
Datum: 11.05.2011
Gericht: Landessozialgericht NRW
Spruchkörper: 11. Senat
Entscheidungsart: Urteil
Aktenzeichen: L 11 KA 84/06
ECLI: ECLI:DE:LSGNRW:2011:0511.L11KA84.06.00

Vorinstanz: Sozialgericht Köln, S 19 KA 310/00
Sachgebiet: Vertragsarztangelegenheiten
Rechtskraft: rechtskräftig

Tenor:

Die Klage wird abgewiesen. Die Kosten des Rechtsstreits einschließlich jener des Berufungsverfahrens trägt die Klägerin. Die Revision wird zugelassen.

Tatbestand: 1

Die Beteiligten streiten über die Rechtmäßigkeit des Therapiehinweises des Beklagten vom 16.02.2000 zur Indikation, Wirkung und Wirksamkeit von Clopidogrel mit Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise. 2

Die Klägerin produziert und vertreibt in Deutschland das verschreibungspflichtige, bis 2013 patentgeschützte Fertigarzneimittel Plavix® mit dem Wirkstoff Clopidogrel, das als sogenannter Thrombozyten-Aggregationshemmer das Zusammenkleben von Blutplättchen hemmt und so der Entstehung von Thromben entgegenwirkt. Clopidogrel ist bei Erwachsenen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall, vaskulär bedingter Tod, verursacht durch Gefäßverschluss infolge von Blutpfropfenbildung) indiziert. Der Thrombozyten-Aggregationshemmung dient auch die bereits Ende des 19. Jahrhunderts entwickelte Acetylsalicylsäure (ASS), deren Patentschutz (unter dem Namen Asperin) vor langer Zeit abgelaufen ist und von einer Vielzahl von Pharmaunternehmen hergestellt und angeboten wird. Plavix®, welches einen anderen Wirkmechanismus als ASS hat, erhielt auf der Grundlage der 1996 veröffentlichten CAPRIE-Studie (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events, Lancet 1996, 348: 1329-1339) am 15.07.1998 die 3

europäische Zulassung für die Anwendung bei Patienten mit anamnestisch bekannter symptomatischer Atherosklerose (Arterienverkalkung), definiert durch ischämischen (d.h. auf Durchblutungsstörung beruhenden) Schlaganfall (sieben Tage bis sechs Monate zurückliegend), Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend) oder nachgewiesene (symptomatische) periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK). Am 09.09.2002 erteilte die EG-Kommission auf der Basis der 2001 veröffentlichten CURE-Studie (Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST-segment elevation, New England Journal of Medicine 2001; 345 (7):494-502) eine Zulassungserweiterung für Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt) in Kombination mit ASS.

Der Beklagte (vormals Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen - BAÄK -, seit 01.01.2004 Gemeinsamer Bundesausschuss - GBA -; im folgenden einheitlich als Beklagter bezeichnet) hat nach Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens in seiner Sitzung am 16.02.2000 beschlossen, Anlage 4 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien (AMR)) wie folgt zu ergänzen:

Therapiehinweis nach Ziffer 14 Arzneimittel-Richtlinien Clopidogrel (z.B. Plavix®, Iscover®) 5

Indikation 6

Verminderung arteriosklerotischer Ereignisse (Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, vaskulär bedingter Tod) bei Patienten mit bekannter symptomatischer Arteriosklerose, definiert durch einen ischämiebedingten Schlaganfall (7 d bis 6 Mon zurückliegend), Myokardinfarkt (bis 35 d zurückliegend) oder nachgewiesene PAVK. 7

Im Handel sind zwei Präparate als Filmtabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 75 mg Clopidogrel (Iscover®, Plavix®). Die Salzform ist in beiden Präparaten als Hydrogensulfat identisch. 8

Wirkung 9

Clopidogrel hemmt irreversibel die Thrombozyten-Aggregation durch selektive Bindung an den mit der Adenylatcyclase gekoppelten ADP-Rezeptor an der Thrombozyten-Oberfläche. Dadurch wird die Bindung von Fibrinogen an die Plättchenoberfläche unterdrückt. Clopidogrel interagiert nicht direkt mit dem GP IIb/IIIa-Rezeptor auf der Plättchenoberfläche. 10

Wirksamkeit 11

Obwohl in mehreren kleineren Studien die Wirksamkeit von Clopidogrel (Clop) bereits nachgewiesen wurde, ist der therapeutische Vergleich mit ASS in der CAPRIE-Studie an 19.185 Patienten über einen Zeitraum von knapp 2 Jahren mit nachgewiesenen arteriosklerotischen Prozessen von besonderem Gewicht. Verglichen wurde die Wirksamkeit von Tagesdosen von 75 mg Clop mit 325 mg ASS. Primärer kombinierter Endpunkt war das Auftreten von ischämischem Insult, Myokardinfarkt oder Tod durch ein vaskuläres Ereignis. Ischämische Ereignisse traten pro Jahr bei 5,32 % (n = 9.599; Clop) vs. 5,83 % (n = 9.586; ASS) auf (p = 0,043), davon tödliche Ereignisse insgesamt bei 32,8 % (Clop) vs. 31,4 % (ASS). Damit verhinderte die Clopidogrelbehandlung jährlich 24 größere Ereignisse pro 1000 Patienten, während es unter ASS nur 19 Ereignisse waren. Ohne Unterschied war einer der sekundären Endpunkte, die Gesamtmortalität, in beiden Gruppen (3,05 vs. 3,11 % pro Jahr; Clop vs. ASS). Eine Überlegenheit von Clopidogrel über ASS bzgl. der primären Endpunkte 12

zeigte sich bei der gesonderten Betrachtung von Subgruppen bei Patienten mit vorbestehender PAVK (3,71 vs. 4,86 %; Clop vs. ASS; $p = 0,0028$), nicht aber bei solchen mit vorherigem Myokardinfarkt oder Schlaganfall.	
In CAPRIE waren Neutropenien unter Clopidogrel nicht häufiger als unter ASS (0,1 % vs. 0,17 %, Clop vs. ASS). Gegenüber Ticlopidin weist Clopidogrel nach der derzeitigen Studienlage Vorteile auf, weil es in geringeren Dosen stärker wirksam ist und Neutropenien bzw. Leukozytenstürze weniger häufig auslöst (0,1 % vs. 0,9 %; Clop vs. Ticlopidin).	13
Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen	14
Unerwünschte Wirkungen: gelegentlich Blutungen (Magen-Darm, Unterhautgewebe, Nasenbluten, Hämaturie, Blutungen in die Konjunktiven), Neutropenien sehr selten ((0,1% der bisher Behandelten), gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, selten Obstipation) bei insgesamt 15% der in der CAPRIE-Studie behandelten Patienten. Hautrötungen (und selten Hautausschläge) treten bei etwa 6% der Patienten auf. Benommenheit, Schwindel und Parästhesien sind selten.	15
Kontraindiziert bei schweren Funktionsstörungen der Leber, akuten Blutungen (z. B. aus Magen-Duodenal-Ulzera oder intrakraniellen Blutungen). Die Gabe innerhalb der ersten Tage nach einem Myokardinfarkt oder ischämischen Insult, nach PTCA, By-pass-Operation, anderen operativen Eingriffen oder bei instabiler Angina pectoris ist nur unter streng kontrollierten Bedingungen möglich.	16
Begleitbehandlung: Bei Behandlung mit anderen Antikoagulantien (Acetylsalicylsäure, Heparin, Hirudin, Kumarin-Antikoagulantien), nichtsteroidalen Antirheumatika oder nach einer fibrinolytischen Therapie ist auf eine erhöhte Blutungsgefahr zu achten und deshalb die Behandlung mit Clopidogrel gegebenenfalls nicht einzuleiten.	17
Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise	18
Angesichts der fast identischen Wirksamkeit von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure sowie der hohen Kosten (s.u.) sollte die Indikationsstellung für Copidogrel sehr restriktiv erfolgen, zumal Langzeiterfahrungen bzw. Studienergebnisse über eine lebenslange Einnahme noch nicht vorliegen. Nach wie vor sollte Acetylsalicylsäure zur prophylaktischen Behandlung von Zuständen nach einem Myokardinfarkt oder ischämischen Insult im Sinne der Verhinderung eines Zweitereignisses verwendet werden. Ausgenommen davon wären durch ASS ausgelöste Unverträglichkeitserscheinungen einschließlich Allergien oder Asthma bronchiale.	19
In jedem Fall sollte eine Neueinstellung auf Ticlopidin - wenn ASS nicht indiziert ist - durch Clopidogrel ersetzt werden, um die gefährvollen Neutropenien zu vermeiden.	20
Zusammenfassend stellt Clopidogrel eine Alternative zu Acetylsalicylsäure für die Langzeit-Anwendung als Thrombozyten-Aggregationshemmer dar, wobei die geringfügig bessere Wirksamkeit bei unterschiedlichem Nebenwirkungs-Profil anzuführen ist, jedoch die erheblich höheren Kosten zu berücksichtigen sind.	21
Kosten	22
Clopidogrel ist in Form von N3-Packungen mit 84 Tabletten à 75 mg zu einen Preis von 469,59 DM im Handel. Rechnet man mit Tagesdosen von 1 Tablette täglich, ergeben sich jährliche Behandlungskosten von 2.040,48 DM. Im Vergleich dazu kostet die jährliche Behandlung mit Acetylsalicylsäure bei Verordnung von N3-Packungen und bei Gabe von 300	23

mg täglich im günstigsten Fall 32,85 DM. Clopidogrel ist demnach um mehr als 62-mal teurer.

Diese Änderung der Richtlinien tritt am Tag nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft. 24

Gegen diesen am 30.05.2000 veröffentlichten Therapiehinweis (Bundesanzeiger - BAnz - Nr. 102 vom 30.05.2000, S. 10094) hat sich die vor dem Sozialgericht (SG) Köln am 29.06.2000 erhobene Klage gerichtet, mit deren Begründung die Klägerin im Wesentlichen geltend gemacht hat, der Beklagte habe bei der Bewertung der Einsatzmöglichkeiten von Clopidogrel wesentliche Tatsachen außer Betracht gelassen und deshalb eine grobe Fehlbewertung vorgenommen. Die Aussage einer "fast identischen Wirksamkeit" sei unrichtig. Den Ergebnissen der CAPRIE-Studie zufolge reduziere Clopidogrel im Vergleich zu ASS statistisch signifikant das Risiko von schwerwiegenden ischämischen Folgeereignissen (Herzinfarkt, Schlaganfall, vaskulär bedingter Tod) um relativ 8,7 %, demnach in Deutschland jährlich um etwa 19.000 Fälle. Nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und nach zutreffender klinisch-therapeutischer Bewertung sei von einer wesentlichen therapeutischen Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS auszugehen. Keine der von der Behandlung mit Clopidogrel profitierenden Hochrisikopatienten, die Gegenstand der "Studien" von Bhatt et al (Vortrag anlässlich der 49. Wissenschaftlichen Jahrestagung des American College of Cardiology in Anaheim/Kalifornien, März 2000, von der Klägerin als Anlage K 7 vorgelegt), Hacke (Präsentation anlässlich des 12. Kongresses der European Society of Cardiology in Amsterdam/Niederlande, August 2000, von der Klägerin als Anlage K 5 vorgelegt) und I (Stellungnahme im Anhörungsverfahren vor Beschlussfassung des Beklagten vom 18.11.1999, von der Klägerin als Anlage K 4 vorgelegt) gewesen seien, habe der Beklagte im Therapiehinweis erwähnt oder berücksichtigt. Hieraus ergebe sich, dass für diese Patientengruppen bei der Abfassung des Therapiehinweises keine Abwägungsentscheidung getroffen worden sei. Die Nichterwähnung könne nicht damit gerechtfertigt werden, dass die zugrunde liegende maßgebliche CAPRIE-Studie nicht darauf ausgelegt gewesen sei, die Wirksamkeit von Clopidogrel im Verhältnis zu ASS post hoc in den einzelnen Subgruppen zu evaluieren. Die Konsistenz der Ergebnisse aus allen Risikogruppenanalysen der CAPRIE-Daten sowie die jeweiligen Effektgrößen zeigten, dass aufgrund von konkreten Daten "immerhin die gute Möglichkeit" bestehe, dass die genannten besonderen Gruppen von Hochrisikopatienten von der Behandlung mit Clopidogrel erheblich profitierten. Da eine vergleichbare Wirksamkeit von Clopidogrel und ASS fehle, könnten die mit einer solchen Therapie ggf. verbundenen höheren Kosten "nicht ins Gewicht fallen". Hinzu komme, dass die Behandlung der Risikopatienten mit Clopidogrel nur bei vordergründiger Betrachtung teurer sei. Etwas anderes ergebe sich bei der im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfung gebotenen pharma-ökonomischen Gesamtbetrachtung, bei der die Kosten einer Clopidogrel-Behandlung den Kosten, die im Fall eines (durch die Behandlung mit Clopidogrel) verhinderten Schlaganfalles bzw. Herzinfarktes entstünden und gespart würden (Behandlung, Rehabilitation sowie volkswirtschaftliche Kosten einer Arbeitsunfähigkeit und ggf. frühzeitigen Berentung), gegenüber zu stellen seien. Des Weiteren enthalte der Therapiehinweis für die Risikogruppe der PAVK-Patienten zwar die Feststellung, dass Clopidogrel eine um 23,7 % bessere Wirksamkeit gegenüber ASS zeige, die Empfehlungen des Beklagten stünden dazu indessen im Widerspruch. Da zudem allein Clopidogrel zur Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse bei PAVK zugelassen und verordnungsfähig sei, könne jedenfalls die Anwendung von Clopidogrel in dieser Indikation nicht grundsätzlich zugunsten von ASS ausgeschlossen werden. Der Therapiehinweis sei auch deshalb rechtswidrig, weil sog. ASS-Nonresponder, d.h. Patienten, die unter Therapie mit ASS ein ischämisches Ereignis erlitten, nicht unter den Patientengruppen, die für eine Behandlung mit Clopidogrel in Betracht kämen, aufgeführt seien; es entstehe zumindest der Eindruck, dass ASS-

 25

Nonresponder von der Behandlung mit Clopidogrel ausgeschlossen seien. Des Weiteren seien die Ausnahmen von der allgemeinen restriktiven Anwendung von Clopidogrel ("durch ASS ausgelöste Unverträglichkeitserscheinungen einschließlich Allergien oder Asthma bronchiale") unvollständig und wegen der unvollständigen Aufführung der Fälle von Gegenanzeigen und Wechselwirkungen aufzuheben. Folgende Gruppen bzw. Fälle würden übersehen, in denen ASS nicht oder nur mit großen Nachteilen angewandt werden könne und deshalb durch Clopidogrel ersetzt werden müsse oder sollte: (1) Vorliegen von ASS-Gegenanzeigen: Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, krankhaft erhöhte Blutungsneigung, Überempfindlichkeit gegen andere Antirheumatika/Antiphlogistika, Asthma bronchiale und (2) Einnahme von Arzneimitteln, die für die Wechselwirkungen mit ASS bekannt sind (Digoxin, Barbiturate, Lithium, Antidiabetika, Antihypertensiva, Schleifendiuretika). Schließlich sei der Therapiehinweis wegen weiterer sachlicher Fehler bzw. fehlerhafter Auslassungen aufzuheben. So sei die CAPRIE-Studie statt in zwei Jahren richtigerweise in über drei Jahren durchgeführt worden. Die von dem Beklagten als fehlend dargestellten Studienergebnisse über eine lebenslange Einnahme von Clopidogrel lägen bisher für kein Arzneimittel vor und könnten auch hier nicht gefordert werden. Des Weiteren seien die nicht unerheblichen Unterschiede der Nebenwirkungen nicht dargestellt worden. Diese Fehler verfälschten die Bewertung von Clopidogrel im Therapiehinweis und zeigten die Voreingenommenheit des Beklagten gegenüber dem Wirkstoff und sein Bemühen, Clopidogrel abzuwerten. Der streitige Therapiehinweis, zu dessen Erlass der Beklagte ohnehin nicht legitimiert sei und der daher in ihre verfassungsrechtlich geschützte Berufsfreiheit eingreife, sei wegen Verletzung ihres Anspruchs auf faire Leistungsbewertung sowie wegen Verstoßes gegen europäisches Kartellrecht rechtswidrig und auch deshalb aufzuheben.

Die Klägerin hat beantragt, 26

den Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien für Clopidogrel (Beschluss des 27
Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 16.02.2000 über eine entsprechende
Änderung bzw. Ergänzung von Anlage 4 der AMR in der letzten Fassung vom 22.02.1999,
Bekanntmachung im Bundesanzeiger 102 vom 30.05.2000, S. 10094) aufzuheben;

hilfsweise den Beklagten zu verurteilen, den genannten Therapiehinweis aufzuheben und 28
durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger für nicht anwendbar zu erklären;

äußerst hilfsweise festzustellen, dass der genannte Therapiehinweis rechtswidrig und nichtig 29
ist.

Der Beklagte hat beantragt, 30

die Klage abzuweisen. 31

Er hat entgegnet: Die CAPRIE-Studie habe keine bewiesene Überlegenheit von Clopidogrel 32
gegenüber Aspirin bezüglich der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse ergeben,
da diese keine Placebogruppe oder eine Gruppe ohne Therapie einbezogen habe. Die Studie
habe bei den primär definierten Zielgruppen der ischämischen Schlaganfälle, Myokardinfarkte
und des vaskulären Todes keinen signifikanten Unterschied zwischen Clopidogrel und ASS
gezeigt. Nachträgliche Subgruppenbildungen hätten keinen überzeugenden Beweiswert, so
dass auch später erfolgte Auswertungen der CAPRIE-Studie für die Subgruppe der PAVK-
Patienten nicht in die Empfehlungen des Therapiehinweises einfließen könnten. Der
Einwand, ASS dürfe bei PAVK mangels entsprechender Anwendung nicht zum Einsatz
kommen, verfange nicht; das Spektrum der Indikationen, bei denen ein arterieller

gefäßchirurgischer Eingriff nötig sei, erfasse implizit auch Patienten mit PAVK. Die breite Aufzählung aller Kontraindikationen sei in einem knapp zu haltenden Therapiehinweis, der sich zudem an einen fachkundigen Adressatenkreis richte, entbehrlich. Zu ASS lägen jahrzehntelange Erfahrungen vor; der Hinweis auf fehlende Langzeiterfahrungen bzw. Studienergebnisse über lebenslangen Einsatz von Clopidogrel sei geeignet, dem verordnenden Arzt zu aufmerksamer Beobachtung von Nutzen und Risiken anzuhalten. Im Übrigen sei die Klage, die sich unmittelbar gegen einen Akt der untergesetzlichen Normsetzung wende, bereits wegen fehlender Klagebefugnis unzulässig. Zu Unrecht rüge die Klägerin, dass der Therapiehinweis gegen höherrangiges Recht verstoße. § 92 Abs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) enthalte die Rechtsgrundlage für eine inhaltliche Interpretation des Wirtschaftlichkeitsgebotes. Europäisches Kartellrecht käme in diesem Zusammenhang nicht zur Anwendung.

Das SG hat im Verhandlungstermin vom 06.11.2002 Beweis erhoben durch Anhörung des Sachverständigen Prof. Dr. T, Direktor des Instituts für Pharmakologie der Universität zu L. Wegen der Einzelheiten wird wegen der Beweisfragen auf Bl. 420 f. der Gerichtsakte und wegen der Aussage des Sachverständigen auf das Sitzungsprotokoll, Bl. 404 ff. der Gerichtsakte, verwiesen. Dazu haben Klägerin und Beklagter Stellung genommen, mit der sie ihre jeweilige Auffassung aufrecht erhalten haben. Nach Einholung einer ergänzenden Stellungnahme des Sachverständigen vom 14.03.2003, wegen deren Inhalt auf Bl. 447 f. und Bl. 449 ff. der Gerichtsakte Bezug genommen wird, hat das SG mit Urteil vom 30.04.2003 den Therapiehinweis vom 16.02.2000 aufgehoben. Die Beweisaufnahme habe ergeben, dass Wertungsmängel vorlägen, die den Kern des Therapiehinweises trafen. Der Beklagte habe einseitig die Nachteile, nicht aber die Vorzüge des Wirkstoffes hervorgehoben. Im Übrigen seien nicht alle zwischenzeitlich veröffentlichten Studien ausgewertet worden, insbesondere nicht die CURE-Studie, die eine gute Wirksamkeit der Kombination aus Clopidogrel und ASS bei akutem Koronarsyndrom ergeben habe. Diese sei zwar im Zeitpunkt der Veröffentlichung des angefochtenen Therapiehinweises noch nicht veröffentlicht gewesen, habe aber bereits vorgelegen. Dies widerspreche einer fairen Bewertung des Wirkstoffes Clopidogrel. Zumindest durch die CURE-Studie sei der Vorteil von Clopidogrel in der Kombination mit ASS beim akuten Koronarsyndrom nicht mehr zu bezweifeln, so dass die in den Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise enthaltene Aussage, die Indikation für Clopidogrel solle unter anderem angesichts der fast identischen Wirksamkeit zwischen Clopidogrel und ASS sehr restriktiv erfolgen, unrichtig sei.

Im Berufungsverfahren hat der Beklagte sich dieser Auffassung des SG entgegen gestellt und vorgetragen: In der Nichtberücksichtigung der Subgruppen liege kein Anknüpfungspunkt für eine unfaire Beurteilung von Clopidogrel, denn hierfür gebe es einen sachlichen Grund, da diese Subgruppen nachträglich gebildet worden seien und damit nicht den gleichen Kontrollmechanismen unterlägen. Ebenso wenig stelle die Nichtberücksichtigung der Ergebnisse der CURE-Studie einen wesentlichen Mangel dar, da sie nur Patienten mit akutem Koronarsyndrom betreffe. Die Studie belege keine alleinige Überlegenheit von Clopidogrel, sondern nur, dass sich die Kombination von Clopidogrel mit ASS in einem bestimmten Anwendungsbereich günstiger auswirke. Im Übrigen sei die CURE-Studie im Zeitpunkt der Veröffentlichung der Therapieempfehlung selbst noch nicht veröffentlicht gewesen. Wiederholend und vertiefend hat er im Weiteren seine Auffassung begründet, zum Erlass von Therapiehinweisen ermächtigt zu sein.

Im Laufe des Berufungsverfahrens hat der Beklagte mit Beschluss vom 15.06.2004 den angefochtenen Therapiehinweis mit Wirkung ab 26.09.2004 in entsprechender Abänderung der AMR durch einen neuen Therapiehinweis (BANz Nr. 182 vom 25.09.2004, S. 21085) mit

folgendem Wortlaut ersetzt:

Therapiehinweis nach Ziffer 14 Arzneimittel-Richtlinien Clopidogrel (z.B. Plavix®, Iscover®)	36
Indikation	37
Clopidogrel ist indiziert für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:	38
1. Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK),	39
2. Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-wave-Myokardinfarkt) in Kombination mit Acetylsalicylsäure.	40
Im Handel sind zwei Präparate als Filmtabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 75 mg Clopidogrel (Plavix®, Iscover®). Die Salzform ist in beiden Präparaten als Hydrogensulfat identisch.	41
Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise	42
Indikation Sekundärprophylaxe bei manifester Atherosklerose: Da die Wirksamkeitsunterschiede von Clopidogrel und ASS klinisch nicht relevant sind sowie aufgrund der hohen Kosten (s. u.) sollte die Indikationsstellung für Clopidogrel nur erfolgen, wenn ASS nicht verabreicht werden kann. Wie in aktuellen evidenzbasierten Leitlinien empfohlen, sollte nach wie vor ASS zur prophylaktischen Behandlung von Zuständen nach einem Myokardinfarkt oder ischämischen Schlaganfall im Sinn der Verhinderung eines Zweitereignisses verwendet werden. Ausgenommen davon wären durch ASS ausgelöste Unverträglichkeitsreaktionen einschließlich Allergien oder Asthma bronchiale. Das Umsetzen von ASS auf Clopidogrel aufgrund eines vaskulären Ereignisses ("Versagertherapie") ist hingegen nicht durch Studiendaten begründbar. Nicht ausreichend untersucht und unwirtschaftlich, zudem auch nicht zugelassen, ist der kombinierte Einsatz von Clopidogrel und ASS bei Patienten mit transitorischer cerebraler Ischämie (TIA). Beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung führt eine Kombination von Clopidogrel und ASS zwar in einer Studie zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes, insbesondere bedingt durch die nicht-tödlichen Q-Zacken-Myokardinfarkte. Eine Senkung des Endpunktes Gesamtmortalität ist jedoch nicht belegt. Zudem nimmt die Rate an Blutungen, auch von schweren und lebensbedrohlichen, unter der Kombination in relevantem Maße zu. Ob sich langfristig ein positives Nutzen/Risikoverhältnis für die Kombination ergibt, ist wegen evtl. vermehrt auftretender Blutungen sehr fraglich.	43
Kosten (Stand: Lauertaxe 1. Mai 2004)	44
Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) ist in Form von N3-Packungen mit 100 Tabletten à 75 mg zu einem Preis von 196,29 EUR im Handel. Im Vergleich dazu kostet die jährliche Behandlung mit ASS bei Verordnung von N3-Packungen im günstigsten Fall zwischen 8,60 EUR (100 mg/Tag) und 17,50 EUR (300 mg/Tag).	45
Wirkungen	46
Clopidogrel hemmt irreversibel die Thrombozytenaggregation durch selektive Bindung an den mit der Adenylatcyclase gekoppelten ADP-Rezeptor an der Thrombozytenoberfläche. Dadurch werden die ADP-vermittelte Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptorkomplexes und die	47

Bindung von Fibrinogen an die Thrombozytenoberfläche unterdrückt.

Wirksamkeit 48

Die Wirksamkeit von Clopidogrel wurde in mehreren Mortalitäts- und Morbiditätsstudien an verschiedenen Kollektiven untersucht. 49

1. In der CAPRIE-Studie wurden 325 mg/Tag Acetylsalicylsäure (ASS) mit 75 mg/Tag Clopidogrel bei 19.185 Patienten mit ischämischem Schlaganfall, Myokardinfarkt, peripherer arterieller Erkrankung über knapp 2 Jahre verglichen. Der primäre kombinierte Endpunkt (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod durch ein vaskuläres Ereignis) trat unter Clopidogrel in 9,78 % und unter ASS in 10,65 % auf, relative Risikoreduktion (RRR) = 8 %; absolute Risikoreduktion (ARR) = 0,87 %; 95 % Konfidenzintervall ((Ki)) Maß für die Präzision einer Studie: 95 % aller Studien mit identischem Design kämen zu einem Ergebnis innerhalb des Konfidenzintervalls) = -1,7 % bis -0,08 %; $p = 0,049$; number needed-to-treat ((NNT) Anzahl der Patienten, die im Studienzeitraum behandelt werden müssen, um ein unerwünschtes Ereignis zu verhindern) = 115 für 2 Jahre, Ki = 59 bis 1250). Lediglich profitierte die prädefinierte Subgruppe der Patienten mit peripherer arterieller Erkrankung durch eine signifikante Reduktion der nichttödlichen Myokardinfarkte, während bei anderen Subgruppen der Patienten mit Myokardinfarkt und Schlaganfall keine signifikante Änderung der Endpunkte festzustellen war. Ein Vergleich der Subgruppen war jedoch nicht das primäre Studienziel. Die Gesamtmortalität unterschied sich allerdings in beiden Gruppen nicht signifikant (5,83 % unter Clopidogrel vs. 5,96 % unter ASS). Später veröffentlichte Nachauswertungen sind für den Beleg eines Nutzens in bestimmten Subgruppen nicht hinreichend, da es sich um Post-hoc-Analysen nicht prädefinierter Subgruppen handelt. 50

2. 12 562 Patienten mit akutem Koronarsyndrom erhielten in der CURE-Studie randomisiert Clopidogrel (Sättigungsdosis von 300 mg, Erhaltungsdosis von 75 mg/Tag) zusammen mit ASS (75 - 325 mg/Tag) oder ASS allein (75 - 325 mg/Tag). Die Behandlungsdauer war mit 3 - 12 Monaten nicht genau festgelegt. Nach durchschnittlich 9,4 Monaten trat der primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingte Todesfälle oder nichttödliche Myokardinfarkte oder Schlaganfälle) in der kombiniert behandelten Gruppe um 18 % (RRR) und 2,1 % (ARR) signifikant weniger auf (9,3 % vs. 11,4 %). Es ergab sich ein NNT-Wert von 48 Patienten. Diese Reduktion kam in erster Linie durch die geringere Inzidenz von nicht-tödlichen Q-Zacken-Myokardinfarkten (5,2 % vs. 6,7 %). Die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse unterschied sich nicht signifikant (5,1 % vs. 5,5 %). Auch die Gesamtmortalität war nicht signifikant unterschiedlich (5,7 % vs. 6,2 %). Allerdings traten schwere und lebensbedrohliche Blutungen in der kombiniert behandelten Gruppe mit 3,75 % vs. 2,7 % bzw. 2,2 % vs. 1,8 % häufiger auf. Das heißt, dass es nach Behandlung von 100 bzw. 250 Patienten bei einem Patienten zu einer schweren bzw. lebensbedrohlichen Blutung kommt. Die CURE-Studie konnte somit nicht beweisen, dass die kombinierte Behandlung mit Clopidogrel und ASS gegenüber ASS-Monotherapie in allen Endpunkten eine signifikante Überlegenheit ergab. Ein maximaler Nutzen zeichnet sich auch nur innerhalb der ersten drei Monate ab. Bei längerer Therapiedauer ist durch evtl. vermehrte Blutungen eine Änderung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses nicht ausgeschlossen. 51

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen 52

Unerwünschte Wirkungen: In der CAPRIE-Studie betrug die Gesamtinzidenz von Blutungen bei Patienten, die entweder mit Clopidogrel oder ASS behandelt wurden, 9,3 %. Die Häufigkeit schwerer Blutungen betrug in der Clopidogrel-Gruppe 1,4 % und in der ASS-Gruppe 1,6 %. Das Blutungsrisiko steigt bei einer Kombinationsbehandlung mit ASS. Über 53

einige Fälle mit letalem Ausgang wurde berichtet (insbesondere intrakranielle, gastrointestinale und retroperitoneale Blutungen). Gelegentlich (0,1 % - (1,0 %) traten Thrombozytopenien auf. Sehr selten ((0,01 %, einschließlich Einzelfälle) wurden Neutropenien beobachtet. Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und selten Obstipation traten bei insgesamt 15 % der in der CAPRIE-Studie behandelten Patienten auf, gegenüber 17,6 % in der ASS-Gruppe. Bei etwa 6 % der Patienten unter Clopidogrel wurden Hautrötungen und selten Hautausschläge beschrieben (ASS 4,6 %). Selten (0,01 % - (0,1 %) sind Benommenheit, Schwindel und Parästhesien. In einer Fallserie wurden mehrere Fälle von thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) unter Clopidogrel beschrieben. Die Ereignisse traten zum Teil bereits nach wenigen Tagen, in Einzelfällen aber noch nach fast einem Jahr auf.

Kontraindikationen: schwere Leberfunktionsstörungen, akute Blutungen (z. B. bei Magen-Duodenal-Ulzera oder intrakranielle Blutungen). Angesichts fehlender Daten bei Patienten mit akutem Herzinfarkt mit ST-Streckenhebung sollte Clopidogrel innerhalb der ersten Tage nach dem Myokardinfarkt nicht gegeben werden. Beim akuten ischämischen Schlaganfall (weniger als 7 Tage zurückliegend) kann Clopidogrel nicht empfohlen werden, da hierfür keine Daten vorliegen. Vor geplanten operativen Eingriffen sollte Clopidogrel 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden. 54

Begleitbehandlung: Bei Behandlung mit anderen Antikoagulantien (ASS, Heparin, Hirudin, Kumarine, GPIIb/IIIa-Hemmer), nichtsteroidalen Antirheumatika oder nach einer fibrinolytischen Therapie ist auf eine erhöhte Blutungsgefahr zu achten. Deshalb sollte die Behandlung mit Clopidogrel nur mit Vorsicht erfolgen. 55

Diese Änderung tritt am Tag nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft. 56

Dieser neue Therapiehinweis wurde durch die Beigeladene zu 9), das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) als Aufsichtsbehörde des Beklagten, nicht beanstandet. 57

Der Beklagte hat weiter vorgetragen: Der überarbeitete Hinweis berücksichtige sowohl die Ergebnisse der CAPRIE- als auch der CURE-Studie, die zudem durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) fachlich gewürdigt worden seien. Diese ließen ebenso wie die retrospektive Auswertung von Subgruppen keine klinisch relevante Überlegenheit von Clopidogrel versus ASS erkennen bzw. besäßen lediglich hinweisenden Charakter. Die inhaltliche Bewertung der Ergebnisse der wissenschaftlichen Studien läge im Rahmen des Spektrums der wissenschaftlich zulässigen Fachmeinung. Soweit die Klägerin den unangemessenen Hinweis auf das Fehlen von Studien bzw. Langzeiterfahrungen über eine lebenslange Einnahme von Clopidogrel rüge, sei dieser Hinweis in dem überarbeiteten Therapiehinweis nicht mehr enthalten. Es gebe mehrere ASS-haltige Arzneimittel (z.B. Acesal® 250 der Altana GmbH), die in ihrem zugelassenen Anwendungsgebiet die Behandlung von PAVK einbezögen. Im Übrigen sei die Beurteilung, ob im jeweiligen medizinisch begründeten Einzelfall ASS zur Anwendung komme, in das Ermessen des Vertragsarztes gestellt. Der Therapiehinweis stelle keinen leistungsrechtlichen Ausschluss, sondern eine Empfehlung mit "Soll-Charakter" dar. Der überarbeitete Therapiehinweis vergleiche unter der Rubrik "Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen" die Nebenwirkungen von ASS und Clopidogrel. Unterschiedliche Nebenwirkungsprofile würden berücksichtigt. 58

Im Rahmen der mündlichen Verhandlung am 19.01.2005 haben die Klägerin und der Beklagte zu Protokoll erklärt: "Wir sehen das Berufungsverfahren gegen das Urteil des Sozialgerichts Köln vom 30.04.2004 als in der Hauptsache dadurch erledigt an, dass der 59

Beklagte den bis dahin streitig gewesenen Therapiehinweis vom 16.02.2000 durch den Therapiehinweis vom 15.06.2004 ersetzt hat".

Die Klägerin hat in Fortsetzung des Verfahrens vor dem Senat nunmehr die Feststellung begehrt, dass der Therapiehinweis vom 16.02.2000 rechtswidrig war und auch in der neuen Fassung vom 16.06.2004 unanwendbar sei. Zur Begründung hat sie unter Wiederholung und Vertiefung ihrer Argumentation den Therapiehinweis vom 16.02.2000 zusammenfassend in folgenden Punkten bemängelt:

1.) Fehlende Berücksichtigung der für Clopidogrel günstigen Ergebnisse aus den nachträglichen (retrospektiven) Auswertungen einzelner Subgruppen von Hochrisikopatienten in der randomisierten doppelblinden CAPRIE-Studie,

2.) Nichtberücksichtigung der Ergebnisse der randomisierten doppelblinden CURE-Studie als einer der größten Studien, die jemals in der Indikation Akutes Koronarsyndrom durchgeführt worden sei, sowie der im Anschluss an die CURE-Studie erweiterten Arzneimittelzulassungen für Clopidogrel und der geänderten Behandlungsleitlinien der amerikanischen, europäischen und deutschen Fachgesellschaften,

3.) unangemessener Hinweis auf das Fehlen von Studien bzw. Langzeiterfahrungen über eine lebenslange Einnahme von Clopidogrel,

4.) unzulässige Empfehlung der Anwendung von ASS zur Behandlung der PAVK, für die ASS keine arzneimittelrechtliche Zulassung besitze (sog. Off-Label-Use),

5.) unvollständige Angabe der Patientengruppen, bei denen ASS nicht angewendet werden dürfe,

6.) Fehlen eines Hinweises auf das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil von Clopidogrel und ASS,

7.) vordergründige Beschränkung der Wirtschaftlichkeitsbetrachtung auf den alleinigen Vergleich der Therapiekosten von Clopidogrel und ASS ohne Berücksichtigung der Tatsache, dass es sich bei den Clopidogrelindikationen um lebensbedrohliche Erkrankungen handle, die zum Teil mit bleibenden und kostenintensiven Behinderungen einhergingen,

8.) unzutreffende Bewertung der Wirksamkeit von Clopidogrel gegenüber ASS als "fast identisch".

Die Klägerin hat hinsichtlich der geänderten Fassung des Therapiehinweises vom 15.06.2004 ergänzend vorgetragen, der Streitstoff sei im Wesentlichen der gleiche geblieben, da der Beklagte auch im Anhörungsverfahren zu dem neuen Therapiehinweis dem Urteil des SG vom 30.04.2003 sowie ihren entsprechenden Einwendungen im Wesentlichen keine Beachtung geschenkt habe. Von acht ihrer (o.a.) Einwendungen sei lediglich Punkt 3 entfallen. Punkt 2 sei insoweit weiter relevant, als der Beklagte zwar die Ergebnisse der CURE-Studie nunmehr zur Kenntnis genommen habe, sich aber weiterhin weigere, die von den medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland, Europa und USA für erforderlich gehaltene Therapieempfehlung zugunsten eines Einsatzes von Clopidogrel zu geben. Zu Punkt 6 unterbleibe weiterhin der Hinweis auf die für Clopidogrel günstigen Aspekte bei den Nebenwirkungen sowie eine Bewertung der statistischen Häufigkeit. Zu Punkt 8 habe der Beklagte bei der Gesamtbetrachtung lediglich die Formulierung geändert. Anstatt einer "fast identischen" Wirksamkeit seien nunmehr Unterschiede als "klinisch nicht relevant" bezeichnet

worden. In der Sache sei dies ebenso unrichtig und inakzeptabel wie die frühere Formulierung. In den übrigen Punkten (1, 4, 5 und 7) hätten sich keinerlei Veränderungen gegeben. Die Klägerin hat zur Stützung ihres Vortrages diverse Stellungnahmen u.a. von Profes. Dres. E, F, I, I1, S sowie X vorgelegt und sich umfassend medizinisch mit den Therapiehinweisen auseinander gesetzt. Zusammenfassend hat sie insofern ausgeführt, auch der neue Therapiehinweis gebe den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft zu den Substanzen Clopidogrel und ASS weder vollständig noch verzerrungsfrei wieder, widerspreche den Therapieempfehlungen einer Reihe von in- und ausländischen medizinischen Fachgesellschaften, nehme vorliegende Wirtschaftlichkeitsberechnungen zur Verwendung von Clopidogrel nicht zur Kenntnis und enthalte erneut eine falsche Gesamtbewertung und Therapieempfehlung. Für den Erlass von Therapiehinweisen fehle es im Übrigen an einer rechtlichen Grundlage. Der Therapiehinweis stelle einen schwerwiegenden Eingriff in ihre Grundrechtssphäre dar, der einer eindeutigen gesetzlichen Grundlage bedürfe. Es seien Art.12 Grundgesetz (GG) vor dem Hintergrund der freien unternehmerischen Betätigung und Art. 14 GG vor dem Hintergrund einer Eigentumsverletzung in Form des Patentschutzes, den sie für Clopidogrel bis zum Jahre 2013 genieße, verletzt. Die am 23.02.2002 in Kraft getretene Vorschrift des § 92 Abs. 2 Satz 3 SGB V erlaube zwar den Erlass von Therapiehinweisen zum Kosten-Nutzen-Verhältnis von Analogpräparaten, beziehe sich aber nur auf die einzelnen Indikationsgebiete der Preisvergleichsliste. Das ergebe sich aus Wortlaut und Entstehungsgeschichte zu Art. 1 Nr. 2 Arzneimittelausgaben-Begrenzungs-gesetz (AABG). Im Übrigen sei auch Art. 3 GG verletzt, weil die Richtlinien des Beklagten, durch die er sich selbst gebunden habe, Therapiehinweise zur Effizienz von Arzneimitteln, die über eine Fachinformation hinausgingen, nicht zuließen.

- | | |
|---|----|
| Die Klägerin hat beantragt, | 70 |
| 1. festzustellen, dass der Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien für Clopidogrel (Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 16.02.2000 über eine entsprechende Änderung bzw. Ergänzung von Anlage 4 der AMR in der letzten Fassung vom 22.02.1999, Bekanntmachung im Bundesanzeiger Nr. 102 vom 30.05.2000 S. 10094) rechtswidrig war. | 71 |
| 2. den Therapiehinweis nach Nr. 14 der AMR für Clopidogrel (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15.06.2004 über eine entsprechende Änderung bzw. Ergänzung von Anlage der AMR in der letzten Fassung vom 15.06.2004, Bekanntmachung im Bundesanzeiger Nr. 182 vom 25.09.2004, S. 21085) aufzuheben und den Beklagten zu verpflichten, den genannten Therapiehinweis durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger für nicht anwendbar zu erklären. | 72 |
| 3. hilfsweise, den Beklagten zu verurteilen, den genannten Therapiehinweis aufzuheben und durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger für nicht anwendbar zu erklären, | 73 |
| äußerst hilfsweise, festzustellen, dass der genannte Therapiehinweis rechtswidrig und nichtig ist. | 74 |
| Der Beklagte hat der Klage gegen den neuen Therapiehinweis zugestimmt und beantragt, | 75 |
| die Klage abzuweisen. | 76 |
| Er hat zu den medizinisch-fachlichen Ausführungen der Klägerin umfassend Stellung genommen und ist bei seiner Auffassung geblieben, weder aus der CAPRIE-Studie, den retrospektiven Subgruppenanalysen noch aus den übrigen von der Klägerin in Bezug | 77 |

genommenen wissenschaftlichen Untersuchungen lasse sich eine therapeutische Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS herleiten. Die Grundaussagen beider Therapiehinweise seien nicht zu beanstanden. Sie stimmten überein mit den aktuellen Therapieempfehlungen der AkdÄ, denen zufolge ASS gegenüber Clopidogrel Mittel der Wahl in der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse sei.

Der Senat hat mit Urteil vom 19.01.2005 - L 11 KA 103/03 - den Klagen stattgegeben und zur Begründung im Wesentlichen ausgeführt, die Therapiehinweise des Beklagten vom 16.02.2000 und 15.06.2004 seien rechtswidrig, weil es für die in ihnen enthaltene Kosten-Nutzen-Bewertung des von der Klägerin hergestellten Arzneimittel Plavix® mit dem Wirkstoff Clopidogrel an einer gesetzlichen Grundlage fehle, die im Hinblick auf die Grundrechtsbetroffenheit der Klägerin als Ermächtigungsgrundlage zwingend erforderlich sei. 78

Gegen dieses Urteil hat der Beklagte Revision vor dem Bundessozialgericht (BSG) eingelegt und mit Beschluss vom 15.02.2005 (BANz Nr. 70 vom 14.04.2004, S. 6043) entschieden: 79

(...) Aufgrund des Urteils (des LSG vom 19.01.2005) ist der Therapiehinweis zu Clopidogrel bis zum Ende des Revisionsverfahrens nicht anzuwenden. 80

Diese Änderung tritt am Tag nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft. 81

Das BSG hat mit Urteil vom 31.05.2006 - B 6 KA 13/05 R - das Urteil des Senats vom 19.01.2005 aufgehoben und den Rechtsstreit zur weiteren Sachaufklärung und Entscheidung an das Landessozialgericht (LSG) zurückverwiesen. Der Beklagte sei entgegen der Auffassung des Senats ausreichend ermächtigt, präparat- bzw. wirkstoffbezogene Therapiehinweise zu erlassen. Ob die als Feststellungsklagen statthaften Klagen begründet seien, habe das LSG nunmehr zu prüfen. 82

Zwischenzeitlich hat der Beklagte auf der Grundlage seines Beschlusses vom 16.11.2004 das (im Oktober 2004 gegründete) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, den therapeutischen Nutzen einer Behandlung mit Clopidogrel bei Patienten mit kardialen und/oder vaskulären Erkrankungen im Vergleich zu einer Behandlung mit ASS zu bewerten (Auftragsnummer: A04/01). Das IQWiG hat den Komplex in zwei Bearbeitungsschritte unterteilt: 83

A04/01 A: Nutzenbewertung von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen 84

A04/01 B: Nutzenbewertung von Clopidogrel in der Kombination mit Acetylsalicylsäure versus Monotherapie mit Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom 85

Das IQWiG hat unter dem 30.06.2006 seinen ersten Abschlussbericht (veröffentlicht unter www.iqwig.de) erstellt. Nach Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens auf der Grundlage des Beschlusses des Beklagten vom 19.09.2006 (vgl. www.g-ba.de) hat der Beklagte beabsichtigt, mit Beschluss vom 18.01.2007 die Anlage 10 der AMR wie folgt zu ändern: 86

(Folgende Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen sind unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise nicht verordnungsfähig:) 87

"3. Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit. 88

Dies gilt nicht für Patienten mit	89
- AVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention	90
- diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzrückbildung in (10 min bei Ruhe und Knöchel/Arm-Quotient (0,85."	91
Das BMG hat jedoch den o.a. Beschluss mit Schreiben vom 05.03.2007 (www.g-ba.de) mit der Begründung als formell rechtswidrig beanstandet, dass die Ausnahmen des Verordnungsausschlusses nicht nur in den Erläuterungen ("Tragende Gründe") hätten genannt werden müssen, sondern ausdrücklich auch im Beschluss selbst. Außerdem - so das BMG - hätte das beim IQWiG noch anhängige Verfahren zur Nutzenbewertung einer Kombinationstherapie aus Clopidogrel und ASS abgewartet und in eine Gesamtbewertung des Nutzens von Clopidogrel einbezogen werden müssen. Der unveröffentlichte Beschluss vom 18.01.2007 ist infolge der Beanstandung nicht rechtskräftig geworden.	92
Mit Beschluss vom 19.07.2007 (www.g-ba.de) hat der Beklagte sodann auf Weisung des BMG mit Schreiben vom 22.06.2007 (www.g-ba.de) das Stellungnahmeverfahren für einen erneuten Entwurf zur Änderung der Anlage 10 zur AMR eingeleitet und anschließend mit Beschluss vom 21.02.2008 (BANz. Nr. 80 vom 03.06.2008 S. 1949) Anlage 10 zur AMR wie folgt geändert:	93
(Folgende Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen sind unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise nicht verordnungsfähig:)	94
3. Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.	95
Dies gilt nicht für Patienten mit	96
- AVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder	97
- diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzrückbildung in (10 min bei Ruhe oder	98
- Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können."	99
Diese Änderung tritt am Tag nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.	100
Dieser Beschluss blieb vom BMG unbeanstandet, wurde aber mit Schreiben vom 30.04.2008 (vgl. www.g-ba.de) mit folgender Auflage verbunden:	101
"In dem Richtlinien text ist bei nächster Gelegenheit eine Klarstellung aufzunehmen, dass der Verordnungsausschluss sich nicht auf das Anwendungsgebiet 'Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom' bezieht, bei dem Clopidogrel als Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure angewendet wird."	102
Da die Umsetzung der Auflage trotz Aufforderung nicht beschlossen wurde, hat das BMG im Wege der Ersatzvornahme am 18.07.2008 (BANz Nr. 122 vom 29.07.2008, S. 2748) Anlage 10 der AMR wie folgt geändert:	103
	104

Der Nummer 3 wird folgender Satz angefügt:

"Satz 1 gilt nicht für folgende Anwendungsgebiete:	105
- Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei dem Clopidogrel als Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure angewendet wird,	106
- akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave Myokardinfarkt) einschließlic Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde,	107
- Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt."	108
Diese Änderung tritt am Tag nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.	109
Mit Beschluss vom 18.09.2008 (BAnz Nr. 161 vom 23.10.2008, S. 3814) hat der Beklagte "zum Zwecke der klarstellenden Korrektur" beschlossen:	110
"3. Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.	111
Dies gilt nicht für Patienten mit	112
- PAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder	113
- diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in (10 min bei Ruhe	114
Oder	115
- Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.	116
Satz 1 gilt nicht für folgende Anwendungsgebiete:	117
Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei dem Clopidogrel als Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure angewendet wird:	118
- Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave Myokardinfarkt) einschließlic Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, - Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt."	119
Diese Änderung tritt am Tag nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.	120
In Reaktion auf den zweiten Abschlussbericht des IQWiG vom 31.03.2009 (Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom, vgl. www.iqwig.de) hat der Beklagte nach Durchführung des auf seinen Beschluss vom 20.08.2009 (BAnz Nr. 137 vom 15.09.2009, S. 3266) eingeleiteten Stellungnahmeverfahrens am 16.12.2010 (BAnz Nr. 20 vom 04.02.2011 S. 501) vom BMG unbeanstandet (Schreiben vom 13.01.2011, vgl. www.g-ba.de) beschlossen:	121

Die Anlage III (Zusatz des Senats: der Arzneimittel-Richtlinie wird um die folgende Nummer 21a ergänzt:

Arzneimittel	123
21a. Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse	124
- ausgenommen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom - ohne ST-Strecken-Hebung während eines Behandlungszeitraums von bis zu 12 Monaten,	125
- ausgenommen bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen.	126
Rechtliche Grundlagen und Hinweise	127
Verordnungsbeschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel dieser Richtlinie.	128
Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebung, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.	129
Die Klägerin sieht sich durch die Feststellungen des IQWiG und die den angefochtenen Therapiehinweisen nachfolgenden (o.a.) Beschlüsse des Beklagten in ihrer Auffassung bestätigt, dass die Therapiehinweise des Beklagten vom 16.02.2000 und 15.06.2004 rechtswidrig gewesen seien. Der Beklagte habe bei deren Abfassung den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur therapeutischen Wirksamkeit von Clopidogrel unzutreffend ermittelt und deshalb einen Zusatznutzen von Clopidogrel bei der Prävention atherothrombotischer Ereignisse ohne die mittlerweile anerkannten Ausnahmen - bis auf Fälle einer ASS-Unverträglichkeit - fehlerhaft verneint. Daraus ergebe sich zugleich, dass der Beklagte in Missachtung der anerkannten Beurteilungsmaßstäbe rechtswidrig Clopidogrel als therapeutisch vergleichbar zu ASS bewertet habe. Mit der Neufassung des Verordnungsausschlusses zu Clopidogrel habe der Beklagte zugestanden, dass Clopidogrel sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie einen Zusatznutzen aufweise. Der Therapiehinweis vom 16.02.2000 sei insoweit unzutreffend, als der Beklagte dort den bereits mit der 1996 veröffentlichten CAPRIE-Studie belegten Zusatznutzen von Clopidogrel in der Monotherapie für Patienten mit arteriellen Verschlusskrankheiten (insbesondere PAVK und Claudicatio intermittens) nicht berücksichtige. Gleiches gelte für den Therapiehinweis vom 15.06.2004. Der Beklagte hätte spätestens bei Erlass des zweiten Therapiehinweises auch den mit der 2001 veröffentlichten CURE-Studie belegten Zusatznutzen von Clopidogrel in der Kombinationstherapie mit ASS bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms berücksichtigen müssen. Der Beklagte habe nur bei der Abwägung der Wirtschaftlichkeit der Verordnung eines Arzneimittels auf Grundlage der zuvor zutreffend ermittelten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Nutzen und Wirksamkeit einen gewissen Beurteilungsspielraum, soweit die Entscheidung nicht ersichtlich fehlerhaft sei. Die Ermittlung des therapeutischen Nutzens von Clopidogrel sei aber kein Teil dieser Abwägung oder einer vergleichbaren Wertungsentscheidung, sondern betreffe allein den unabhängig von wirtschaftlichen Gesichtspunkten zu ermittelnden Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu den Wirkungen von Clopidogrel und der dazu in der medizinischen Wissenschaft insbesondere in den Studien CAPRIE und CURE vertretenen Auffassungen. Aus der fehlerhaften Ermittlung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Clopidogrel durch den Beklagten folge unmittelbar, dass auch dessen Bewertung von Clopidogrel als	130

therapeutisch vergleichbar zu ASS fehlerhaft gewesen sei. Soweit der Beklagte meine, den Zusatznutzen von Clopidogrel früher verneinen und nunmehr bejahen zu können, verlasse er mit einer derartig widersprüchlichen Bewertung den ihm vom BSG zugestandenem Beurteilungsspielraum.

Der Senat hat mit Beschluss vom 23.03.2011 das Verfahren getrennt. Soweit sich die Feststellungsklage auf den Therapiehinweis vom 16.02.2000 bezieht, ist das Verfahren unter dem bisherigen Aktenzeichen L 11 KA 84/06 und soweit sie sich auf den Therapiehinweis vom 15.06.2004 bezieht unter dem Aktenzeichen L 11 KA 23/11 fortgeführt worden. 131

Dementsprechend beantragt die Klägerin in diesem Verfahren nunmehr 132

festzustellen, dass der Therapiehinweis zu Clopidogrel vom 16.02.2000 rechtswidrig war. 133

Der Beklagte beantragt, 134

die Klage abzuweisen. 135

Er trägt vor: Seine Therapiehinweise zu Clopidogrel vom 18.02.2000 und 15.06.2004 seien rechtmäßig. In dieser Auffassung sehe er sich durch die Abschlussberichte des IQWiG bestätigt. Im Übrigen habe er die Ergebnisse der CAPRIE-Studie in beiden Therapiehinweisen korrekt wiedergegeben. Insoweit bestehe auch Übereinstimmung mit der Darstellung der Ergebnisse in der Fachinformation zu dem Fertigarzneimittel Plavix (Wirkstoff Clopidogrel), Stand Februar 2000. Soweit er auf der Grundlage der vorbeschriebenen Ergebnisse der CAPRIE-Studie zu der Einschätzung gekommen sei, dass zwischen Clopidogrel und ASS in therapeutischer Hinsicht keine relevanten Unterschiede bestünden, also Clopidogrel und ASS als gleichermaßen geeignet für die Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen angesehen werden könnten, erweise sich diese Bewertung als frei von Beurteilungsfehlern. Er habe seiner Bewertung die Einschätzung der AkdÄ, die er 2003/2004 mit der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens beauftragt habe, zu Grunde gelegt. Die AkdÄ sei nach Auswertung der CAPRIE-Studie zu folgendem Ergebnis gekommen: 136

"Die Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu Acetylsalicylsäure wurde in der CAPRIE-Studie (56) an 19185 Patienten mit kardio-vaskulären Erkrankungen über einen Beobachtungszeitraum von ein bis drei Jahren untersucht. Davon hatten 6452 Patienten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit als Einschlusskriterium, im Gesamtkollektiv fand sich hierbei für den kombinierten Endpunkt (ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt, vaskulär bedingter Tod) unter Clopidogrel (5,32 %) im Vergleich zu ASS (5,83 %) eine geringfügige, aber statistisch signifikante ($p = 0,043$) Reduktion des absoluten Risikos (0,51 %). Bei Betrachtung der einzelnen Endpunkte ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Wirkstoffen. Für die präspezifizierte Subgruppe der 6452 Patienten, deren waren die entsprechenden Inzidenzen für den kombinierten Endpunkt 3,71 % mit Clopidogrel und 4,86 % mit ASS, wobei sich der signifikante Unterschied ($p = 0,0028$) wesentlich von der Reduktion nicht tödlicher Herzinfarkte bei Bezug auf Patientenjahre herleitet. Bei Betrachtung der weiteren Endpunkte (tödliche Herzinfarkte, Schlaganfälle, weitere vaskulär bedingte Todesfälle) oder bei Bezug der nicht tödlichen Herzinfarkte auf die absolute Patientenzahl fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Wirkstoffen, (-) Bei praktisch gleicher Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel ist die kostengünstigere Alternative zu bevorzugen. Bei Kontraindikationen für oder Unverträglichkeiten von ASS ist Clopidogrel indiziert. 137

Auf die Einwände des Verbandes Forschender Pharmaunternehmen (VFA) vom 18.11.1999, dass die AkdÄ in einer Publikation aus dem Jahre 1999 auf der Grundlage der Auswertung der CAPRIE-Studie eine Überlegenheit von Clopidogrel über ASS bei gesonderter Betrachtung der Patienten mit PAVK nachgewiesen habe, habe die AkdÄ wie folgt Stellung genommen:

In der Rubrik "neue Arzneimittel - kritisch betrachtet" in AVP 2/1999 ließ sich die "Überlegenheit von Clopidogrel bei der gesonderten Betrachtung bei Patienten mit PAVK nachweisen (3,71 % bei Clopidogrel vs. 4,86 % bei ASS, $p = 0,028$), nicht aber bei der Behandlung kardialer bzw. zerebraler Folgezustände. Die Formulierung bringt zum Ausdruck, dass es sich um eine Subgruppenanalyse handelt, der keine beweisende Bedeutung zukommt, zumal bei genauerer Analyse nur bei den nicht tödlichen, jedoch nicht bei den tödlichen Myokardinfarkten ein Vorteil von Clopidogrel resultieren könnte. Da jedoch die Subgruppe nicht primärer Zielparameter der Studie war, ist die Aussagefähigkeit für dieses Ergebnis nicht ausreichend.

139

(...) in der gleichen Tabelle werden nur Ergebnisse der CAPRIE-Studie wiedergegeben, wonach in der Subgruppe der Patient mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit in der Clopidogrel-Gruppe eine signifikante Risikoreduktion gegenüber Placebo bestand, die allerdings nur durch die Reduktion der nicht tödlichen Myokardinfarkte und nicht durch Reduktion der Schlaganfälle und vaskuläre Todesfälle bedingt war. Aus einer Subgruppenanalyse und uneinheitlichem Verhalten von Endpunkten kann keine Therapieempfehlung abgeleitet werden."

140

Er habe die inhaltlich ausgewogene Bewertung der Ergebnisse der Auswertung der CAPRIE-Studie, namentlich der Untersuchungen zu den PAVK-Patienten, zum Anlass genommen, für diese Gruppe einen therapeutischen Zusatznutzen von Clopidogrel gegenüber ASS nicht anzuerkennen. Dabei habe er sich, wie aus dem Therapiehinweis deutlich werde, u.a. von der Erwägung leiten lassen, dass ein Vergleich der Subgruppen untereinander nicht das primäre Studienziel gewesen sei. Dieser Einschätzung entspreche die Bewertung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der CAPRIE-Studie zu den Patienten mit Herzinfarkt, Ischämischer Schlaganfall, PAVK in der Fach-Information zu Plavix®:

141

"In einer Subgruppenanalyse nach qualifizierendem Ereignis (Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall, PAVK) schien der Nutzen am stärksten (statistisch signifikant, $p = 0,003$) in der pAVK-Gruppe ausgeprägt zu sein (insbesondere bei Patienten, die auch einen Herzinfarkt erlitten hatten) (RRR »23,7 %; CI: 8,9 bis 36,2) und schien geringer (kein signifikanter Unterschied zu ASS) ausgeprägt in der Schlaganfall-Gruppe (RRR 7,3 %; CI: -5,7% bis 18,7 %), Bei Patienten, die ausschließlich wegen eines kürzlich erfolgten Herzinfarktes In die Studie aufgenommen wurden, war Clopidogrel zahlenmäßig unterlegen, aber nicht statistisch unterschiedlich zu ASS (RRR = - 4,0 %; CI: - 22,5 % bis 11,7 %), Darüber hinaus liegt eine Subgruppenanalyse nach Alter nahe, dass der Nutzen von Clopidogrel bei Patienten über 75 Jahre geringer war als der bei Patienten (75 Jahren. Da die CAPRIE Studie nicht darauf ausgelegt wurde, die Wirksamkeit in den einzelnen Subgruppen zu evaluieren, ist unklar, ob die Unterschiede in der relativen Risikoreduktion über alle qualifizierenden Ereignisse tatsächlich oder zufallsbedingt sind."

142

Daraus werde deutlich, dass der Standpunkt, den er - der Beklagte - in den Jahren 2000 und 2004 und auch in der Folgezeit zur Aussagekraft der Subgruppenanalysen der CAPRIE-Studie eingenommen habe, vertretbar sei. Wenn selbst nach den Angaben in der Fach-Information unklar sei, ob die festgestellten Unterschiede in den einzelnen Subgruppen "über alle qualifizierenden Ereignisse tatsächlich oder zufallsbedingt sind", erweise sich seine

143

Beurteilung, dass auf dieser Grundlage ein Zusatznutzen von Clopidogrel gegenüber ASS nicht als nachgewiesen angesehen werden könne, als beurteilungsfehlerfrei. Auch unter Berücksichtigung der Bewertung des Britischen NICE-Instituts (National Institute for Health and Clinical Excellence) von Mai 2006 - Clopidogrel and modified-release Dipyridamole in the prevention of occlusive vascular Events - sowie der Bewertung von Clopidogrel und ASS durch SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines network) und aus amerikanischen Leitlinien wie die ACCP-Leitlinie (Antithrombotic and Thrombotic Therapy: American College of Chest Physicians Evidenced-Bases Clinical Practice Guidelines) werde deutlich, dass er mit der Übernahme des Bewertungsergebnisses der AkdÄ einen unter medizinisch-wissenschaftlichen Gesichtspunkten vertretbaren Standpunkt eingenommen habe. Im Zeitpunkt des Erlasses der streitigen Therapiehinweise, aber auch in der Folgezeit habe es einen durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerten Konsens darüber, dass Clopidogrel einen therapeutischen Zusatznutzen gegenüber ASS hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit PAVK aufweise, nicht gegeben. Eine andere Beurteilung ergebe sich auch nicht aus dem Abschlussbericht des IQWiG zu "Clopidogrel versus ASS in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen". Er - der Beklagte - habe sich mit den von der Klägerin im Stellungnahmeverfahren sowohl schriftlich als auch mündlich vorgetragenen Argumenten auseinandergesetzt und sei zu dem Ergebnis gelangt, dass grundsätzlich die Auffassung der Klägerin, dass Subgruppenanalysen, insbesondere solche, die nicht präspezifiziert sind, unter biometrischen Gesichtspunkten kritisch zu betrachten sei. Sie dienten primär der Hypothesengenerierung. Das IQWiG habe jedoch in seiner Analyse der CAPRIE-Studie herausgearbeitet, dass es sich bei den in Rede stehenden drei Patientengruppen (Patienten mit Schlaganfall, mit Myokardinfarkt und mit PAVK) nicht um Subgruppen im klassischen Sinne handele. Vielmehr seien drei verschiedene Studienrekrutierungen getrennt durchgeführt und ausgewertet worden. Normalerweise beziehe sich der Begriff Subgruppe jeweils auf eine Krankheitsentität und hier wiederum auf eine Untergruppe von Patienten mit der gleichen Erkrankung wie die Hauptgruppe, die durch bestimmte Merkmale gekennzeichnet sei, wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung. Zusammenfassend habe das IQWiG mit seiner Untersuchung zur Anlage der Studie dem Beklagten eine neue Perspektive für die Beurteilung der Ergebnisse der CAPRIE-Studie eröffnet, die ein Abweichen von dem ursprünglich eingenommenen Standpunkt rechtfertige.

Wegen der weiteren Einzelheiten des Sach- und Streitstandes wird auf den Inhalt der Gerichtsakten und die Verwaltungsvorgänge des Beklagten Bezug genommen. Diese waren Gegenstand der mündlichen Verhandlung. 144

Entscheidungsgründe: 145

Der Senat konnte verhandeln und entscheiden, obwohl für die ordnungsgemäß geladenen Beigeladenen zu 1) bis 10) im Termin zur mündlichen Verhandlung niemand erschienen ist, weil sie in der Terminsladung auf diese Möglichkeit hingewiesen worden sind. 146

Die zulässige Klage auf Feststellung der Rechtswidrigkeit des Therapiehinweises des Beklagten vom 16.02.2000 ist unbegründet. 147

I. 148

Das BSG hat den Rechtsstreit mit Urteil vom 31.05.2006 - B 6 KA 13/05 R - zur erneuten Verhandlung und Entscheidung an das LSG Nordrhein-Westfalen zurückverwiesen. Der erkennende Senat ist zuständig. 149

Es handelt sich um eine Angelegenheit des Vertragsarztrechts (§ 31 Abs. 2 Sozialgerichtsgesetz - SGG -), für die der 11. Senat ausweislich des Abschnitts A. I. des Geschäftsverteilungsplans für das Jahr 2011 vom 20.12.2010 zuständig ist.

§§ 10 Abs. 2, 31 Abs. 2 SGG begründen eine Sonderzuständigkeit für Streitigkeiten, die materiell dem Krankenversicherungsrecht zuzuordnen sind, aber die besonderen Beziehungen zwischen Krankenkassen und Vertragsärzten betreffen (Senat, Beschluss vom 09.02.2011 - L 11 KA 91/10 B ER -, Urteil vom 27.10.2010 - L 11 (10) KA 14/07 -, Beschluss vom 27.06.2006 - L 11 B 30/06 KA ER -; vgl. auch LSG NRW, Beschluss vom 09.07.2004 - L 10 B 6/04 KA ER -). Gemäß § 10 Abs. 2 SGG sind für Streitigkeiten aufgrund der Beziehungen zwischen Krankenkassen und Vertragsärzten, Psychotherapeuten, Vertragszahnärzten (Vertragsarztrecht) einschließlich ihrer Vereinigungen und Verbände eigene Kammern zu bilden. Diese Vorschrift, die über § 31 Abs. 2 SGG auch für die Zuständigkeit des erkennenden Senats maßgebend ist, bestimmt die funktionale Zuständigkeit der Kammern für Vertragsarztrecht in Abgrenzung zu § 10 Abs. 1 Satz 1, 1. Alternative SGG, wonach bei den Sozialgerichten Kammern für Angelegenheiten der Sozialversicherung () gebildet werden. Zuständigkeitsbestimmend sind hiernach drei Parameter. An der Streitigkeit müssen - erstens - Krankenkassen und Vertragsärzte, Psychotherapeuten, Vertragszahnärzte (Vertragsarztrecht) einschließlich ihrer Vereinigungen und Verbände beteiligt sein. Ist das der Fall, ist - zweitens - zu klären, ob die "Beziehungen" zwischen vorgenannten Bezugsobjekten betroffen sind. Ist auch dieses zu bejahen, ist - drittens - zu untersuchen, ob die Streitigkeit "aufgrund" einer solchen Beziehungen besteht. Soweit das SGG keine weiterführenden Definitionen dieser "Tatbestandsmerkmale" enthält, ist zu Konkretisierung auf materiell-rechtliche Normenkomplexe zurückzugreifen. Hieraus folgt: Die funktionale Zuständigkeitszuordnung erfolgt allein nach Maßgabe der verfahrensrechtlichen Legaldefinition des § 10 Abs. 2 SGG, indessen kann zur Ausfüllung der darin benutzten (u.a. unbestimmten) Rechtsbegriffe auf materielles Recht zurückgegriffen werden (Senat, Urteil vom 27.10.2010 a.a.O.).

151

1. Vorliegend sind am Verfahren der GBA als Hauptbeteiligter (§ 69 Nr. 2 SGG) und als Beigeladene (§ 69 Nr. 3 SGG) u.a. der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) beteiligt. Letztgenannte Institutionen sind unzweifelhaft Vereinigungen/Verbände i.S.d. § 10 Abs. 2 SGG. Dies gilt auch für den GBA, der nach § 91 Abs. 1 Satz 1 SGB V von der KBV, der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und dem GKV-Spitzenverband den Gemeinsamen Bundesausschuss gebildet wird. Der Senat hat insofern in o.a. seinem Urteil vom 27.10.2010, auf das verwiesen werden kann, ausgeführt:

152

Nach § 91 Abs. 1 Satz 1 SGB V bilden die KBV, die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) und der GKV-Spitzenverband den Gemeinsamen Bundesausschuss. Der Bundesausschuss war bis zum In-Kraft-Treten des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190, 2257) als eine Einrichtung der gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärzten und Krankenkassen konzipiert, von der Zusammensetzung her vergleichbar mit den Landesausschüssen, den Bewertungsausschüssen oder den Schiedsämtern, nämlich besetzt mit einer paritätischen Zahl von Ärzten und Krankenkassenvertretern und einem neutralen Vorsitzenden und zwei weiteren neutralen Beisitzern. Das GMG brachte ab dem 01.01.2004 eine Verschmelzung der bis dahin selbständigen Normsetzungsgremien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, des Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen, des Ausschusses Krankenhaus (§ 137c Abs. 2 SGB V a.F.) und des Koordinierungsausschusses (§ 137e SGB V a.F.) zu einem einheitlichen Gemeinsamen Bundesausschuss (hierzu Hencke in Peters, Handbuch der Krankenversicherung, SGB V,

153

2009, § 91 Rdn. 1b). Bei unveränderten gesetzlichen Aufgaben und bei unveränderter Rechtsstellung nach außen ist durch das GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) vom 26.03.2007 (BGBl I 439 f.) mit Wirkung vom 01.07.2008 eine grundlegende Änderung der inneren Struktur des GBA angeordnet worden. Die Zahl der Gremien des GBA wird erheblich verringert. An die Stelle der bisher vorgesehenen sechs Beschlussgremien mit jeweils 21 Mitgliedern tritt ein einziges Beschlussorgan von dreizehn stimmberechtigten Personen (drei Unparteiische, fünf vom GKV-Spitzenverband vorgeschlagene sowie ein von der Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung (KZBV), zwei von der KBV und zwei von der DKG vorgeschlagene Mitglieder). Hiernach handelt es sich beim GBA um eine von den Trägerinstitutionen gebildete öffentlich-rechtliche Einrichtung, die ungeachtet der Änderung der inneren Strukturen und trotz Einbindung der DKG eine Vereinigung der Ärzte und Krankenkassen i.S.d. § 10 Abs. 2 SGG darstellt, was sich schon daraus erhellt, dass die DKG lediglich zwei von dreizehn stimmberechtigten Personen in das Beschlussorgan entsendet (§ 91 Abs. 2 Satz 1 SGB V).

An dieser Auffassung hält der Senat fest. Dass die Klägerin nicht zu einem der genannten Leistungserbringer zählt, schließt nicht das Vorliegen einer Vertragsarztstreitigkeit aus. Maßgebend ist allein, ob mindestens zwei der Bezugsobjekte des § 10 Abs. 2 SGG am Verfahren beteiligt sind (Senat, Beschluss vom 09.02.2011 a.a.O. mit weiteren Ausführungen). Das ist hier - wie dargelegt - der Fall. 154

2. Die das Handeln und die Befugnisse des GBA bestimmenden §§ 91, 92 SGB V betreffen die "Beziehungen" zwischen Krankenkassen und Vertragsärzten i.S.d. § 10 Abs. 2 SGG. Diese Normen legen fest, dass Krankenkassen (§§ 143 ff. SGB V) und Vertragsärzte (§ 95 SGB V) mittels des aus Rechtsgründen zwecks Normsetzung notwendigen Instruments GBA zur Sicherung der ärztlichen Versorgung Richtlinien zu erlassen haben (§ 92 SGB V). Hierbei handelt es sich lediglich um eine Konkretisierung des durch § 72 Abs. 1 Satz 1 SGB V festgelegten Prinzips, wonach Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, medizinische Versorgungszentren und Krankenkassen zur Sicherstellung der vertragsärztlichen Versorgung der Versicherten zusammenwirken. Die Vorgabe "zusammenwirken müssen", bedingt notwendigerweise, dass die Adressaten des Normbefehls (u.a. Ärzte und Krankenkassen) real "in Beziehung" zueinander treten, um die ihnen auferlegte Aufgabe erfüllen zu können. M.a.W.: Ärzte und Krankenkassen müssen miteinander kommunizieren und im Rahmen der gesetzlichen Vorschriften und der Richtlinien des GBA u.a. untergesetzliche Regelwerke schaffen (vgl. § 72 Abs. 2 SGB V). Hieraus herrührende Streitigkeiten sind demzufolge solche des Vertragsarztrechts. 155

3. Betrifft nach alledem der vorliegende Rechtsstreit die Beziehungen zwischen den Krankenkassen und Vertragsärzten, so ist auch die dritte Voraussetzung des § 10 Abs. 2 SGG erfüllt. Die Streitigkeit muss "aufgrund" einer solchen Beziehung bestehen. Sprachlich wird hierdurch zum Ausdruck gebracht, dass eine bloß mittelbare Betroffenheit nicht ausreicht (so auch BSG, Beschluss vom 12.08.2009 - B 3 KR 10/07 R -). Die Streitigkeit muss in einem engen sachlich-inhaltlichen Zusammenhang mit den durch das SGB V bestimmten Rechtsbeziehungen zwischen Krankenkassen und Vertragsärzten stehen. Das ist schon deswegen der Fall, weil der vorliegende Rechtsstreit kausal auf die streitbefangene Entscheidung des GBA zurückzuführen ist. Die von der Klägerin angegriffenen Therapiehinweise sollen bewirken, dass die Vertragsärzte - ausgehend von der prinzipiellen therapeutischen Gleichwertigkeit der Wirkstoffe Clopidogrel und ASS für bestimmte Indikationen - vorrangig ASS verordnen. Damit soll eine Verordnung des von der Klägerin vertriebenen Medikaments Plavix® mit dem Wirkstoff Clopidogrel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung nur noch in den vom Beklagten näher bezeichneten Ausnahmefällen in 156

Betracht kommen. Die umstrittene Rechtmäßigkeit der Therapiehinweise steht damit in einem engen sachlichen Zusammenhang mit den durch das SGB V bestimmten Rechtsbeziehungen zwischen Krankenkassen und Vertragsärzten.

Der Senat folgt im Anschluss an seinen o.a. Beschluss vom 09.02.2011 und an sein Urteil vom 27.10.2010 (dort mit weiteren Ausführungen) damit weiterhin der Auffassung des für Vertragsarztangelegenheiten zuständigen 6. Senats des BSG, konkludent auch in seinem Zurückverweisungsurteil vom 31.05.2006 zum Ausdruck gebracht hat, dass der Rechtsstreit dem Vertragsarztrecht zuzuordnen ist. 157

Der Senat entscheidet gemäß §§ 12 Abs. 2 Satz 1, 33 Satz 2 SGG, die im Zweifelsfall zur Anwendung kommen (Frehse in Schnapp/Wigge, Handbuch des Vertragsarztrechts, 2. Auflage, 2006, § 23 Rdn. 15 m.w.N.; vgl. auch Jansen, SGG, 3. Auflage, 2009, § 12 Rdn. 5 m.w.N.), den Rechtsstreit in der Besetzung mit je einem ehrenamtlichen Richter aus dem Kreis der Krankenkassen und der Vertragsärzte. 158

II. 159

Nach Erledigung des Berufungsverfahrens und Abtrennung des unter dem Az. L 11 KA 23/11 fortgeführten Klageverfahrens gegen den Therapiehinweis vom 15.06.2004 entscheidet der Senat in diesem Verfahren allein noch über die Klage auf Feststellung der Rechtswidrigkeit des Therapiehinweises des Beklagten vom 16.02.2000, der am 31.05.2000 als Tag nach seiner Veröffentlichung im Bundesanzeiger (BANz Nr. 102 vom 30.05.2000, S. 10094) in Kraft getreten ist und bis Inkrafttreten des ihn ersetzenden Therapiehinweises vom 15.06.2004 (BANz Nr. 182 vom 25.09.2004, S. 21085) am 26.09.2004, also vom 31.05.2000 bis 25.09.2004, galt. 160

1. Die Klage ist nach den gemäß § 170 Abs. 5 SGG bindenden Vorgaben des BSG als Feststellungsklage gemäß § 55 Abs. 1 Nr. 1 SGG zulässig (BSG, Urteil vom 31.05.2006 - B 6 KA 13/05 R -). Dem steht nicht entgegen, dass der angefochtene Therapiehinweis nicht mehr wirksam ist. Die Klägerin hat wiederholt angekündigt, im Falle der Feststellung der Rechtswidrigkeit einen Schadensersatzanspruch gegen den Beklagten geltend zu machen. Nach den Ausführungen des BSG (a.a.O.) würde nur, wenn ein entsprechender Schadensersatzprozess offensichtlich aussichtslos wäre, das Feststellungsinteresse entfallen. Davon kann hier schon aufgrund der substantiierten Darlegungen der Klägerin mit Schriftsatz vom 30.10.2009, mit dem sie den haftungsbegründenden und -ausfüllenden Tatbestand sowie die Höhe des geltend gemachten Umsatzverlustes nachvollziehbar dargestellt hat, nicht von vornherein ausgegangen werden. 161

2. Die auch im Übrigen zulässige Klage ist indessen unbegründet. 162

Ermächtigungsgrundlage für den Erlass des Therapiehinweises ist § 92 Abs. 1 Satz 1 i.V.m. Satz 2 Nr. 6 1. Alt. SGB V in der weitgehend unverändert fortgeltenden Fassung des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 vom 22.12.1999 (BGBl. I 2626; im Folgenden als alte Fassung (a.F.) zitiert). Danach beschloss der BAÄK, dessen Rechtsnachfolger der beklagte GBA ist, 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. Er war auf der Grundlage seiner Generalermächtigung in § 92 SGB V und im Hinblick auf die Zielsetzung des im SGB V mehrfach (u.a. in § 12 Abs. 1 SGB V) normierten Wirtschaftlichkeitsgebot berechtigt, dieses durch den Erlass von Einzel-Therapiehinweisen zu konkretisieren. Verfassungsrechtliche Bedenken gegen die Berechtigung des Beklagten, Therapiehinweise zu Lasten von 163

Arzneimittelherstellern als Bestandteil der AMR zu erlassen, bestehen nicht (BSG, Urteil vom 31.05.2006 - B 6 KA 13/05 R -).

Ob der Therapiehinweis des Beklagten in der Sache rechtmäßig ist, 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, vermochte das BSG nicht abschließend entscheiden, da der Senat in seinem Urteil vom 19.01.2005 dazu keine Feststellungen getroffen hat. Bei den erforderlichen Ermittlungen und bei der Bewertung der Ermittlungsergebnisse hat sich der Senat nach den ihn bindenden rechtlichen Ausführungen des BSG (§ 170 Abs. 5 SGG) an den folgenden Grundsätzen (BSG, a.a.O.) zu orientieren:

(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.

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. Die dem Bundesausschuss/GBA gesetzlich zugewiesene Kompetenz zur Konkretisierung der Begriffe ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich deutet auf einen Gestaltungsspielraum hin. Für normative Konkretisierungen des Wirtschaftlichkeitsgebotes im Rahmen der Verordnung von Arzneimitteln kann im Ausgangspunkt nichts anderes gelten. 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.

(b) Die Rechtsprechung des BSG hat in der Vergangenheit mehrfach zur gerichtlichen Kontrolldichte von Entscheidungen des Bundesausschusses/GBA bei der Anerkennung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 135 Abs. 1 SGB V Stellung genommen. 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.

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 20.09.2005 (Bundesanzeiger Nr. 244 vom 24. Dezember 2005, S. 16998) 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).

(c) Im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln an Hand der in der GKV geltenden Maßstäbe ist allerdings - im Unterschied zur Methodenanererkennung - 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 95, 94 Rdn. 6). 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. 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.

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. 170

Wegen der Ermittlungen des "allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse" verweist das BSG (a.a.O.) auf das Urteil vom 13.12.2005 - B 1 KR 21/04 R -. Hierin wird ausgeführt, mit dem Abstellen auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, 171

"soll dasjenige erfasst werden, was sich im internationalen wissenschaftlichen Diskurs ob seiner wissenschaftlichen Überzeugungskraft durchgesetzt hat. Insoweit sind im Ausgangspunkt nicht nur inländische Fachleute einzubeziehen. Das schließt andererseits nicht aus, zur Ermittlung des "allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse" inländische Institutionen zu befragen, insbesondere dann, wenn sichergestellt ist, dass sie den auf internationaler Ebene "allgemein anerkannten Stand" als maßgeblich rezipieren und ggf. zu Grunde legen." 172

Das BSG führt in seinem Urteil vom 31.05.2006 (a.a.O.) weiter aus: 173

Nach § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V hat im Übrigen das 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 i.V.m. § 139a Abs. 3 Nr. 5 SGB V u.a. den "Nutzen von Arzneimitteln". Die Nutzenbewertungen werden nach § 35 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. 174

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 175

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.

(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 (z.B. 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 i.d.F. des Art 1 Nr. 2 Buchst c AVWG). Dem kann - wie das der Beklagte bei dem streitbefangenen Therapiehinweis vom 15.06.2004 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 u.a. 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 Rdn. 15).

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. BSG, Urteil vom 20.03.1996 - 6 RKa 62/94 -), 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.

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, z.B. 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.

Unter Zugrundlegung der o.a. Grundsätze ist der angefochtene Therapiehinweise vom 16.02.2000 (1) formell und - soweit gerichtlich nachprüfbar - (2) materiell rechtmäßig. 179

(1) Bedenken gegen die formelle Rechtmäßigkeit des Therapiehinweises sind von der Klägerin nicht vorgetragen worden. Zweifel daran, dass der Beklagte nach § 91 Abs. 2 SGB V in der auch im Jahr 2000 geltenden Fassung vom 16.06.1998 (BGBl. I 1311) maßgeblichen Zusammensetzung entschieden und das nach § 92 SGB V in der Fassung vom 22.12.1999 (BGBl. I 2626) vorgeschriebene Verfahren, insbesondere das nach den Absätzen 1b und 3 vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren durchgeführt hat, bestehen nicht. Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft bzw. Praxis sowie Arzneimittelherstellern und den Berufsvertretungen der Apotheker ist Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben worden. Diese sind in die Entscheidung des Beklagten einbezogen worden. Insofern wird auf die von dem Beklagten zu Bl. 245 ff. der Gerichtsakte gereichte Beschlussvorlage nebst Anlagen sowie auf die von der Klägerin als Anlage K 10 zur Gerichtsakte gereichten Übersicht ("Berücksichtigung unserer Kommentare und Vorschläge im Rahmen der Anhörung in der Endversion") Bezug genommen. 180

(2) Der angefochtene Therapiehinweis vom 16.02.2000 ist auch materiell rechtmäßig. Der Beklagte hat - wie ausgeführt - gestützt auf eine ausreichende Ermächtigungsgrundlage sich (a) für die von ihm im Rahmen des Therapiehinweises vorgenommene Kosten-Nutzen-Abwägung des zu prüfenden Wirkstoffes Clopidogrel in Relation zu dem bereits in der vertragsärztlichen Versorgung eingesetzten Wirkstoff ASS einen Überblick über den weltweiten Stand der medizinisch-pharmakologischen Wissenschaft verschafft hat, um eine verlässliche Grundlage für die Beurteilung der therapeutischen Gleichwertigkeit bzw. des therapeutischen Nutzens der in Rede stehenden Wirkstoffe zu gewinnen. Er hat sodann (b) die vorhandenen relevanten Studien zutreffend ausgewertet und (c) - soweit gerichtlich überprüfbar - nicht fehlerhaft bewertet. Dem Ergebnis seiner Beurteilung entspricht die Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise, die (d) ebenfalls nicht zu beanstanden ist und insbesondere die Grenzen des dem Beklagten durch § 92 SGB V a.F. eingeräumten Gestaltungsspielraumes nicht überschreitet. 181

(a) Der Beklagte hat seiner Bewertung - wie aus dem Inhalt seines Therapiehinweises (unter der Überschrift "Wirksamkeit") hervorgeht - ausschließlich die Ergebnisse der 1996 im Lancet 182

(348: 1329 - 39) publizierte CAPRIE-Studie zugrunde gelegt. Dies ist nicht zu beanstanden. Mit dem Stand der Wissenschaft soll nach den Ausführungen des BSG (Urteil vom 13.12.2005 - B 1 KR 21/04 -, auf das der 6. Senat des BSG - wie oben ausgeführt - in seinem Urteil vom 31.05.2006 - B 6 KA 13/05 - verwiesen hat) "dasjenige erfasst werden, was sich im internationalen wissenschaftlichen Diskurs (zum Zeitpunkt des angefochtenen Therapiehinweises) ob seiner wissenschaftlichen Überzeugungskraft durchgesetzt" hat. In der medizinisch-pharmakologischen Wissenschaft bestand und besteht Einigkeit darüber, dass die CAPRIE- Studie zum Zeitpunkt der Beschlussfassung am 16.02.2000 international die einzige evidenzbasierte Multicenterstudie an vaskulären Hochrisikopatienten (nach kürzlich überstandem Myokardinfarkt, ischämischen Insult oder PAVK) war, dem Wirksamkeitsvergleich zwischen Clopidogrel und ASS diente und als randomisierte kontrollierte Studie mit einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken (vgl. zu diesen Anforderungen BSG, Urteil vom 01.03.2011 - B 1 KR 10/10 R - m.w.N. im Zusammenhang mit § 35 SGB V) auch höchsten wissenschaftlichen Anforderungen entsprach. Ein solcher Studientyp liefert - wie auch das IQWiG in seinem ersten Abschlussbericht ausgeführt hat (Seite 21) - für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Fehlerhaftigkeit behaftet ist.

Es ist nicht zu beanstanden, dass der angefochtene Therapiehinweis keine weiteren Studienergebnisse berücksichtigt. Dies steht zur Überzeugung des Senats aufgrund der Feststellungen des IQWiG fest, das im Auftrag des Beklagten eine systematische, internationale Literaturrecherche in bibliographischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE und CENTRAL) durchgeführt sowie Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen), Studienregister, Studienergebnisregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht hat. Das IQWiG, an dessen Unabhängigkeit und Neutralität keine Zweifel bestehen (vgl. auch BSG a.a.O.), hat in seinem (ersten) Abschlussbericht vom 30.06.2006 (Seite 22 ff.) ausgeführt, die Datenlage bis einschließlich September 2005 auf randomisierte, kontrollierte Studien, die zur Frage der Nutzenbewertung von Clopidogrel versus ASS in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen wesentliche Informationen lieferten, durchsucht zu haben. Das von zwei "Reviewern" unabhängig voneinander durchgeführte "Literaturscreening" ergab neben umfangreicher Sekundärliteratur (vgl. Seite 93 ff.), die sich mit unterschiedlicher Fragestellung mit der Bewertung und der (unterschiedlichen) Interpretation der Studien (hauptsächlich der CAPRIE-Studie) befassen, fünf bzw. sechs veröffentlichte Studien (vgl. Seite 34 ff., 91 f.):

1. CAPRIE-Studie (Westliches Europa, Nordamerika, Australien): Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (veröffentlicht 1996), 184
2. Ng-Studie (Hong Kong): Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk (veröffentlicht 2004), 185
3. Woodward-Studie (Großbritannien): A randomized comparison of the effects of aspirin and clopidogrel on thrombotic risk factors and C-reactive protein following myocardial infarction (veröffentlicht 2004), 186
4. Jagroop-Studie (England): The effect of clopidogrel, aspirin and both antiplatelet drugs on platelet function in patients with peripheral arterial disease (veröffentlicht 2004), 187

5. Chan-Studie (Hong Kong): Clopidogrel versus asperin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding (veröffentlicht 2005) sowie	188
6. Watch-Studie (ohne Angaben zum Durchführungsort): The Warfain und Antiplatelet Trial in Chronic Heart Failure (letztere jedoch zum Zeitpunkt der Feststellungen des IQWiG noch unveröffentlicht , vorliegend ohne vollständige Ergebnisse).	189
Von diesen Studien war zum Zeitpunkt der Beschlussfassung im Jahr 2000 allein die CAPRIE-Studie bereits abgeschlossen bzw. veröffentlicht, mithin eine verlässliche und ausreichende Grundlage für die Beurteilung der therapeutischen Gleichwertigkeit bzw. des therapeutischen Nutzens der Wirkstoffe Clopidogrel und ASS.	190
Etwas anderes ergibt sich auch nicht aus dem (zweiten) Abschlussbericht des IQWiG vom 28.01.2009, der sich zur Nutzenbewertung der Kombinationstherapie aus Clopidogrel und ASS gegenüber der Monotherapie mit ASS bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom verhalten hat. Auch hier wurde eine - wie oben dargestellte - systematische Recherche durchgeführt, in deren Ergebnis (vgl. Seite V und 165 ff.) fünf ausreichende randomisierte kontrollierte Studien identifiziert werden konnten:	191
1. CURE-Studie (Amerika, Australien, Europa, Südafrika): Effects of clopidogrel in addition to asperin in patients with acute coronary syndroms without ST-segment elevation (veröffentlicht 2001)	192
2. Clarity-Studie (USA, Kanada, Europa, Mexiko, Brasilien, Argentinien, Südafrika, Australien: Addition of clopidogrel to asperin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation (veröffentlicht 2005)	193
3. COMMIT-Studie (China): Addition of clopidogrel to asperin in 45.852 patients with acute myocardial infarction in randomized placebo-controlled trial (veröffentlicht 2005)	194
4. Dogan-Studie (Türkei): Acute ischemic heart disease: effect of clopidogrel plus asperin on tissue perfusion and coronary flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a new reperfusion strategy (veröffentlicht 2005) sowie	195
5. Sulimov-Studie (Russland): Effectiveness and safety of clopidogrel bisulfate in complex therapy of patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation - Sulimov (veröffentlicht 2006)	196
Auch unter Berücksichtigung dieser Feststellungen bleibt es dabei, dass sich zum Zeitpunkt des angefochtenen Therapiehinweises im Februar 2000 ausschließlich die Ergebnisse der 1996 publizierten CAPRIE-Studie im internationalen wissenschaftlichen Diskurs ob ihrer wissenschaftlichen Überzeugungskraft durchgesetzt hatte und Grundlage für eine Vielzahl von retrospektiven Auswertungen war, die - wie die von den Beteiligten vorgelegten bzw. zitierten wissenschaftlichen Unterlagen belegen - nicht zu einem einheitlichen Meinungsbild geführt haben.	197
Die Einwände der Klägerin, der Beklagte habe keine der von der Behandlung mit Clopidogrel profitierenden Hochrisikopatienten, die Gegenstand der "Studien" von Bhatt et al. (Vortrag anlässlich der 49. Wissenschaftlichen Jahrestagung des American College of Cardiology in Anaheim/Kalifornien, März 2000), Hacke (Präsentation anlässlich des 12. Kongresses der European Society of Cardiology in Amsterdam/Niederlande, August 2000) und I (Stellungnahme im Anhörungsverfahren vor Beschlussfassung des Beklagten vom	198

04.11.1999) gewesen seien, im Therapiehinweis auch nur erwähnt oder berücksichtigt, greifen nicht. Es handelt sich bei diesen Arbeiten um (nachträgliche) retrospektive Subgruppenanalysen (Bhatt: Kardiochirurgiepatienten, Hacke: Patienten mit mehreren ischämischen Ereignissen und I: Artherosklerose auf mehreren Etagen), deren Ergebnisse als bloße Hypothesen zu bewerten sind und grundsätzlich erst in prospektiven Studien auf ihre Reliabilität, Validität und Objektivität überprüft werden müssen, bevor therapierelevante Schlussfolgerungen aus ihnen hergeleitet werden können oder müssen. Anders verhält es sich mit den drei in die CAPRIE-Studie a priori einbezogenen klinischen Subgruppen. Sie bilden einen integralen Bestandteil dieser Studie, weshalb ihre Darstellung, Auswertung und Bewertung durch den Beklagten unerlässlich war. Die Verpflichtung, den Stand der medizinisch-pharmakologischen Wissenschaft zu ermitteln, erfordert indes nicht, jede Einzelmeinung/Hypothese zu berücksichtigen und erst recht nicht in den Therapiehinweis aufzunehmen. Der Therapiehinweis ist darauf ausgerichtet, dem Vertragsarzt eine Empfehlung zu geben und dazu die wesentlichen, dieser Entscheidung zugrunde liegenden Fakten, komprimiert und prägnant aufzuführen. Eine Aufführung der verschiedenen Meinungsbilder würde diesem Zweck zuwiderlaufen und vor dem Hintergrund des Literaturverzeichnisses des IQWiG mit über 250 Fundstellen allein im ersten Abschlussbericht gerade auch im vorliegenden Fall den Rahmen sprengen und Sinn und Zweck von Therapiehinweisen zuwider laufen.

Entsprechend dem dargestellten internationalen Stand der medizinisch-pharmakologischen Wissenschaft unter Zugrundelegung der CAPRIE-Studie hat sich auch die Klägerin in ihrer Fachinformation für das Arzneimittel Plavix® (Stand Februar 2000) ausschließlich auf die CAPRIE-Studie, die auch Grundlage der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Plavix® war, bezogen. So heißt es in Ziffer 4.1. Abs. 2 Satz 1: 199

"Diese Anwendungsgebiete basieren auf den Ergebnissen der CAPRIE-Studie, in der Clopidogrel mit Acetylsalicylsäure (ASS) verglichen wurde." 200

Der - vor diesem Hintergrund wenig nachvollziehbare - Einwand, der Beklagte habe die Ergebnisse der CURE-Studie nicht berücksichtigt, greift bereits deshalb nicht, da diese Studie - wie oben ausgeführt - erst 2001 und damit erst nach dem Beschluss des Beklagten vom 16.02.2000 veröffentlicht wurde. Der Ansicht des SG, der Beklagte hätte seinerzeit die CURE-Studie berücksichtigen müssen, da sie im Zeitpunkt der Veröffentlichung seines Beschlusses zwar noch nicht veröffentlicht, aber schon in Fachkreisen vorgelegen habe, ist nicht zuzustimmen. 201

Gegenstand der CURE-Studie war die Untersuchung der akuten und langfristigen Wirksamkeit von Clopidogrel zusätzlich zur Standardtherapie mit ASS. 12.562 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Synonym für die instabile Angina pectoris und den Non-Q-wave-Infarkt) erhielten randomisiert (d.h. Vergabe der zu vergleichenden Medikamente nach Zufallsprinzip) zur Standardtherapie mit ASS entweder Clopidogrel oder ein Placebo. Erst aufgrund der Ergebnisse der CURE-Studie erhielt die Klägerin 2002 die europäische Zulassung auch für das folgende Anwendungsgebiet (vgl. die von der Klägerin als Anlage K 34 vorgelegte Fachinformation für Plavix® Stand August 2004): 202

"Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebeung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt) in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS)." 203

Wie das BSG - oben im Zusammenhang zitiert - ausgeführt hat, ist im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln die arzneimittelrechtliche Zulassung eines Wirkstoffs zu beachten, bei der gemäß § 21 Abs. 2 AMG Qualität, Wirksamkeit und medizinische 204

Unbedenklichkeit des Wirkstoffs für die vorgesehenen Indikationen geprüft und abschließend bewertet werden. Diese Kriterien darf der Beklagte nicht unter dem Aspekt des "medizinischen Nutzens" eines Arzneimittels oder Wirkstoffs abweichend von der Beurteilung der für die Zulassung nach dem AMG zuständigen Behörde bewerten. Zur Ermittlung des Standes der medizinisch-pharmakologischen Wissenschaft war der Beklagte daher nur berechtigt und verpflichtet, die Studien zu berücksichtigen, die Relevanz für den zulassungsgemäßen Einsatz der zu vergleichenden Wirkstoffe - hier u.a. in den Fertigarzneimitteln Plavix® und Asperin® - haben, da die Ermittlung nur dem Ziel dient, dem Vertragsarzt eine Empfehlung für die wirtschaftliche Verordnungsweise zugelassener Medikamente abzugeben. Diese Relevanz für den Therapiehinweis hat die CURE-Studie erst erlangt, als Clopidogrel für das o.a. Anwendungsgebiet zugelassen wurde.

Unabhängig von der Zulassung oder auch international sehr unterschiedlich ausgestalteten Urheberrechten der Sponsoren i.S.d. § 4 Abs. 24 AMG (natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt) klinischer Studien, die einer Verwendung entgegen stehen könnten, ist eine Verpflichtung (noch) nicht publizierter Studien, auch wenn sie etwa zum Zwecke des sog. "peer-review" bereits in Fachkreisen bekannt waren, jedenfalls deshalb zu verneinen, weil ihre Ergebnisse noch nicht in den "Stand" der Wissenschaft eingeflossen sind. Es soll nach BSG (a.a.O.) dasjenige erfasst werden, was sich im internationalen wissenschaftlichen Diskurs ob seiner wissenschaftlichen Überzeugungskraft durchgesetzt hat. Abgesehen davon, dass dies auch nach der Veröffentlichung fraglich sein kann, ist davon jedenfalls vorher keinesfalls auszugehen. 205

Soweit die Klägerin einwendet, die Dauer der CAPRIE-Studie habe über drei Jahre gedauert und die - ihrer Meinung nach - fehlerhafte Darstellung in Satz 1 des Abschnitts "Wirksamkeit" 206

"Obwohl in mehreren kleineren Studien die Wirksamkeit von Clopidogrel (Clop) bereits nachgewiesen wurde, ist der therapeutische Vergleich mit ASS in der CAPRIE-Studie an 19.185 Patienten über einen Zeitraum von knapp 2 Jahren mit nachgewiesenen arteriosklerotischen Prozessen von besonderem Gewicht." 207

zeige die Voreingenommenheit des Beklagten gegenüber dem Wirkstoff, ist ihr Vorwurf nicht nachvollziehbar. Nach dem o.a. Wortlaut wird im Therapiehinweis nicht die Studiendauer, sondern die Zeit, in der der "therapeutische Vergleich ... an (den) Patienten" vorgenommen wurde, also die Behandlungsdauer angegeben. Die geplante Behandlungszeit in der Studie betrug zwar ein bis drei Jahre, die tatsächliche mittlere Beobachtungszeit lag indes, abhängig vom betrachteten Ergebnis, zwischen 1,6 und 1,9 Jahren (vgl. IQWiG, Bericht vom 30.06.2006, Seite 5, 36 und 39). Auch die weiteren Ausführungen zur Wirksamkeit (Sätze 2 ff.) entsprechen den zusammenfassenden Feststellungen des IQWiG zur CAPRIE-Studie (Seite 38 und 39) bzw. gehen aus der CAPRIE-Studie (von der Klägerin als Anlage 3 vorgelegt, vgl. dort Seite 1329 f, 1333, 1334, 1336) selbst hervor. 208

(b) Der Beklagte hat die CAPRIE-Studie zutreffend ausgewertet und insofern nach ebenso zutreffender und von der Klägerin nicht beanstandeter Darstellung der Anwendungsgebiete, der Darreichungsform, des Wirkstoffgehaltes, des Wirkmechanismus und der Risiken von Clopidogrel in Zusammenfassung der Ergebnisse der CAPRIE-Studie zur Wirksamkeit beider Wirkstoffe (Clopidogrel und ASS) 209

- eine (geringfügige, aber gleichwohl statistisch signifikante) Reduktion des absoluten Risikos für den primären kombinierten Endpunkt (ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt, vaskulär bedingter Tod) zugunsten von Clopidogrel im Vergleich zu ASS, 210

- keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clopidogrel und ASS bezüglich des sekundären Endpunktes Gesamtmortalität,	211
- eine Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS bei der gesonderten Betrachtung von Subgruppen bei Patienten mit vorbestehender PAVK, nicht aber bei solchen mit vorherigem Myokardinfarkt oder Schlaganfall,	212
- keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clopidogrel und ASS bezüglich der Nebenwirkung Neutropenie sowie	213
- eine Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber Ticlopidin (einem weiteren Thrombozytenaggregationshemmer) in Hinblick auf Dosierung und den Nebenwirkungen Neutropenie bzw. Leukozytensturz	214
festgestellt.	215
c) Auf der Grundlage dieses Auswertungsergebnisses hat der Beklagte den Schluss einer "fast identischen Wirksamkeit von Clopidogrel und ASS" gezogen. Soweit die Klägerin aus der Formulierung im Therapiehinweis "Angesichts der fast identischen Wirksamkeit von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (...)" folgert, der Beklagte habe insofern keine "Bewertung", sondern eine vom Gericht uneingeschränkt nachprüfbare, unter Berücksichtigung der Feststellungen des IQWiG vom 30.06.2000 fehlerhafte "Auswertung" der CAPRIE-Studie vorgenommen, ist dem nicht zuzustimmen. Dem Beklagten obliegt - so das BSG (a.a.O.) - die "Beurteilung, ob nach dem Stand der medizinisch-pharmakologischen Wissenschaft eine annähernd gleiche Wirksamkeit vorliegt, gegebenenfalls bei welchen Patientengruppen"; in Erfüllung dieser Obliegenheit hat der Beklagte unter Zugrundelegung der in dem Abschnitt "Wirksamkeit herausgearbeiteten Stand der medizinisch-pharmakologischen Wissenschaft eine "fast identische Wirksamkeit" als Grundlage ihrer "Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise" festgestellt. Allein die den Eingangssatz einführende Wortwahl "angesichts" weist nicht darauf hin, dass der Beklagte nicht eine eigene Wertung vorgenommen hat. Er hat sprachlich lediglich sein Bewertungsergebnis mit seiner darauf beruhenden Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise verknüpft ("Angesichts der fast identischen Wirksamkeit (...) sollte die Indikationstellung für Clopidogrel sehr restriktiv erfolgen (...)". Seine Bewertung hat er zudem ergänzend wie folgt erläutert: "Zusammenfassend stellt Clopidogrel eine Alternative zu Acetylsalicylsäure für die Langzeit-Anwendung als Thrombozyten-Aggregationshemmer dar, wobei die geringfügig bessere Wirksamkeit (von Clopidogrel) bei unterschiedlichem Nebenwirkungs- Profil anzuführen ist (...)".	216
Seine Bewertung ist, soweit vom Senat überprüfbar, rechtmäßig erfolgt. Unter Zugrundelegung des o.a. Prüfungsmaßstabes des BSG ist zu berücksichtigen, dass die Sozialgerichte ihre eigenen Wertungen nicht an die Stelle der vom Beklagten getroffenen Wertungen setzen dürfen, was sich insbesondere bei Handhabung und Ausfüllung unbestimmter Rechtsbegriffe auswirkt; ansonsten droht eine funktionswidrige Einengung der gesetzgeberisch gewollten Gestaltungsbefugnisse des Beklagten als paritätisch und sachverständig besetztem und rechtsfähigem Beschlussgremium. Nicht nur dem parlamentarischen Gesetzgeber, sondern auch anderen Normgebern steht bei der ihnen überantworteten Rechtsetzung generell weitgehende Gestaltungsfreiheit zu, die grundsätzlich auch von der Rechtsprechung zu respektieren ist und von dieser nur in Ausnahmefällen korrigiert werden darf. Der Gestaltungsspielraum eines Normgebers ist umso mehr zu beachten, wenn - wie hier - Regelungen über die Finanzierung der sozialen Sicherungssysteme betroffen sind oder wenn es um die Bewältigung besonders komplexer	217

Sachverhalte geht. Dabei darf nicht übersehen werden, dass gerade im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung die Verfolgung der Aufgabe, durch normative Vorgaben die Funktionsfähigkeit dieses Sozialleistungssystems zu erhalten, ein sensibles, hochrangig einzustufendes Gemeinschaftsgut darstellt (vgl. BSG, Urteil vom 16.05.2001 - B 6 KA 20/00 R -). Dieser eingeeengte Prüfungsmaßstab führt dazu, dass der Senat keine wissenschaftliche medizinische oder pharmakologische Streitigkeiten zu entscheiden hat, maßgeblich ist nur, ob die vom Beklagten im angegriffenen Therapiehinweis bezogene Position beurteilungsfehlerfrei war. Insofern ist ohne Bedeutung, wie ein vom Gericht bestellter Sachverständiger, wie etwa der vom SG beauftragte Sachverständige, aus seiner Sicht die in Rede stehenden Wirkstoffe bewerten würde.

Unter Berücksichtigung dieser Maßstäbe ist die Bewertung der Wirkstoffe Clopidogrel und Aspirin als "fast identisch wirksam" nicht zu beanstanden. Sie ist nicht ersichtlich fehlerhaft und deutet nicht auf eine Verkennung der gesetzlich vorgegebenen Bewertungsmaßstäbe hin. Der Beklagte hat zur Überzeugung des Senats anhand des gesetzlich gebotenen Maßstabs die Aussage- und Beweiskraft der CAPRIE-Studie nachvollziehbar bewertet. Insbesondere ist entgegen der Auffassung der Klägerin nicht zu beanstanden, dass der Beklagte in seine Bewertung nicht - im Anschluss an die (unter dem o.a. Abschnitt "Wirksamkeit" im Ergebnis dargestellte) Subgruppenanalyse - eine Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS für PAVK-Patienten (ohne vorherigem Myokardinfarkt oder Schlaganfall) aufgenommen hat. 218

Ausgangspunkt für den Wirksamkeitsvergleich war - wie ausgeführt - die CAPRIE-Studie, die als kontrollierte randomisierte Multicenterstudie für den therapeutischen Vergleich von Clopidogrel und ASS von besonderer Bedeutung war und weiterhin ist. Sie wurde - wie aus ihrer Veröffentlichung im Lancet hervorgeht - in 16 Ländern an mehr als 360 medizinischen Zentren etwa drei Jahre durchgeführt. Insgesamt 19.185 Patienten mit Atherothrombose, die durch einen kürzlich erlittenen Herzinfarkt (weniger als 35 Tage zurückliegend), durch einen kürzlich erfolgten ischämischen Schlaganfall (zwischen sieben Tagen und sechs Monaten zurückliegend) oder durch nachgewiesene PAVK in Erscheinung trat (sog. vaskuläre Hochrisikopatienten), wurden untersucht. Für die so definierte Gesamtstudienpopulation war der einheitliche Hauptzielparameter, auf den die Statistik ausgerichtet war, der kombinierte Endpunkt aus Herzinfarkt, ischämischen Schlaganfall oder vaskulär bedingtem Tod. Die CAPRIE-Studie war so konzipiert, dass sie eine statistisch abgesicherte Aussage zu der Gesamtpopulation der Patienten und nicht zu einzelnen Subgruppen erlauben sollte. Subgruppenanalysen (z.B. die Untersuchung von bestimmten einzelnen Patientengruppen), auf die - wie hier - eine Studie nicht präspezifiziert ausgerichtet ist, sind indes grundsätzlich nicht valide. Es besteht die - auch von der Klägerin mit Schriftsatz vom 11.10.2002 - eingeräumte Möglichkeit, dass z.B. Maßnahmen zur Vermeidung systematischer Verzerrungen wieder aufgehoben werden, multiples Testen die Chance für einen signifikanten Unterschied erhöht oder durch die Bildung von Subgruppen die verfügbaren Daten so weit verringert werden, dass es zu unsicheren Resultaten kommt und so nicht ausgeschlossen ist, dass nachträgliche Subgruppenanalysen zu falschen Ergebnissen führen. Zu diesem Ergebnis ist die Klägerin selbst gelangt; sie hat in ihrer Fachinformation zu Plavix® (Stand Februar 2000) ausgeführt: "Da die CAPRIE-Studie nicht darauf ausgelegt wurde, die Wirksamkeit in den einzelnen Subgruppen zu evaluieren, ist unklar, ob die Unterschiede in der relativen Risikoreduktion über alle qualifizierenden Ereignisse tatsächlich oder zufallsbedingt sind." Die Klägerin weist in ihrem o.a. Schriftsatz zutreffend darauf hin, dass Subgruppenanalysen "Arbeitshypothesen" generieren können, die in eigenständigen, neuen Studien überprüft werden können und sich mit dem Begriff der "Arbeitshypothese" die Annahme einer gewissen Wahrscheinlichkeit ("im Sinne einer ernsthaften oder guten 219

Möglichkeit", aber "natürlich per definitionem kein strikter konfirmatorischer Beweis"), dass die Arbeitshypothese richtig und deshalb wert ist, geprüft zu werden. Ihrer Schlussfolgerung, dass auf der "Basis dieser Wahrscheinlichkeit (...) klinisch sinnvolle differentielle Therapieentscheidungen getroffen werden können", mag medizinisch zutreffend sein, führt aber für sich nicht zu einer Verpflichtung des Beklagten, einen entsprechenden Therapiehinweis zu erteilen. Er entscheidet (beurteilt), ob bzw. inwieweit die durch die Behandlung der Studienteilnehmer gewonnenen Erkenntnisse ausreichen, um für die Gesamtheit aller Patienten bezogen auf die in der Studie prädefinierte Gruppe eine annähernd gleiche Wirksamkeit vorliegt. Diese Entscheidung hat er vorliegend - wie dargelegt - getroffen.

Die Bewertung des Beklagten ist entgegen der Auffassung der Klägerin auch nicht vor dem Hintergrund der Feststellungen des IQWiG, auf deren Grundlage der Beklagte seine Auffassung mit (unveröffentlichten) Beschluss vom 18.01.2007 geändert hat, ersichtlich fehlerhaft bzw. verstößt nicht gegen anerkannte Beurteilungsmaßstäbe. 220

Das IQWiG ist zwar - anders als der Beklagte in dem angefochtenen Therapiehinweis - in seinem Abschlussbericht vom 30.06.2006 auf der Basis der CAPRIE-Studie zu dem Ergebnis gelangt, dass "der für die Subgruppe der PAVK-Patienten beobachtete Therapieeffekt als valide und damit als ausreichend gesichert angesehen werden kann" (vgl. Seite 85). Das IQWiG hat indessen seine Aussage u.a. entscheidend darauf gestützt, dass das für die Gruppe der Patienten mit symptomatischer PAVK beobachtete Ergebnis trotz einer für die Untergruppenauswertung unzureichenden Power statistisch signifikant ist "mit einem 95 % - Konfidenzintervall der relativen Risikoreduktion, dessen untere Grenze noch oberhalb des in der Gesamtgruppe beobachteten Effekts liegt". 221

Dem liegt folgendes zugrunde: Mit einer Studie können für die Studienteilnehmer (Patienten mit bestimmten Erkrankungen) prädefinierte Ergebnisse festgestellt werden. Sicheres Wissen über die Gesamtheit der Patienten (über die Studienteilnehmer hinaus) kann anhand dieser Daten nicht gefunden werden. Aber mithilfe von statistischen Überlegungen kann eine Bandbreite (Konfidenzintervall), innerhalb derer sich der Wert in der Grundgesamtheit wahrscheinlich bewegt, gebildet werden. Die Breite des Konfidenzintervalls wird als Präzision der Schätzung bezeichnet. Konfidenzintervalle liefern mithin Informationen über einen Bereich, in dem der "wahre Wert" mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit liegt sowie über Effektrichtung und -stärke. Damit werden Aussagen zur statistischen Plausibilität und klinischen Relevanz der Studienergebnisse möglich (vgl. Prel/Hommel/Röhrig/Blettner, Konfidenzintervall oder p-Wert? Teil 4 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen in Deutsches Ärzteblatt 2009, 335). Zu dem Ergebnis ist das IQWiG indes nicht durch die veröffentlichte Studie gelangt, die von dem Beklagten (wie auch zahlreichen von ihm zitierten Wissenschaftlern/Institutionen) seinerzeit zur Grundlage seiner Feststellungen gemacht wurde, sondern aufgrund der von den Urhebern der CAPRIE-Studie, die Pharmaunternehmen Bristol-Myers Squibb (Hersteller von Iscover®, einem Fertigarzneimittel, das ebenfalls den Wirkstoff Clopidogrel enthält) und die Klägerin (Herstellerin von Plavix®), auf freiwilliger Basis zur Verfügung gestellten Unterlagen, insbesondere die - nur auszugsweise veröffentlichte - Unterlagen zu methodischen Aspekten und Ergebnissen u.a. für die Gruppe der Patienten mit PAVK (vgl. auch Bericht Bl. 23 und 33 sowie Ausführung des Vertreters des IQWiG im Rahmen der mündlichen Verhandlung des Senats, Sitzungsprotokoll vom 11.05.2011). Diese ermöglichten erst eine andere Bewertung der Risikoreduzierung durch Clopidogrel im Vergleich zu ASS, wie sie insbesondere anhand der Darstellung der Datenlage in der Veröffentlichung (vgl. in der Studie Schaubild "Figure" 4: Relative-risk reduction (...), Lancet 1996, 348, 1329, 1334) nicht ausreichend belegt war. Entgegen der 222

Auffassung der Klägerin war der Beklagte nicht verpflichtet, die unzureichende Datenlage zum Anlass zu nehmen, sich ergänzende (unveröffentlichte) Informationen zu verschaffen bzw. dies durch entsprechende Anfragen zu versuchen. Zur Ermittlung des "allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse", der - wie dargestellt - (zutreffend ausgewertet) Grundlage der Beurteilung ist, soll dasjenige erfasst werden, was sich im internationalen wissenschaftlichen Diskurs ob seiner wissenschaftlichen Überzeugungskraft durchgesetzt hat. In den internationalen wissenschaftlichen Meinungsstand fließen indessen grundsätzlich ausschließlich veröffentlichte wissenschaftliche Beiträge ein. Es ist nicht Aufgabe des Beklagten, unzureichende wissenschaftliche Beiträge plausibel zu machen. Insofern kann dahin gestellt bleiben, ob der Beklagte ggf. von den gemäß § 92 Abs. 3a SGB V u.a. anzuhörenden maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer vorgetragenen (unveröffentlichten) Ergänzungen Rechnung tragen muss (davon scheint der 1. Senat des BSG in seinem Urteil vom 01.03.2011 - B 1 KR 10/10 R - auszugehen). Die Klägerin hat - wie im Rahmen der mündlichen Verhandlung eingeräumt - das unveröffentlichte Datenmaterial jedenfalls erst auf Nachfrage des IQWiG zur Verfügung gestellt. Ihr Einwand, sie hätte es auch dem Beklagten auf entsprechende Nachfrage übergeben, greift aus den dargestellten Gründen nicht.

Auch die weitere Begründung des Therapiehinweises deutet nicht auf eine ersichtlich fehlerhafte Beurteilung.

223

Der Beklagte hat den Kostenvergleich, den er zur weiteren Begründung seiner Empfehlung heranzieht ("Angesichts der fast identischen Wirksamkeit von Clopidogrel und ASS sowie der hohen Kosten"), zwischen Fertigarzneimittel mit den Wirkstoffen Clopidogrel einerseits und ASS andererseits zutreffend wieder gegeben. Soweit die Klägerin beanstandet, der Beklagte habe nicht im Rahmen einer "pharmakologischen Gesamtbetrachtung" die Kosten, die für ein verhindertes Ereignis ("wie Schlaganfall und Herzinfarkt") entstünden und gespart würden ("Behandlung, Rehabilitation sowie volkswirtschaftliche Kosten einer Arbeitsunfähigkeit und ggf. frühzeitige Berentung), eingerechnet, verkennt sie den Auftrag des Beklagten. Gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V (a.F.) beschließt dieser 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 mit dem Ziel der Gewährleistung der finanziellen Stabilität der gesetzlichen Krankenversicherung (vgl. Engelhard in jurisPK-SGB V § 92 Rdn. 32 ff. m.w.N.). Entsprechend dieses gesetzlichen Auftrages hat er allein die für die gesetzliche Krankenversicherung entstehenden Kosten - im Rahmen der Arzneimittelversorgung sind das die Kosten des Arzneimittels - und nicht die volkswirtschaftlichen Kosten eines Krankheitsfalls - zu berücksichtigen und, wie es auch in dem oben zitierten Revisionsurteil des BSG vom 31.05.2006 - B 6 KA 13/05 R - zum Ausdruck kommt, eine "Kosten-Nutzen-Abwägung des zu prüfenden Wirkstoffes in Relation zu anderen" vorzunehmen.

224

Die Klägerin vermag insbesondere auch mit ihren Einwendungen gegen das abschließende Argument des Beklagten, dass "Langzeiterfahrungen bzw. Studienergebnisse über eine lebenslange Einnahme von Clopidogrel noch nicht vorliegen", nicht durchzudringen, auch wenn der Beklagte daran bereits mit dem nachfolgenden Therapiehinweis vom 15.06.2004 nicht mehr festgehalten hat. Es erscheint in der Tat sachfremd, auf diesen Umstand hinzuweisen, obwohl (wohl) auch Studienergebnisse über einen lebenslangen Einsatz von ASS nicht vorliegen (vgl. Beratungsergebnis des Stellungnahmeverfahrens, von dem Beklagten als Anlage zu seinem Schriftsatz vom 26.09.2000 vorgelegt). Es handelte sich jedenfalls aber um ein bloßes Hilfsargument ("zumal"), das für den Therapiehinweis des Beklagten nicht tragend war und daher die Rechtmäßigkeit des gesamten Therapiehinweises

225

nicht tangiert.

d) Dem Ergebnis der Beurteilung (Kosten-Nutzen-Abwägung) entspricht die Empfehlung des 226
Beklagten zur wirtschaftlichen Ordnungsweise, die ebenfalls nicht zu beanstanden ist und
insbesondere die Grenzen des dem Beklagten durch § 92 SGB V a.F. eingeräumten
Gestaltungsspielraumes nicht überschreitet.

Soweit die Klägerin unter beispielhafter Vorlage der Fachinformation der Bayer AG zu 227
Asperin® protect 100/-300, die gemäß § 11a AMG den zusammengefassten Inhalt der
Zulassung des Arzneimittels enthält, ausführt, allein Clopidogrel sei zur Sekundärprävention
atherothrombotischer Ereignisse bei PAVK zugelassen und verordnungsfähig und in Folge
könne insbesondere die Anwendung von Clopidogrel in dieser Indikation nicht zugunsten von
ASS ausgeschlossen werden, ist dies nicht geeignet, ihr Feststellungsbegehren zu tragen.

ASS ist ebenso wie Clopidogrel ein thrombozytenaggregationshemmender Wirkstoff, der 228
allerdings nach Wegfalls des Patentschutzes unter einer Vielzahl von Markennamen
vertrieben wird (vgl. weltweit die Datenbank der Universität von Alberta/Kalifornien/USA
www.drugbank.ca bzw. für den deutschen Markt www.fachinfo.de bzw. die sog. Rote Liste).
Insofern weist der Beklagte zutreffend darauf hin, dass Asperin® protect 100/-300 lediglich
anzuwenden ist

- bei instabiler Angina pectoris, - bei akutem Myokardinfarkt - bei Reinfarktprophylaxe, - nach 229
arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen (z.B. nach ACVB, bei PTCA
(sowie) - zur Vorbeugung von transitorischen ischämischen Attacken und Hirninfarkten,
soweit Vorläuferstadien aufgetreten sind

und damit die PAVK als Anwendungsgebiet nicht aufgeführt ist, soweit nicht Patienten 230
behandelt werden, die zusätzlich einen Herzinfarkt oder Schlaganfall durchgemacht haben
oder sich einem gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriff wie einem aortokoronarem
Bypass oder einer Koronarangioplastie unterzogen haben. Soweit der Beklagte meint, das
Spektrum der Indikationen, bei denen ein arterieller gefäßchirurgischer Eingriff nötig sei,
erfasse implizit auch Patienten mit PAVK, ist dies unter Berücksichtigung der o.a.
Anwendungsgebiete nicht zutreffend. Die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs reicht
nicht aus, sondern nach dem insoweit eindeutigen Wortlaut muss - darauf weist die Klägerin
zutreffend hin - ein solcher Eingriff bereits erfolgt sein. Das ist jedoch für die Beurteilung der
Rechtmäßigkeit des Therapiehinweises unerheblich.

Der Beklagte hat nämlich nicht die Verordnung von ASS zur Behandlung von Patienten mit 231
PAVK, sondern lediglich aufgrund seiner Kosten-Nutzen-Bewertung der Wirkstoffe (hohe
Kosten von Clopidogrel im Vergleich zu ASS bei fast identischer Wirksamkeit) eine sehr
restriktive Indikationsstellung für Clopidogrel empfohlen und insofern ausdrücklich ausgeführt:

"Nach wie vor sollte Acetylsalicylsäure zur prophylaktischen Behandlung von Zuständen nach 232
einem Myokardinfarkt oder ischämischen Insult im Sinne der Verhinderung eines
Zweitereignisses verwendet werden".

Dies ist auch unter Berücksichtigung der o.a. Einwendungen der Klägerin nicht zu 233
beanstanden, da ASS jedenfalls bei diesen Indikationen zum zulassungsgemäßen
Therapiestandard gehört.

Auch der Auffassung der Klägerin, die Empfehlung des Beklagten sei wegen einer 234
unvollständigen Angabe der Patientengruppen, bei denen ASS nicht angewendet werden

dürfe (sog. ASS-Nonresponder, d.h. Patienten, die unter Therapie mit ASS ein ischämisches Ereignis erleiden), rechtswidrig, ist nicht beizutreten. Insbesondere entsteht entgegen ihrer Auffassung nicht "der Eindruck, dass ASS-Nonresponder von der Behandlung mit Clopidogrel ausgeschlossen sind". Für diese Annahme bietet die o.a. Empfehlung auch nicht ansatzweise Anlass. Der von der Klägerin beanstandende Therapiehinweis vom 16.02.2000 ist als Anlage 4 Teil der AMR in der (mit Ausnahme der Anlagen) hier zugrunde zu legenden Fassung vom 03.08.1998 (BANz Nr. 182 vom 29.09.1998; im Folgenden a.F. zitiert), mit der der Beklagte seinem gesetzlichen Auftrag (§ 92 SGB V a.F.) gemäß 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 beschließt". Eine Maßnahme ist zweckmäßig i.S.d. § 12 Abs. 1 Satz 1, 1. Halbsatz SGB V, wenn die Arzneimittelversorgung gemäß § 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V notwendig ist, um eine Krankheit zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern, d.h. auf diese Ziele objektiv ausgerichtet und auch hinreichend wirksam ist, um diese Ziele zu erreichen. Nicht zweckmäßig sind insbesondere Maßnahmen, die zweckwidrig, überflüssig oder gar sinnlos sind (Engelhard in jurisPK-SGB V, § 12 Rdn. 52 m.w.N.), wozu auch - wie den Regeln der ärztlichen Kunst, auf die der Beklagte ausdrücklich in Abschnitt B.8. (Satz 1) AMR a.F. hinweist, immanent ist - die Behandlung mit einem Arzneimittel gehört, auf das der Patient (Nonresponder) nicht oder nicht wie erwartet anspricht. Die Beachtung möglicher Interaktionen, die bei Gabe von ASS auftreten können, ist - wie auch der Beklagte bereits in seiner Beschlussvorlage, wegen deren Einzelheiten auf Bl. 27 ff. der Gerichtsakte verwiesen wird, zutreffend ausgeführt hat - immer notwendig und bedarf keiner Hervorhebung in einem Therapiehinweis. Dies gilt ebenso für die Gabe von Clopidogrel.

Aus den gleichen Gründen ist schließlich auch dem Einwand der Klägerin, der angefochtene Therapiehinweis sei wegen Fehlens eines Hinweises auf das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil von Clopidogrel und ASS rechtswidrig, entgegen zu treten. Es ist nicht zu bemängeln, dass der Beklagte nicht alle Neben- und Wechselwirkungen der verschiedenen Fertigarzneimittel mit ASS, sondern insofern lediglich ausgeführt hat: 235

Ausgenommen davon wären durch ASS ausgelöste Unverträglichkeitserscheinungen einschließlich Allergien oder Asthma bronchiale. 236

Eine breitere Aufzählung aller möglichen Kontraindikationen, die einer Verabreichung von ASS entgegenstehen, ist nicht erforderlich. Der Beklagte weist zu Recht darauf hin, dass sich der Therapiehinweis an einen fachkundigen Adressatenkreis wendet, von dem nach seiner Vorbildung, beruflichen Qualifikation und Erfahrung regelmäßig die Kenntnis von möglichen Neben- und Wechselwirkungen, zumindest aber die Notwendigkeit einer begleitenden Lektüre der jeweils einschlägigen Fachinformation erwartet werden kann. 237

Unter Berücksichtigung all dieser Umstände ist der Therapiehinweis des Beklagten vom 16.02.2000 rechtmäßig; die Feststellungsklage der Klägerin bleibt dementsprechend ohne Erfolg. 238

III. 239

Die Kostenentscheidung beruht auf § 197a Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGG i.V.m. §§ 154 ff. Verwaltungsgerichtsordnung (VwGO). Nach § 154 Abs. 1 VwGO trägt der unterlegene Teil die Kosten des Verfahrens. Demgegenüber bestimmt § 154 Abs. 2 VwGO, dass die Kosten eines ohne Erfolg eingelegten Rechtsmittels demjenigen zur Last fallen, der das Rechtsmittel eingelegt hat. Wird darauf abgestellt, dass die Klägerin das im Berufungsverfahren zunächst erfolgte Begehren auf einen Feststellungsantrag umgestellt hat, könnte § 154 Abs. 1 VwGO 240

Rechtsgrundlage der Kostenentscheidung sein. Wird statt dessen darauf abgehoben, dass diese Feststellungsklage in das Berufungsverfahren einbezogen ist, wäre § 154 Abs. 2 VwGO maßgebend. Diese Rechtsfrage braucht nicht entschieden zu werden, denn die Kostenlast trifft jeweils die Klägerin.

Soweit es die Kosten für das vorgehende Berufungs- und Revisionsverfahren anlangt, 241
kommen die §§ 183, 193 SGG in der insoweit noch anwendbaren Fassung vor der
Rechtsänderung zum 02.01.2002 zur Anwendung, da die ursprüngliche Anfechtungsklage -
anders als die erst 2004 erhobene Klage - vor dem 02.01.2002 anhängig gemacht worden ist
(vgl. BSG, Urteil vom 30.01.2002 - B 6 KA 12/01 -).

Der Senat lässt die Revision im Hinblick auf die Frage zu, ob es sich um eine Angelegenheit 242
des Vertragsarztrechts gemäß § 31 Abs. 2 SGG handelt (§ 160 Abs. 2 Nr. 1 SGG).