

## L 11 KA 23/11

Land  
Nordrhein-Westfalen  
Sozialgericht  
LSG Nordrhein-Westfalen  
Sachgebiet  
Vertragsarztangelegenheiten  
Abteilung  
11  
1. Instanz  
SG Köln (NRW)  
Aktenzeichen  
S 19 KA 310/00  
Datum  
19.01.2005  
2. Instanz  
LSG Nordrhein-Westfalen  
Aktenzeichen  
L 11 KA 23/11  
Datum  
11.05.2011  
3. Instanz  
Bundessozialgericht  
Aktenzeichen  
B 6 KA 70/11 B  
Datum  
-

Kategorie  
Urteil

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

Tatbestand:

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.

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 Aspirin) 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 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®)

Indikation

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. 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.

Wirkung

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.

#### Wirksamkeit

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 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).

#### Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

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.

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.

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.

#### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Angesichts der fast identischen Wirksamkeit von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure sowie der hohen Kosten (s.u.) sollte die Indikationsstellung für Clopidogrel 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.

In jedem Fall sollte eine Neueinstellung auf Ticlopidin - wenn ASS nicht indiziert ist - durch Clopidogrel ersetzt werden, um die gefährvollen Neutropenien zu vermeiden.

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.

#### Kosten

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 Verordnungsform N3-Packungen und bei Gabe von 300 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.

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), Hacke (Präsentation anlässlich des 12. Kongresses der European Society of Cardiology in Amsterdam/Niederlande, August 2000) und Haberl (Stellungnahme im Anhörungsverfahren vor

Beschlussfassung des Beklagten vom 18.11.1999) 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-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 (Diogoxin, 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,

den 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 102 vom 30.05.2000, S. 10094) aufzuheben;

hilfsweise den Beklagten zu verurteilen, den genannten Therapiehinweis aufzuheben und durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger für nicht anwendbar zu erklären; äußerst hilfsweise festzustellen, dass der genannte Therapiehinweis rechtswidrig und nichtig ist.

Der Beklagte hat beantragt,

die Klage abzuweisen.

Er hat entgegnet: Die CAPRIE-Studie habe keine bewiesene Überlegenheit von Clopidogrel 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, verfrage 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 aufmerksamem 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 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 gehalten 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 durchgeführte 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 Wirkstoffs 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®)

Indikation

Clopidogrel ist indiziert für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:

1. Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischen Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK),
2. Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-wave-Myokardinfarkt) in Kombination mit Acetylsalicylsäure.

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.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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.

Kosten (Stand: Lauertaxe 1. Mai 2004)

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).

Wirkungen

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 Bindung von Fibrinogen an die Thrombozytenoberfläche unterdrückt.

Wirksamkeit

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

1. In der CAPRIE-Studie wurden 325 mg/Tag Acetylsalicylsäure (ASS) mit 75 mg/Tag Clopidogrel bei 19.185 Patienten mit ischämischen 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.

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.

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

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 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.

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.

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

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

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.

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 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 handele, 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 Prof. Dres. Diener, Einhäupl, Haberl, Hasford, Rupprecht sowie Willich 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,

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

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

Der Beklagte hat der Klage gegen den neuen Therapiehinweis zugestimmt und beantragt,

die Klage abzuweisen.

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 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 Grundrechtsbetreffenheit der Klägerin als Ermächtigungsgrundlage zwingend erforderlich sei.

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:

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

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

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.

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:

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

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

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

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

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

Dies gilt nicht für Patienten mit

- AVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention
- diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerz- rückbildung in ( ( 10 min bei Ruhe und Knöchel/Arm-Quotient ( ( 0,85."

Das BMG hat jedoch den o.a. Beschluss mit Schreiben vom 05.03.2007 ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) mit der Begründung als formell rechtswidrig beanstandet, dass die Ausnahmen des Verordnungs Ausschlusses 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.

Mit Beschluss vom 19.07.2007 ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) hat der Beklagte sodann auf Weisung des BMG mit Schreiben vom 22.06.2007 ([www.g-ba.de](http://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:

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

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

Dies gilt nicht für Patienten mit

- AVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder
- diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzrückbildung in ( ( 10 min bei Ruhe oder
- Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können."

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

Dieser Beschluss blieb vom BMG unbeanstandet, wurde aber mit Schreiben vom 30.04.2008 (vgl. [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) mit folgender Auflage verbunden:

"In dem Richtlinien text ist bei nächster Gelegenheit eine Klarstellung aufzunehmen, dass der Verordnungs Ausschluss sich nicht auf das Anwendungsgebiet 'Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom' bezieht, bei dem Clopidogrel als Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure angewendet wird."

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:

Der Nummer 3 wird folgender Satz angefügt:

"Satz 1 gilt nicht für folgende Anwendungsgebiete:

- Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei dem Clopidogrel als Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure angewendet wird,
- akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave Myokardinfarkt) eineinschließlich 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."

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

Mit Beschluss vom 18.09.2008 (BAnz Nr. 161 vom 23.10.2008, S. 3814) hat der Beklagte "zum Zwecke der klarstellenden Korrektur" beschlossen:

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

Dies gilt nicht für Patienten mit

- PAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder
- diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in ( 10 min bei Ruhe oder
- Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.

Satz 1 gilt nicht für folgende Anwendungsgebiete:

Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei dem Clopidogrel als Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure angewendet wird:

- Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave Myokardinfarkt) einschließlich 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."

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

In Reaktion auf den zweiten Abschlussbericht des IQWiG vom 31.03.2009 (Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom, vgl. [www.iqwig.de](http://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 Stellungsnehmerverfahrens 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](http://www.g-ba.de)) beschlossen:

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

Arzneimittel

21a. Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse

- ausgenommen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung während eines Behandlungszeitraums von bis zu 12 Monaten,
- ausgenommen bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen.

Rechtliche Grundlagen und Hinweise

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie.

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.

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 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 zugestandenen 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.

Dementsprechend beantragt die Klägerin in diesem Verfahren nunmehr

festzustellen, dass der Therapiehinweis zu Clopidogrel vom 15.06.2004 rechtswidrig war.

Der Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen.

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:

"Die Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu Acetylsalicylsäure wurde in der CAPRIE-Studie (56) an 19185 Patienten mit kardiovaskulären 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.

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 Zielparame-ter der Studie war, ist die Aussagefähigkeit für dieses Ergebnis nicht ausreichend.

( ...) 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."

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®:

"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."

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 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 Evidence-Based 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 vorgetragene 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 seien. 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.

Entscheidungsgründe:

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 Terminladung auf diese Möglichkeit hingewiesen worden sind.

Die zulässige Klage auf Feststellung der Rechtswidrigkeit des Therapiehinweises des Beklagten vom 15.06.2004 ist unbegründet.

I.

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.

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 Senat maßgebend ist, bestimmt die funktionale Zuständigkeit der Kammern für Vertragsarztrecht in Abgrenzung zu [§ 10 Abs. 1 Satz 1, 1](#). Alternative SGG, wonach bei den Sozialgerichtlichen 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.](#)).

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:

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 Inkraft-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, 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.

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.

3. Betrifft nach alldem 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 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, der konkludent auch in seinem Zurückverweisungsurteil vom 31.05.2006 zum Ausdruck gebracht hat, dass der Rechtsstreit dem Vertragsarztrecht zuzuordnen ist.

Der Senat entscheidet gemäß den [§§ 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.

II.

Nach Erledigung des Berufungsverfahrens und Trennung von dem unter dem Az. [L 11 KA 84/06](#) geführten Klageverfahrens gegen den Therapiehinweis vom 16.02.2000 entscheidet der Senat in diesem Verfahren allein noch über die Klage auf Feststellung der Rechtswidrigkeit des Therapiehinweises des Beklagten vom 15.06.2004 (BAnz Nr. 182 vom 25.09.2004, S. 21085), der am Tag nach seiner Veröffentlichung am 26.09.2004 in Kraft trat und bis zum Inkrafttreten des ihn ablösenden - Beschlusses über den Erstattungs Ausschluss von Clopidogrel vom 21.02.2008 in der Fassung der Ersatzvornahme vom 18.07.2008 (BAnz Nr. 122 vom 29.07.2008 S. 2748) am 30.07.2008 wirksam war. Unterbrochen wurde die Anwendbarkeit des Therapiehinweises für die Dauer des Revisionsverfahrens - [B 6 KA 13/05 R](#) - mit

Veröffentlichung des Beschlusses des Beklagten vom 15.02.2005 (BAnz Nr. 70 vom 14.04.2004 S. 6043) am 14.04.2005 bis zur Verkündung des Urteils des BSG am 31.05.2006. Zusammengefasst galt der streitbefangene Therapiehinweis dementsprechend vom 27.09.2004 bis 15.02.2005 und vom 01.06.2006 bis 30.07.2008.

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 (auch) der angefochtene Therapiehinweis vom 15.06.2004 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.

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

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 auch 2004 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 Arzneimittelherstellern als Bestandteil der AMR zu erlassen, bestehen nicht (BSG, Urteil vom 30.05.2006 - [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 Methodenanerkennung - die arzneimittelrechtliche Zulassung eines Wirkstoffs zu beachten, bei der gemäß [§ 21 Abs. 2 AMG](#) Qualität, Wirksamkeit und medizinische Unbedenklichkeit des Wirkstoffs für die vorgesehenen Indikationen geprüft und abschließend bewertet werden (näher [BSGE 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.

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,

"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."

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

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.

Für die nach den aufgezeigten Grundsätzen gebotenen Ermittlungen zum Stand der medizinisch-pharmakologischen Erkenntnisse zu den Wirkungen bestimmter Wirkstoffe oder Arzneimittel kann der GBA unabhängig davon, ob er sich auf Empfehlungen des IQWiG stützen kann, keinen der gerichtlichen Nachprüfung nur eingeschränkt zugänglichen Beurteilungsspielraum beanspruchen. Weder seine fachkundige noch seine interessenpluralistische Zusammensetzung bieten eine hinreichende Grundlage für die Annahme, der Gesetzgeber habe dem GBA bei der Ermittlung des Standes der medizinisch-pharmakologischen Wissenschaft eine besondere Sachkunde zugebilligt, die eine Begrenzung der gerichtlichen Kontrolle rechtfertigen könnte. Ob die mit einer solchen Annahme zwangsläufig verbundene Einschränkung der gerichtlichen Nachprüfbarkeit von Entscheidungen des GBA mit der Rechtsschutzgarantie des [Art. 19 Abs. 4 Satz 1 GG](#) vereinbar wäre, bedarf deshalb keiner Erörterung.

(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 15.06.2004 (1) formell und - soweit gerichtlich nachprüfbar - (2) materiell rechtmäßig.

(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 im Jahr 2004 geltenden Fassung des GKV-Modernisierungsgesetz vom 14.03.2003 ([BGBl. I 2190](#)) 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. Insofern wird beispielhaft auf die von der Klägerin als Anlage K 13 zur Gerichtsakte gereichte Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V., deren Mitglied sie ist, Bezug genommen.

(2) Der angefochtene Therapiehinweis vom 15.06.2004 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 Ordnungsweise, die (d) ebenfalls nicht zu beanstanden ist und insbesondere die Grenzen des dem Beklagten durch [§ 92 SGB V](#) a.F. eingeräumten Gestaltungsspielraumes nicht überschreitet.

(a) Der Beklagte hat seiner Bewertung - wie aus dem Inhalt seines Therapiehinweises (unter der Überschrift "Wirksamkeit") hervorgeht - die Ergebnisse der (aa) 1996 im Lancet (348: 1329 - 39) publizierten CAPRIE-Studie sowie der (bb) 2001 im England Journal of Medicine (345 (7): 494-502) publizierten CURE-Studie zugrunde gelegt. Das 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 R](#) -, auf das der 6. Senat des BSG - wie oben ausgeführt - in seinem Urteil vom 31.05.2006 - [B 6 KA 13/05 R](#) - verwiesen hat) "dasjenige erfasst werden, was sich im internationalen wissenschaftlichen Diskurs (zum Zeitpunkt des angefochtenen Therapiehinweises) ob seiner wissenschaftlichen Überzeugungskraft durchgesetzt" hat.

(aa) Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung am 15.06.2004 war allein die CAPRIE-Studie bereits abgeschlossen bzw. veröffentlicht, mithin verlässliche und ausreichende Grundlage für die Beurteilung der therapeutischen Gleichwertigkeit bzw. des therapeutischen Nutzens der Wirkstoffe Clopidogrel und ASS in der Monotherapie. Dies gilt nicht nur für die Zeit bis zum vorhergehenden Therapiehinweis vom 16.02.2000 (vgl. insofern Urteil des Senats im Parallelverfahren vom 11.05.2011 - [L 11 KA 84/06](#) -), sondern auch für die nachfolgende Zeit bis zum Erlass des Therapiehinweises vom 15.06.2004. Dies folgt zur Überzeugung des Senats aus den Feststellungen des IQWiG, 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, Urteil vom 01.03.2011 - [B 1 KR 10/10 R](#) -), hat in seinem (ersten) Abschlussbericht vom 30.06.2006 (Seite 22 ff.) ausgeführt, die Datenlage bis einschließlich September 2005 auf randomisierte, kontrollierte Studien, 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),
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),
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),
4. Jagroop-Studie (England): The effect of clopidogrel, aspirin and both antiplatelet drugs on platelet function in patients with peripheral arterial disease (veröffentlicht 2004),
5. Chan-Studie (Hong Kong): Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding (veröffentlicht 2005) sowie
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).

Zwar waren neben der CAPRIE-Studie zum Zeitpunkt des von der Klägerin beanstandeten Beschlusses am 15.06.2004 auch die Ng- und die Jagroop-Studie veröffentlicht. Der Beklagte hat die Ergebnisse dieser Studien bereits aus dem Grund zu Recht nicht einbezogen, da diese wegen grober Mängel im internationalen wissenschaftlichen Diskurs mangels "wissenschaftlichen Überzeugungskraft" keinen maßgeblichen Anteil gewonnen haben. Dies ergibt sich aus dem Bericht des IQWiG vom 30.06.2006 (vgl. Bl. 46 f.):

"Große Mängel fielen auch bei der Studie Ng 2004 auf. Die Studie wurde als "einfachblind" bezeichnet, was sich auf die Verblindung des Endoskops (S. 361 der Publikation) bezog. Es fanden sich keine Angaben über den Randomisierungsprozess und darüber, ob und wie für die Verdeckung der Gruppenzuweisung (concealment of allocation) gesorgt worden war. In diesem Zusammenhang weist der deutliche

Unterschied bzgl. des mittleren Alters zwischen den Gruppen auf einen möglichen Selektionsbias hin. Auch angesichts der fehlenden Verblindung von Arzt und Patient wurde dies als gravierend betrachtet. Zum Screening-Abschlussbericht A04-01A: Clopidogrel versus ASS in der Sekundärprophylaxe Verfahren waren ebenfalls keinerlei Angaben auffindbar. Zudem wurde die Auswertung zwar als ITT-Analyse angegeben; deren Prinzipien erschienen aber an mehreren Stellen verletzt. Die Angaben zur Zahl der randomisierten und/oder ausgewerteten Patienten waren zwischen Text und Tabellen nicht konsistent. Mit der endoskopisch ermittelten Heilungsrate von Ulzera untersuchte die Studie darüber hinaus primär einen Surrogatparameter von unklarer Relevanz für die Patienten; die Studie wird daher bzgl. gastrointestinaler Komplikationen als rein hypothesengenerierend angesehen. Aus diesem Grund wurde auch auf eine Kontaktaufnahme mit den Autoren verzichtet.

( ... )

In der Studie Jagroop 2004 fanden sich keinerlei Angaben zum Randomisierungsprozess einschließlich der Zuteilungsverdeckung. Bei einer offenen Studie ist dies als grober Mangel zu bezeichnen. Da ( ... ) die für den Bericht relevanten Zielgrößen ausschließlich im Rahmen der Sicherheitsevaluation erhoben und nicht speziell validiert wurden, wurde auf eine Kontaktaufnahme mit den Autoren verzichtet."

(bb) Der Beklagte hat zudem zutreffend die nach Beschlussfassung des ersten Therapiehinweises vom 15.02.2000 publizierte und wissenschaftlich anerkannte CURE-Studie - eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie, in der Clopidogrel bzw. ein Plazebo zusätzlich zu ASS (Kombinationstherapie) bei Patienten mit Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung verglichen wurden - zur Grundlage seiner Bewertung gemacht. 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, 165 ff.) neben der 2001 veröffentlichten CURE-Studie sechs weitere ausreichende randomisierte kontrollierte Studien identifiziert werden konnten:

1. Clarity-Studie (USA, Kanada, Europa, Mexiko, Brasilien, Argentinien, Südafrika, Australien: Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation (veröffentlicht 2005)
2. COMMIT-Studie (China): Addition of clopidogrel to aspirin in 45.852 patients with acute myocardial infarction in randomized placebo-controlled trial (veröffentlicht 2005)
3. Dogan-Studie (Türkei): Acute ischemic heart disease: effect of clopidogrel plus aspirin on tissue perfusion and coronary flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a new reperfusion strategy (veröffentlicht 2005) sowie
4. 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)
5. CREDO-Studie (USA) The Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (veröffentlicht 2002)
6. Vavuranakis-Studie (Griechenland) - Titel unbekannt - (veröffentlicht 2006)

Auch unter Berücksichtigung dieser Feststellungen bleibt es dabei, dass sich zum Zeitpunkt des angefochtenen Therapiehinweises im Juni 2004 ausschließlich die Ergebnisse der CAPRIE-Studie zur Monotherapie und der CURE-Studie zur Kombinationstherapie mit ASS im internationalen wissenschaftlichen Diskurs ob ihrer wissenschaftlichen Überzeugungskraft durchgesetzt haben, zumal die ersten vier benannten Studien - abgesehen von ihrem späteren Durchführungs- und Publikationszeitpunkt - ohnehin das Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt und damit nicht das der erweiterten Zulassung vom 09.09.2002 festgesetzte Anwendungsgebiet von Plavix® betraf. Der Beklagte hat zu Recht (im Ergebnis) die CREDO-Studie, die neben der CURE-Studie als einzige Studie vor dem angefochtenen Therapiehinweis veröffentlicht war, nicht zur Grundlage ihrer Bewertung gemacht. Auch das IQWiG hat diese Studie (wegen auf Seite 23 f., 25, 133 näher aufgezeigter Mängel) nicht in seine Nutzenbewertung einbezogen.

Die Einwände der Klägerin, der Beklagte habe keine der von der Behandlung mit Clopidogrel in der Monotherapie 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 Haberl (Stellungnahme im Anhörungsverfahren vor Beschlussfassung des Beklagten vom 04.11.1999), gewesen seien, im Therapiehinweis erwähnt bzw. berücksichtigt, greifen nicht. Es handelt sich bei diesen Arbeiten um (nachträgliche) retrospektive Subgruppenanalysen (Bhatt: Kardiologiepatienten, Hacke: Patienten mit mehreren ischämischen Ereignissen und Haberl: 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 Literaturverzeichnis 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. Der Beklagte hat zu Recht im angegriffenen Therapiehinweis in dem Abschnitt "Wirksamkeit" zur CAPRIE-Studie ausgeführt:

"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."

Entsprechend hat sich auch die Klägerin in ihrer Fachinformation für das Arzneimittel Plavix® (Stand August 2004) ausschließlich auf die

CAPRIE-Studie, die Grundlage der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Plavix® im Jahr 1998 war, und die CURE-Studie, die Grundlage für dessen Zulassungserweiterung im Jahr 2002 war, bezogen (vgl. Ziff. 4.8. und 5.1.).

(b) Der Beklagte hat die beiden dem Beschluss vom 15.06.2004 zugrunde gelegten Studien mangelfrei 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 von Clopidogrel

- eine (geringfügige, aber gleichwohl statistisch signifikante) Reduktion des Risikos für den primären kombinierten Endpunkt (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod durch ein vaskuläres Ereignis) zugunsten von Clopidogrel im Vergleich zu ASS,

- keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clopidogrel und ASS bezüglich des sekundären Endpunktes Gesamtmortalität,

- einen "Profit" der prädefinierten Subgruppe der Patienten mit PAVK durch eine signifikante Reduktion der nichttödlichen Myokardinfarkte

und in Zusammenfassung der Ergebnisse der CURE-Studie zur Wirksamkeit von Clopidogrel in Kombination mit ASS

- eine Reduktion des Risikos bezüglich des primären Endpunktes (kardiovaskulär bedingte Todesfälle, nichttödliche Myokardinfarkte oder Schlaganfälle) durch die geringere Inzidenz (Anzahl der Neuerkrankungen) von nicht-tödlichen Q-Zacken-Myokardinfarkten,

- keinen signifikanten Unterschied der Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse und

- keinen signifikanten Unterschied der Gesamtmortalität

festgestellt.

Soweit der Beklagte zudem häufiger schwere und lebensbedrohliche Blutungen bei kombiniertem Einsatz von Clopidogrel und ASS zur Begründung herangezogen hat, steht dies bezogen auf lebensbedrohliche Blutungen prima vista im Widerspruch zu den Feststellungen des IQWiG, das in seinem Abschlussbericht vom 28.01.2009 (Seite VI) ausgeführt hat:

"In der CURE-Studie zeigte sich ein Beleg dafür, dass Blutungskomplikationen unter Clopidogrel plus ASS häufiger auftreten als unter ASS allein. Dies gilt sowohl für schwerwiegende Blutungskomplikationen (Major-Blutungen) als auch für solche, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führen (Minor-Blutungen). Keinen Beleg gab es allerdings dafür, dass auch lebensbedrohliche Blutungen oder fatale Blutungskomplikationen unter der Kombinationstherapie insgesamt häufiger sind. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter der Kombinationstherapie insgesamt häufiger auf. Das war insbesondere durch das häufigere Auftreten von Blutungskomplikationen bedingt."

Dies ist jedoch vor dem Hintergrund zu relativieren, dass ausweislich der Tabelle 12 im Beschlussbericht des IQWiG (Seite 67) nach den Ergebnissen der CURE-Studie sehr wohl lebensbedrohliche Blutungen bei kombiniertem Einsatz von Clopidogrel und ASS mit 2,2 % häufiger auftraten als bei Einsatz von ASS und einem Placebo mit 1,8 %, der prädefinierte Sicherheitsendpunkt "lebensbedrohliche Blutungen" aber als Unterkategorie der Major-Blutungen dargestellt wurde. Ausgehend davon ist die Auswertung auch nicht in Hinsicht auf die dargestellten Blutungsrisiken zu beanstanden. In der Zusammenfassung sowohl des Beklagten im angefochtenen Beschluss als auch nach den Ergebnissen der IQWiG-Studie (vgl. Seite 68) lässt sich aus den Daten der CURE-Studie ableiten, dass Blutungskomplikationen unter Clopidogrel häufiger auftreten als unter ASS alleine.

(c) Auf der Grundlage und in gerichtlich nicht zu beanstandender Bewertung der Auswertungsergebnisse hat der Beklagte für die "Indikation Sekundärprophylaxe bei manifester Atherosklerose" den Schluss eines "klinisch nicht relevant(en)" Wirksamkeitsunterschiedes in der Einzelanwendung von ASS und Clopidogrel gezogen und damit hinsichtlich der Monotherapie - mit variierender Formulierung und eingeschränktem Bezugspunkt - an der bereits mit vorhergehendem Therapiehinweis vom 16.02.2000 vertretenen Auffassung ("fast identische Wirksamkeit") festgehalten. Diese Bewertung beurteilt der Senat als rechtmäßig. Zur weiteren Begründung wird insofern auf das Urteil des Senats im Parallelverfahren - [L 11 KA 84/06](#) - Bezug genommen.

Die Bewertung der Wirksamkeitsunterschiede als "klinisch nicht relevant", bezieht sich dem Wortlaut nach nicht auf die Kombinationstherapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Wave-Myokardinfarkt), welche im Therapiehinweis als Indikation für die Versorgung mit Clopidogrel in Kombination mit ASS aufgeführt ist. Insofern hat die Beklagte vielmehr folgende Bewertung abgegeben: "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 evt. vermehrte Blutungen eine Änderung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses nicht ausgeschlossen". Diese Bewertung ist ausgehend von den obigen Ausführungen zur Auswertung der CURE-Studie, die der Erkenntnislage zum Zeitpunkt der Beschlussfassung und -veröffentlichung entsprach, nicht zu beanstanden. Einwände hat insofern auch die Klägerin, mit Ausnahme der beanstandeten Ausführungen des Beklagten zu dem Blutungsrisiko, die sich (konsequent) auch in der Bewertung niederschlagen, nicht erhoben.

(d) Mit seiner Empfehlung hat der Beklagte seinen Gestaltungsspielraum nicht überschritten. Das gilt nicht nur unverändert für die Monotherapie (weshalb der Senat auf sein Urteil vom heutigen Tag in dem o.a. Parallelverfahren Bezug nimmt), sondern auch im Hinblick auf die Kombinationstherapie. Der Beklagte hat insofern unter zutreffender Darstellung des Nutzensvorteils der kombinierten Verabreichung (Risikoreduzierung bezüglich kardiovaskulär bedingter Todesfälle, nichttödlicher Myokardinfarkte oder Schlaganfälle - 9,3 % vs. 11,4 %) einerseits und des Risikos schwerer (3,75 % vs. 2,7 %) und lebensbedrohlicher (2,2 % vs. 1,8 %) Blutungen bei kombinierter Verabreichung andererseits keine Empfehlung für Clopidogrel ausgesprochen. Seine Maßnahmen genügen den "Bedingungen rationaler Abwägung" (wegen dieser Begrifflichkeit vgl. Engelmann, Die Kontrolle medizinischer Standards durch die Sozialgerichtsbarkeit, MedR 2006, 245, 250 m.w.N.). Der Umstand, dass der Beklagte seine Auffassung später - wie tatbestandlich ausgeführt - in Teilen geändert hat, ist für die Rechtmäßigkeit

des angefochtenen Therapiehinweises unerheblich.

III.

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 unterliegende 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 verfolgte Begehren auf einen Feststellungsantrag umgestellt hat, könnte [§ 154 Abs. 1 VwGO](#) Rechtsgrundlage der Kostenentscheidung sein. Wird stattdessen 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.

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

Rechtskraft

Aus

Login

NRW

Saved

2011-11-10