überlegen ist, kann der Senat nicht abschließend entscheiden. Das LSG hat dazu - von seinem Rechtsstandpunkt aus konsequent - keine Feststellungen getroffen. Das wird es nunmehr nachzuholen haben. Bei den erforderlichen Ermittlungen und bei der Bewertung der Ermittlungsergebnisse hat sich das LSG an den folgenden Grundsätzen zu orientieren.

67

a) Die den streitigen Therapiehinweisen zugrunde liegende Annahme, Wirkungsweise und therapeutischer Nutzen von Clopidogrel und ASS seien jedenfalls für eine größere Zahl von Erkrankungen bei einer Vielzahl von Patienten so ähnlich, dass eine Verordnung von ASS wegen

des um ein Vielfaches geringeren Abgabepreises derjenigen von Clopidogrel vorzuziehen sei, unterliegt grundsätzlich nur eingeschränkter gerichtlicher Nachprüfung. Das beruht einerseits auf dem Charakter der gesetzlichen Ermächtigung und andererseits auf der besonderen gesetzlichen Stellung des Bundesausschusses/GBA als Normsetzer.

68

Soweit dem Bundesausschuss/GBA bei seinen Entscheidungen ein Gestaltungsspielraum zusteht, sind diese von den Gerichten im Wesentlichen nur daraufhin zu überprüfen, ob die maßgeblichen Verfahrens- und Formvorschriften eingehalten sind, sich die untergesetzliche Norm auf eine ausreichende Ermächtigungsgrundlage stützen kann und ob die Grenzen des Gestaltungsspielraums eingehalten sind (s zuletzt BSG - Urteil vom 4. April 2006 - [B 1 KR 12/05 R](#) - RdNr 28, zur Veröffentlichung in SozR 4 vorgesehen). Die dem Bundesausschuss/GBA gesetzlich zugewiesene Kompetenz zur Konkretisierung der Begriffe ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich deutet auf einen Gestaltungsspielraum hin. Das hat die Rechtsprechung des Senats für die Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsbegriffs durch die Prüfgerichte nach [§ 106 SGB V](#) regelmäßig angenommen (zB BSG SozR 4-2500 § 106 Nr 3 RdNr 11 sowie Nr 11 RdNr 36). Für normative Konkretisierungen des Wirtschaftlichkeitsgebotes im Rahmen der Verordnung von Arzneimitteln kann im Ausgangspunkt nichts anderes gelten (vgl Engemann, aaO, 245, 256). Diese Grundsätze bedürfen jedoch einer Differenzierung, wenn einer Bewertung des Ordnungsverhaltens der Vertragsärzte durch den Bundesausschuss/GBA unter dem Gesichtspunkt der Wirtschaftlichkeit medizinisch-pharmakologische Einschätzungen zugrunde liegen, deren Richtigkeit einer Überprüfung durch die Gerichte zugänglich ist.

69

b) Die Rechtsprechung des BSG hat in der Vergangenheit mehrfach zur gerichtlichen Kontrollichte von Entscheidungen des Bundesausschusses/GBA bei der Anerkennung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach [§ 135 Abs 1 SGB V](#) Stellung genommen (Übersicht bei Engemann, aaO, 245, 250). Die dazu entwickelten Grundsätze gelten prinzipiell auch für die Überprüfung von Vorgaben in den AMR, die das Gebot der Wirtschaftlichkeit der Ordnungsweise für die Vertragsärzte konkretisieren.

70

Die Entscheidung des GBA bei der Methodenanerkennung ([§ 135 Abs 1 SGB V](#)) umfasst drei Schritte, die in der auf [§ 91 Abs 3 Satz 1 Nr 1 SGB V](#) beruhenden Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO GBA) vom 20. September 2005 (BANr 244 vom 24. Dezember 2005, S 16998, abgedruckt bei Engemann (Hrsg), Gesetzliche Krankenversicherung/Soziale Pflegeversicherung, unter Nr 390) näher dargestellt werden, in der Sache aber auch schon vorher gegolten haben und sinngemäß auch für die Bewertung von Arzneimitteln unter dem Gesichtspunkt der Wirtschaftlichkeit von Bedeutung sind. Zu unterscheiden sind danach die Ermittlung des medizinischen Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit, wobei letztere wiederum in sowohl individuell-patientenbezogene als auch generelle Kosten-Nutzen-Abwägungsschritte aufzugliedern ist (§ 17 Abs 2 VerfO GBA; näher Engemann, aaO, 245, 254).

71

c) Im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln an Hand der in der GKV geltenden Maßstäbe ist allerdings - im Unterschied zur Methodenanerkennung - die arzneimittelrechtliche Zulassung eines Wirkstoffs zu beachten, bei der gemäß [§ 21 Abs 2 AMG](#) Qualität, Wirksamkeit und medizinische Unbedenklichkeit des Wirkstoffs für die vorgesehenen Indikationen geprüft und abschließend bewertet werden (näher [BSGE 89, 184](#), 185 = [SozR 3-2500 § 31 Nr 8](#) S 29). Diese Kriterien darf der GBA unter dem Aspekt des "medizinischen Nutzens" eines Arzneimittels oder Wirkstoffs nicht abweichend von der Beurteilung der für die Zulassung nach dem AMG zuständigen Behörde bewerten (zur Drittbindungswirkung konstitutiv-feststellender Verwaltungsentscheidungen s zuletzt [BSGE 95, 94](#) RdNr 6 = [SozR 4-2500 § 95c Nr 1](#) RdNr 11, mwN). Dem Kriterium der "medizinischen Notwendigkeit" kommt bei der Bewertung von zugelassenen Wirkstoffen und Fertigarzneimitteln regelmäßig ebenfalls keine eigenständige Bedeutung zu. Die Prüfung einer neuen Behandlungsmethode an Hand dieses Kriteriums zielt auf die Relevanz der zu behandelnden Gesundheitsstörungen (Ausschluss bei reinen Befindlichkeitsstörungen) und die Wahrscheinlichkeit eines Abklingens der Symptome ohne Intervention. Diese Gesichtspunkte sind jedenfalls bei verschreibungspflichtigen Medikamenten, die nach dem AMG zur Behandlung gravierender Gesundheitsstörungen zugelassen sind, regelmäßig ohne Belang.

72

Dem GBA bleibt aber die Möglichkeit - ähnlich wie in § 17 Abs 2 Nr 3 Buchst a bis d der VerfO GBA festgelegt -, eine Kosten-Nutzen-Abwägung des zu prüfenden Wirkstoffes in Relation zu anderen, bereits in der vertragsärztlichen Versorgung eingesetzten vorzunehmen. Dazu muss er sich einen Überblick über den Stand der medizinisch-pharmakologischen Wissenschaft verschaffen, um eine verlässliche Grundlage für die Beurteilung der therapeutischen Gleichwertigkeit bzw des therapeutischen Nutzens der in Rede stehenden Wirkstoffe zu gewinnen (zu den Ermittlungen des "allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse" näher das Urteil des 1. Senats des BSG vom 13. Dezember 2005, [SozR 4-2500 § 18 Nr 5](#)). Nach [§ 35b Abs 1 Satz 3 SGB V](#) hat im Übrigen das "Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen" (IQWiG) einheitliche Methoden für die Erarbeitung von Bewertungen des Nutzens von Arzneimitteln zu bestimmen. Dieses Institut bewertet bei Beauftragung durch den GBA nach [§ 139b Abs 1 iVm § 139a Abs 3 Nr 5 SGB V](#) ua den "Nutzen von Arzneimitteln". Die Nutzenbewertungen werden nach [§ 35b Abs 2 Satz 1 SGB V](#) dem GBA als Empfehlungen zur Beschlussfassung über die AMR zugeleitet. Die Nutzenbewertungen durch das IQWiG sind ungeachtet der Qualität, die ihnen im Hinblick auf den Charakter dieses Instituts als unabhängige wissenschaftliche Einrichtung zukommt, weder für den GBA noch gegenüber außen stehenden Dritten verbindlich (Arend Becker, aaO, 182; Engemann, aaO, 245, 255; Maassen/Uwer, MedR 2006, 32, 38).

73

Für die nach den aufgezeigten Grundsätzen gebotenen Ermittlungen zum Stand der medizinisch-pharmakologischen Erkenntnisse zu den Wirkungen bestimmter Wirkstoffe oder Arzneimittel kann der GBA unabhängig davon, ob er sich auf Empfehlungen des IQWiG stützen kann, keinen der gerichtlichen Nachprüfung nur eingeschränkt zugänglichen Beurteilungsspielraum beanspruchen. Weder seine fachkundige noch seine interessenpluralistische Zusammensetzung bieten eine hinreichende Grundlage für die Annahme, der Gesetzgeber habe dem GBA bei

der Ermittlung des Standes der medizinisch-pharmakologischen Wissenschaft eine besondere Sachkunde zugebilligt, die eine Begrenzung der gerichtlichen Kontrolle rechtfertigen könnte. Ob die mit einer solchen Annahme zwangsläufig verbundene Einschränkung der gerichtlichen Nachprüfbarkeit von Entscheidungen des GBA mit der Rechtsschutzgarantie des [Art 19 Abs 4 Satz 1 GG](#) vereinbar wäre, bedarf deshalb keiner Erörterung.

74

d) Eine andere Beurteilung ist indessen angezeigt, wenn es um die Bewertung des - zuvor zutreffend festgestellten - Standes der medizinisch-pharmakologischen Wissenschaft geht. Das Gesetz verlangt ausdrücklich keine Identität der Wirksamkeit, sondern nur "therapeutisch vergleichbare Wirkung" ([§ 92 Abs 2 Satz 3 SGB V](#)). Der GBA muss zur Bewertung dieser "Vergleichbarkeit" zweier oder mehrerer Wirkstoffe (oder Arzneimittel) die vorhandenen Studien auswerten und so deutlich wie möglich herausarbeiten, in welcher Hinsicht (zB Indikationen, Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Patientennutzen) die Wirkstoffe vergleichbar sind. Je präziser dies dargestellt wird, desto eher kann hingenommen werden, dass die am Ende des Prozesses stehende bewertende Entscheidung des GBA nur beschränkt gerichtlich überprüfbar ist. So ist in Fällen, in denen der therapeutische Vorteil eines Präparates vor allem darin besteht, länger zu wirken und deshalb seltener eingenommen werden zu müssen, ein Therapiehinweis in den AMR über die Vorzugswürdigkeit eines anderen - preisgünstigeren - Präparates eher rechtmäßig als dann, wenn feststeht, dass ein teureres Präparat erheblich weniger unerwünschte Nebenwirkungen zur Folge hat. Von Bedeutung ist weiterhin, ob sich die therapeutische Überlegenheit eines Präparates gleichmäßig über alle Patientengruppen verteilt oder ob bei Fehlen bestimmter Vorschädigungen oder Risikofaktoren Unterschiede in der Wirkungsweise von erheblichem Gewicht nicht mehr festgestellt werden können (vgl in diesem Zusammenhang auch [§ 35 Abs 1b SGB V](#) idF des Art 1 Nr 2 Buchst c AVWG). Dem kann - wie das der Beklagte bei dem streitbefangenen Therapiehinweis vom 15. Juni 2004 praktiziert hat - durch Ausnahmen für bestimmte Patientengruppen bzw bei bestimmten gesundheitlichen Vorschädigungen Rechnung getragen werden. Hinsichtlich der Bewertung genereller Vorteile eines Präparates kann sich der GBA im Übrigen ua an der Rechtsprechung des BSG zu den Gebrauchsvorteilen bei Hilfsmitteln orientieren. Dieser Rechtsprechung ist der Grundsatz zu entnehmen, dass nicht jeder noch so geringe Nutzungsvorteil bei hohen Kostendifferenzen wirtschaftlich ist, dass aber bei deutlichen Nutzungsvorteilen auch durchaus höhere Kosten in Kauf genommen werden müssen ([BSGE 93, 183](#) = [SozR 4-2500 § 33 Nr 8](#), jeweils RdNr 15).

75

Gelangt der GBA auf der Grundlage einer zutreffenden Auswertung der vorhandenen Untersuchungen, die auch eine Gewichtung von Studien nach Aussagegehalt, Verlässlichkeit und Objektivität ihrer Verfasser fordert, zu der Bewertung einer weitgehenden therapeutischen Gleichwertigkeit, so muss dies von den Gerichten hingenommen werden, wenn die Bewertung nicht ersichtlich fehlerhaft ist und auf eine Verkennung der gesetzlich vorgegebenen Bewertungsmaßstäbe hindeutet. Soweit nicht die Situation gegeben ist, dass nur eine einzige Therapie eine reale Chance zur Erzielung des Heilerfolgs ergibt (vgl [BSGE 78, 70](#), 88 f = [SozR 3-2500 § 92 Nr 6](#) S 45/46), hat der Gesetzgeber die Entscheidung, welcher potenzielle Zusatznutzen welche Mehrkosten rechtfertigt, dem fachkundig und interessenpluralistisch zusammengesetzten GBA übertragen, dem im aufgezeigten Umfang ein - auch von den Gerichten zu respektierender - Gestaltungsspielraum zukommt.

76

e) Gegenstand der gerichtlichen Sachaufklärung bei der Überprüfung normativer Festlegungen des GBA auf der hier betroffenen generellen Ebene ist die Frage, ob dieser die maßgeblichen Auffassungen in der medizinischen Wissenschaft zur pharmakologischen Wirkstoffbewertung vollständig ermittelt und die vorhandenen relevanten Studien ausgewertet hat. Weiterhin ist von Bedeutung, ob die vorgenommene Würdigung der Studien, zB wegen der geringen Zahl an Probanden, der fehlenden Akzeptanz des Studiendesigns oder der Abhängigkeit einer Studie von finanziellen Mitteln Dritter wie der interessierten Arzneimittelhersteller nachvollziehbar ist, ob auch aussagekräftige ausländische Studien in die Entscheidungsfindung einbezogen worden sind oder ob die Gründe, aus denen der GBA ggf von der Einbeziehung solcher Studien gerade abgesehen hat, nachvollziehbar sind. Die Frage, wie ein vom Gericht bestellter Sachverständiger aus seiner Sicht die in Rede stehenden Wirkstoffe bewertet und in welchen Fällen er dem einen oder anderen Wirkstoff den Vorzug geben würde, ist dagegen ohne Bedeutung. Es geht nämlich nicht um die sachverständige Beurteilung eines einzelnen Behandlungsfalles, sondern um die auf genereller Ebene angesiedelte Beurteilung, ob nach dem Stand der medizinisch-pharmakologischen Wissenschaft eine annähernd gleiche Wirksamkeit vorliegt, gegebenenfalls bei welchen Patientengruppen.

77

f) Aus der Entscheidung des Gesetzgebers, das IQWiG einzurichten und diesem die Vorbereitungen für die Entscheidung des GBA zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu übertragen ([§ 35b SGB V](#)), ist erkennbar, dass nach der Einschätzung des Gesetzgebers gerade im Arzneimittelbereich die Publikation wissenschaftlicher Erkenntnisse interessengeleitet sein kann. Deshalb haben nach [§ 139a Abs 6 SGB V](#) die Beschäftigten des Instituts vor ihrer Einstellung alle Beziehungen zu Interessenverbänden und Auftragsinstituten insbesondere der pharmazeutischen Industrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen, offen zu legen. Soweit sich das IQWiG externer Sachverständiger bedient, gilt nach [§ 139b Abs 3 Satz 2 SGB V](#) für diese dieselbe Verpflichtung. Bei gerichtlich bestellten Sachverständigen, die ggf die Beurteilungen des GBA bzw des IQWiG überprüfen müssen, können nach dieser Wertung des Gesetzgebers keine geringeren Anforderungen an die Sicherung ihrer Unabhängigkeit und Neutralität gestellt werden. Dem müssen die Gerichte bei der Auswahl von ggf zu hörenden Sachverständigen und der Bewertung ihrer Gutachten Rechnung tragen. Hierzu tragen auch Fragen bei, ob und in welcher Weise er mit Herstellern solcher Arzneimittel bzw Wirkstoffe kooperiert hat, über deren Bewertung er sich nunmehr sachverständig äußert (zum Transparenzgebot s zB [§ 8 Abs 3](#) des Kodex der Mitglieder des Vereins "Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.", Bekanntmachungen vom 19. Januar 2006, BAnz Nr 24 vom 3. Februar 2006, S 732, und vom 13. März 2006, BAnz Nr 62 vom 29. März 2006, S 2220, sowie die bei der Publikation medizinwissenschaftlicher Abhandlungen im Deutschen Ärzteblatt zugrunde gelegten Regeln des International Committee of Medical Journal Editors, nach denen ein Interessenkonflikt dann besteht, wenn ein Autor finanzielle oder persönliche Beziehungen zu Dritten hat, die geeignet sind, die Inhalte des Manuskripts zu beeinflussen. In Bezug auf materielle Interessenkonflikte können dies ua finanzielle Verbindungen zu Unternehmen sein, deren Produkte im Artikel unmittelbar oder mittelbar berührt sind; vgl dazu auch Wenner, SozSich 2002, 434, 436).

78

Die Offenlegung derartiger Interessenkonflikte hat nicht zwangsläufig zur Folge, dass jeder Wissenschaftler, der in der Vergangenheit mit einem bestimmten Arzneimittelhersteller zusammengearbeitet hat, wegen fehlender Eignung (vgl. [§ 404 Abs 3 ZPO](#)) iVm [§ 118 SGG](#)) in einem Rechtsstreit nicht zum Sachverständigen bestellt werden darf, in dem ein Produkt dieses oder eines konkurrierenden Herstellers zu beurteilen ist. Ein derart strikter Ausschluss könnte in Fällen, in denen nur wenige Wissenschaftler im In- oder Ausland über die erforderliche Sachkunde verfügen, zu Schwierigkeiten bei der Gewinnung von Sachverständigen führen. Das Gericht und auch die Verfahrensbeteiligten müssen aber von potentiellen Interessenkonflikten wissen. Die Verfahrensbeteiligten können nur in Kenntnis dieser Umstände verlässlich beurteilen, ob Gründe vorliegen, die eine Ablehnung des Sachverständigen nach [§ 406 Abs 1 ZPO](#) rechtfertigen (zu den einzelnen in Betracht kommenden Gründen näher Hartmann in: Baumbach/Lauterbach/Albers/Hartmann, ZPO, 64. Aufl 2006, § 406 RdNr 6 - 16). Das Gericht muss sich ggf bei der Würdigung der Aussagen des Sachverständigen damit auseinandersetzen, ob finanzielle Verbindungen oder eine frühere Zusammenarbeit des Sachverständigen mit dem nunmehr betroffenen Arzneimittelhersteller Zweifel an dessen Objektivität begründen.

79

Das LSG wird auch über die Kosten des Revisionsverfahrens zu entscheiden haben.

Rechtskraft

Aus

Login

BRD

Saved

2006-11-10