



Urteil vom 20. Mai 2022

Besetzung

Richterin Regina Derrer (Vorsitz),
Richter Beat Weber, Richterin Michela Bürki Moreni,
Gerichtsschreiberin Mirjam Angehrn.

Parteien

A. _____, [...],
vertreten durch Dr. Frank Scherrer, Rechtsanwalt,
und Ines Holderegger, Rechtsanwältin,
Beschwerdeführerin,

gegen

Bundesamt für Gesundheit,
Vorinstanz.

Gegenstand

Krankenversicherung, Spezialitätenliste, dreijährliche Überprüfung der Aufnahmebedingungen von B. _____
(Verfügung vom 30. Juli 2020).

Sachverhalt:**A.**

Die A. _____ (im Folgenden: Beschwerdeführerin oder Zulassungsinhaberin) ist seit dem 15. März 1997 Zulassungsinhaberin des Arzneimittels B. _____ (Wirkstoff: C. _____), ein D. _____, welches in zwei Packungsgrößen auf der Liste der pharmazeutischen Spezialitäten und konfektionierten Arzneimittel mit Preisen (im Folgenden: Spezialitätenliste oder SL) aufgeführt ist (< [http: www.spezialitaetenliste.ch](http://www.spezialitaetenliste.ch) > aktueller Datenstamm SL/GGSL [Excel-Liste] >, abgerufen am 23. März 2022).

B.

B.a Das Bundesamt für Gesundheit (im Folgenden: BAG oder Vorinstanz) informierte die Zulassungsinhaberin mit Rundschreiben vom 6. Dezember 2018 über die Umsetzung der dreijährlichen Überprüfung der Aufnahmebedingungen im Jahr 2019 und ersuchte um Eingabe der entsprechenden Daten in die bereitgestellte Internet-Applikation (Akten der Vorinstanz [act.] 1 S. 4).

B.b In ihrer Eingabe vom 13. Februar 2019 führte die Zulassungsinhaberin aus, als reine halbfeste E. _____ seien nur B. _____ und F. _____ in der SL aufgeführt. Daneben würden mit G. _____ und H. _____ zwei weitere Produkte aufgeführt, die den Wirkstoff C. _____ enthielten und deren Anwendung und Zusammensetzung mit B. _____ und F. _____ vergleichbar seien. In dieselbe IT-Gruppe wie die zuvor genannten Arzneimittel seien noch I. _____ und J. _____ als Kombinationsprodukte auf der Basis von C. _____ eingeteilt. Für den therapeutischen Quervergleich (im Folgenden auch: TQV) würden alle genannten Produkte einbezogen. Gestützt auf die Dosierungsvorschrift für B. _____ (3-10 cm Gel/Mittelwert 6.5 cm) ergebe 1 Tube à 50 g ca. 30 Einzelanwendung (1.65 g pro Applikation). Bei zwei Anwendungen täglich ergebe sich eine Therapiedauer von 15 Tagen pro 50 g Tube B. _____. Bei vergleichbarer Dicke und vergleichbarem spezifischem Gewicht der Gelstränge von B. _____ und den Vergleichspräparaten könnten ausgehend von der Packungsgröße bei einer täglichen Dosierung von 2 Mal 1.65 g die *Tagestherapiekosten* von B. _____ und den Vergleichspräparaten ermittelt und im Rahmen des TQV verglichen werden (act. 2).

B.c In der Folge prüfte das BAG die Angaben in der Internetapplikation und teilte der Zulassungsinhaberin in seiner ersten Rückmeldung vom 8. Juli 2019 mit, dass es – anders als die Zulassungsinhaberin, die von der Hauptindikation «K. _____» ausgehe – gestützt auf die Prävalenz der

L._____ und M._____ gemäss Informationen in Fachzeitschriften und von Beratungsstellen die L._____ und daraus folgende Beschwerden als Hauptindikation von B._____ erachte. Mit F._____ und H._____ seien neben B._____ zwei weitere reine C._____ -Präparate in der SL aufgeführt. Sie würden entsprechend bessere Therapiealternativen für den TQV darstellen als die von der ZulassungsinhaberIn ebenfalls herangezogenen Kombinationspräparate, die neben C._____ noch weitere Wirkstoffe enthielten. G._____ sei zwischenzeitlich aus der SL gestrichen worden und werde daher für den TQV nicht berücksichtigt. Das BAG führe den TQV mit F._____ und H._____ auf Basis der *Kosten pro UI/g des relevanten Wirkstoffs* (Internationale Einheiten, *englisch*: International Unit [I.U. resp. UI] pro g) durch, da es sich bei allen Präparaten um Arzneimittel mit demselben Wirkstoff (C._____) handle (act. 1, 1. Rückmeldung).

B.d Mit Eingabe vom 17. Juli 2019 teilte die ZulassungsinhaberIn mit, dass die vom BAG für den TQV vorgesehenen Produkte bezüglich Indikationen in den Fachinformationen gut vergleichbar seien und die Feststellung des BAG, dass reine C._____ -Präparate bessere Therapiealternativen für B._____ darstellen würden als Kombinationspräparate, geteilt werde. Der Vorschlag des BAG, den TQV – statt wie von der ZulassungsinhaberIn in der Eingabe vom 13. Februar 2019 vorgeschlagen gestützt auf die approximativ bestimmten Tagestherapiekosten basierend auf den Auftragsmengen – auf der Basis der Wirkstoffmenge durchzuführen, erscheine im aktuellen Fall, wo Produkte mit international normierten Wirkstoffeinheiten miteinander verglichen würden, gangbar und sinnvoll. Ein TQV auf Basis der Kosten pro Wirkstoffmenge sei jedoch nur für Wirkstoffe möglich, die auf normierte Wirkstoffeinheiten eingestellt seien, wie C._____ oder gewisse M._____ resp. N._____ (act. 3).

B.e Das BAG teilte der ZulassungsinhaberIn in seiner zweiten Rückmeldung vom 23. August 2019 mit, dass ein Vergleich pro Wirkstoffmenge, hier Einheiten C._____, wie von der ZulassungsinhaberIn zu Recht geltend gemacht, nur möglich sei, wenn alle Präparate entsprechend normiert seien. Das BAG sei darauf hingewiesen worden, dass es sich bei der Mengenangabe von C._____ in H._____ nicht um Internationale Units (I.U.), sondern um Units handle. Während die I.U. von C._____ auf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) referenziert würden, würden die Units von C._____ in H._____ durch eine firmeninterne Referenzsubstanz definiert. Folglich sei ein Vergleich auf Basis der C._____ -Einheiten vorliegend nicht möglich. Das BAG habe daher entschieden, den TQV unter Berücksichtigung gleicher Mengen Gel (*Kosten pro Gramm*)

durchzuführen. Da es sich bei allen Arzneimitteln um Gele handle und die Patienten von allen Vergleichspräparaten in Abhängigkeit der Grösse der zu behandelnden Stelle oft gleich viel Gel anwenden würden, werde der Vergleich pro Gramm Gel vorliegend als adäquat erachtet (act. 1, 2. Rückmeldung).

B.f Mit Eingabe vom 28. August 2019 teilte die Zulassungsinhaberin dem BAG mit, dass sie mit dessen Vorschlag vom 23. August 2019 nicht einverstanden sei, und machte geltend, dass gemäss ihrem Verständnis eine Durchführung des TQV auf der Basis des Preises pro Gramm der Vergleichsprodukte vom Bundesverwaltungsgericht im Urteil C-595/2015 vom 19. Juni 2018 für unzulässig erklärt worden sei. Wenn der Wirkstoff von H._____ nicht verglichen werden könne, sei das Produkt nicht in den TQV einzuschliessen. Mit F._____ sei aber ein weiteres Produkt in der SL gelistet, das bezüglich Anwendung, Wirkstoff und Wirkstoff-Charakterisierung (400 UI) mit B._____ vergleichbar sei und als Therapieersatz gelten könne. Dem Vorschlag und der Argumentation des BAG in der ersten Rückmeldung vom 8. Juli 2019 folgend, sei das TQV-Niveau von B._____ daher auf der Basis des vergleichbaren Präparates F._____ (*Kosten pro UI/g C._____*) zu errechnen. Ein TQV mit nur einem Vergleichspräparat sei möglich (act. 4).

B.g Am 4. September 2019 teilte das BAG der Zulassungsinhaberin in ihrer dritten Rückmeldung mit, um als Vergleichspräparat für den TQV berücksichtigt zu werden, müsse ein Arzneimittel für die gleiche Indikation eingesetzt und eine Therapiealternative sein. Es sei weder notwendig, dass ein Vergleichsarzneimittel die gleiche Wirkungsweise habe, noch auf die gleiche Art (z.B. gleich oft) angewendet werde. Es werde daher an der Auswahl der Vergleichspräparate für den TQV von B._____ festgehalten. Denn die oben genannten Kriterien träfen für H._____ genauso zu wie für F._____. Es werde jedoch der Forderung der Zulassungsinhaberin zugestimmt, dass ein Vergleich unter Berücksichtigung der den Fachinformationen zu entnehmenden Dosierungsvorschriften einem reinen Gewichtsvergleich vorgezogen werden sollte. Der TQV werde daher aufgrund der Dosierungsvorschriften in der Fachinformation und in weiterführenden Informationen berechnet, die bei den betroffenen Zulassungsinhaberinnen eingeholt worden seien. Bei H._____ und F._____ ergebe sich aus der Fachinformation keine genaue Anwendungshäufigkeit. Das BAG berücksichtige daher bei den Arzneimitteln mit der Angabe der «mehrmals täglichen Anwendung» eine Frequenz von zwei bis drei Anwendungen. Ge-

stützt auf die Gewichtsangaben der Zulassungsinhaberinnen für den gemäss Dosierungsvorschriften aufzutragenden Gelstrang (H. _____: 0.25 g; F. _____: 0.9 g; B. _____: 0.36 g) sei es möglich, die Menge Gel, die pro Tag angewendet werde, und damit die *Tagestherapiekosten* als Grundlage für den TQV für alle drei Arzneimittel zu berechnen (act. 1, 3. Rückmeldung).

B.h Die Zulassungsinhaberin hat nach telefonischer Rücksprache mit dem BAG und nach dessen Ankündigung, die Problematik vorerst mit den Verbänden zu besprechen, zur dritten Rückmeldung des BAG vom 4. September 2019 nicht Stellung genommen (vgl. act. 1., 4. Rückmeldung in fine).

B.i Am 6. April 2020 teilte das BAG der Zulassungsinhaberin im Sinne einer vierten Rückmeldung mit, dass es mit Blick auf das Urteil des Bundesverwaltungsgerichts C-595/2015 – gemäss welchem ein reiner Gramm-Vergleich ohne Berücksichtigung der Applikationsmenge /-häufigkeit mangels Begründung, weshalb die so ermittelte Menge eine praxisnahe Annahme darstelle, als Grundlage des TQV nicht sachgerecht sei – für die topischen C. _____-Präparate bei den Zulassungsinhaberinnen zusätzliche Informationen eingeholt und verschiedene TQV-Varianten geprüft habe.

Aufgrund der Berücksichtigung einschlägiger Literatur komme das BAG zum Schluss, dass ein Vergleich auf Basis der Massangabe Fingertip unit (FTU; bei der es sich um eine in der Literatur definierte Menge topischer Arzneimittel für eine einmalige Applikation pro definierter Körperstelle handle) und unter Berücksichtigung der Applikationsfrequenz gemäss Fachinformation (Annahme: mehrmals täglich = 2-3 Mal täglich) sachgerecht sei. Die FTU-Methode sei in der Fachwelt etabliert und die berücksichtigten FTU-Mengen lägen innerhalb der Empfehlungen gemäss Fachinformation. Vorliegend könne auch die Genauigkeit als genügend hoch erachtet werden, wenn man berücksichtige, dass die Wirksamkeit der topischen C. _____-Präparate kontrovers diskutiert werde. Berücksichtigt werden müsse auch, dass bei einigen der topischen C. _____-Präparate bei den Dosierungsempfehlungen zirka-Angaben aufgeführt seien und jeweils möglichst gleiche galenische Formen (z.B. Gel) miteinander verglichen würden, um dem Umstand von unterschiedlichen Eigenschaften topischer Formen Rechnung zu tragen. A priori werde davon ausgegangen, dass von Arzneimitteln mit ähnlichen galenischen Eigenschaften (gleiche galenische Form, z.B. Gel, gleiche Dichte) die gleiche Menge für die gleiche Fläche benötigt werde. Bei Anwendung der FTU-Methode werde von

Anfang an für alle Arzneimittel eine begründete Menge festgelegt, welche zur Applikation für eine bestimmte Körperstelle ausreichend sei.

Neben den TQV-Varianten gestützt auf das Salbenstranggewicht und die Zylindermethode, welche jeweils von zusätzlichen Variablen abhängig seien, habe das BAG insbesondere auch ein Vergleich auf Basis der C._____Einheiten nicht für sachgerecht erachtet. So lägen dem BAG keine prospektiven randomisierten doppelblinden Studien vor, welche eine eindeutige Aussage zur klinischen Wirksamkeit topischer C._____Präparate in Abhängigkeit zur C._____Konzentration erlauben würden. Insgesamt sei die Datenlage zur Wirksamkeit topischer C._____Präparate eher dürftig und es lägen primär Studien mit niedrigem Evidenzlevel und teilweise unterschiedlichen Resultaten vor. Das BAG gehe aufgrund der nicht eindeutigen Datenlage davon aus, dass C._____Topika mit unterschiedlichen C._____Konzentrationen grundsätzlich ähnlich wirksam und daher vergleichbar seien. Zudem könne die C._____Konzentration nicht der C._____Konzentration gleichgesetzt werden.

Nach dem Gesagten habe das BAG nach eingehender Prüfung entschieden, den TQV der topischen C._____Präparate unter Berücksichtigung der FTU, d.h. anhand der so ermittelten *Tagestherapiekosten*, durchzuführen. Es werde angenommen, dass mehrmals täglich 2-3 Mal entspreche, da die Anwendung mehr als 1 Mal und im Fall von L._____kaum mehr als 3 Mal erfolge (act. 1, 4. Rückmeldung).

B.j Die ZulassungsinhaberIn hielt mit Eingabe vom 24. April 2020 fest, dass ihr die FTU-Methode grundsätzlich akzeptabel und genügend genau erscheine, um die Auftragungsmengen von Produkten im Vergleich zu definieren. Die von der Vorinstanz zitierten Stellen aus der wissenschaftlichen Literatur enthielten jedoch keine Aussagen zu Wirkstoffkonzentrationen und zur Interpretation der in den Produkteinformationen angegebenen Applikationsfrequenzen. In der einschlägigen Leitlinie (...) werde darauf hingewiesen, dass die Gel-Grundlage im Wesentlichen die kutane Bioverfügbarkeit der Produkte bestimme. Produkte sollten deshalb bei der Abgabe nicht substituiert werden. Die Aussage der Leitlinie werde so interpretiert, dass die Kombination von Wirkstoffkonzentration und Grundlage die Applikationsfrequenz bestimmen würde und somit massgebend für die Wirksamkeit von Topika sei. Diesen beiden relevanten Einflussfaktoren, d.h. der Wirkstoffkonzentration und der Applikationsfrequenz, werde im vorgeschlagenen TQV nicht resp. nicht genügend Rechnung getragen.

Bezüglich der Wirkstoffkonzentration machte die Zulassungsinhaberin geltend, dass bereits in der früheren Phase der Preisüberprüfung auf die hohe Wirkstoffkonzentration von B._____ hingewiesen worden sei, insbesondere im Vergleich mit F._____. Die Review von (...) weise auf eine direkte Vergleichsstudie von B._____ mit H._____ hin, die, allerdings nicht statistisch ausgewertete, Vorteile von B._____ gezeigt habe. Auch wenn anerkannt werde, dass wenig verwertbare klinische Daten vorlägen, sei darauf hinzuweisen, dass in den Verordnungen und Reglementen keine Angaben über die Qualität von solchen Daten bei Produkten bestünden, die seit langem auf dem Markt seien, und dass das BAG anfänglich selbst eine Berücksichtigung der Wirkstoffkonzentration im Rahmen des vorliegenden TQV vorgeschlagenen habe.

Zur Applikationsfrequenz hielt die Zulassungsinhaberin fest, wenn die FTU als Parameter für die Festsetzung der Applikationsmenge verwendet werde, werde grundsätzlich auf eine Betrachtung der Wirkstoffkonzentration verzichtet, womit die Applikationsfrequenz die einzige Variable im TQV sei. Im Arzneimittelbereich sei es üblich, die Anwendungsfrequenz bis zu 3 Mal täglich genau zu definieren. Für B._____ sei dieses Kriterium erfüllt (1-3 Mal täglich). Der Begriff mehrmals täglich werde verwendet, wenn das Produkt entsprechend den therapeutischen Bedürfnissen des Patienten angewendet werden könne und keine fixierten Zeitabstände eingehalten werden müssten. Sowohl für F._____ als auch für H._____ sei eine mehrmalige Anwendung in der Fachinformation definiert. Es sei somit davon auszugehen, dass auf Grund der Zusammensetzung der Produkte und deren Wirkstoffkonzentration eine häufigere Anwendung als eine 3 Mal tägliche Applikation zu den besten Therapieerfolgen führe (Anwendung 4-5 Mal täglich). Dass die Applikationshäufigkeit von H._____ und F._____ im TQV mit 2.5 Anwendungen pro Tag festgelegt werde, also unterhalb der in der Fachinformation definierten Frequenz (unabhängig von der Indikation) und unterhalb der vom BAG arbiträr festgelegten maximalen Anwendungshäufigkeit (3 Mal täglich; vgl. Bst. B.i, 3. Absatz, hier vor), sei nicht nachvollziehbar.

Es werde vorgeschlagen, den TQV – gestützt auf die vom BAG verwendete Methodik (Berechnung mit FTU) und unter Verzicht auf die Bewertung der Wirkstoffkonzentrationen, jedoch ebenfalls unter Verzicht auf die vom BAG arbiträr festgelegten Einschränkungen betreffend Applikationshäufigkeit – mit einer Anwendungshäufigkeit von 2 Mal pro Tag für B._____ (Mittelwert von 1-3 Mal täglich) und 3.5 Mal pro Tag für H._____ und F._____

(Mittelwert von 2-5 Mal täglich) bei einer einheitlichen Dosierung von 2 g durchzuführen (act. 5).

B.k Am 22. Juni 2020 teilte das BAG der Zulassungsinhaberin im Rahmen der fünften Rückmeldung mit, dass mehrmals täglich mit 2-3 Mal täglich übersetzt werde. Mehrmals täglich bedeute mindestens 2 Mal täglich. Bei keinem der topischen C. _____-Präparate, bei welchem in der Fachinformation eine Applikationshäufigkeit definiert werde, werde eine Anwendung von mehr als 3 Mal pro Tag empfohlen (1-2 Mal, 1-3 Mal bzw. 2-3 Mal). So gesehen gebe es keinen Interpretationsspielraum für andere Annahmen. Der Hinweis der Zulassungsinhaberin, dass in Fachinformationen eine bis zu 3 Mal tägliche Anwendung definiert sei und es sich daher um eine häufigere Anwendung handeln müsse, sei nicht weiter begründet oder belegt worden. Das BAG habe keine Kenntnisse darüber, dass es bei Swissmedic diesbezüglich Regeln gebe. Das BAG stimme der Zulassungsinhaberin insofern zu, dass Wirkstoffkonzentration und Applikationsgrundlage durchaus einen Einfluss auf die Wirksamkeit oder auch die Applikationshäufigkeit haben könnten. Es lägen aber keine klinischen Arbeiten vor, welche bei den topischen C. _____-Präparaten eine sichere Aussage zur Abhängigkeit der Wirksamkeit von der Konzentration der Wirkstoffe oder der Galenik erlauben würden. Es werde deshalb daran festgehalten, den TQV gemäss Vorschlag in der vierten Rückmeldung vom 6. April 2020 (vgl. Bst. B.i, 3. Absatz, hiervor) durchzuführen (act. 1, 5. Rückmeldung).

B.I Mit Eingabe vom 6. Juli 2020 hielt die Zulassungsinhaberin fest, dass sie mit dem Vorgehen der Vorinstanz nicht einverstanden sei. Die Argumentation, dass die Wirkstoffmenge in nicht relevantem Zusammenhang mit der Wirkung stehe, könne nicht nachvollzogen werden. Es seien für ihr hochdosiertes Produkt Informationen zur klinischen Wirkung eingereicht worden. Diese seien zugegebenermassen älter und nicht mit modernen «Head-to-Head-Studien» zu vergleichen. Es würden in diesen Studien jedoch keine Hinweise darauf gesehen, welche die vom BAG dem TQV zugrunde gelegte Annahme, dass der Wirkstoffgehalt die Wirkung nicht beeinflusse, stützen würden. Die unterschiedlichen Wirkstoffgehalte mit Verweis auf fehlende Studien einfach aus der Bewertung zu eliminieren, erscheine fraglich und willkürlich. Ebenfalls arbiträr sei die Festlegung, dass beim TQV der C. _____-Präparate eine mehrmalige Applikation einem Wert von 2.5 Anwendungen pro Tag entspreche. Üblicherweise berücksichtige das BAG im Rahmen des TQV strikt die Dosierungsangaben in der Fachinformation. Weshalb beim TQV der C. _____-Präparate von der üblichen, formalistischen Sichtweise abgewichen werde und die Häufigkeit

der Anwendungen auf der Basis einer von der Vorinstanz gemachten Annahme definiert werde, sei nicht begründet (act. 6).

C.

Ausgehend von einem gestützt auf einen Auslandpreisvergleich (im Folgenden auch: APV) und einen TQV mit F._____ und H._____ ermittelten Senkungssatz von -6.54 % (APV: -22.22 %; TQV: +9.17 %) senkte das BAG die Preise von B._____ mit Verfügung vom 30. Juli 2020 (act. 1) per 1. Oktober 2020 wie folgt (Dispositiv-Ziffer 1):

Arzneimittel	PP neu Fr.
B._____ Tb 100 g	21.90
B._____ Tb 50 g	11.85

D.

Gegen diese Verfügung vom 30. Juli 2020 erhob die Zulassungsinhaberin, vertreten durch RA Dr. Frank Scherrer und RAin Dr. Andrea Schütz, Wenger & Vieli AG, mit Eingabe vom 14. September 2020 (Akten des Bundesverwaltungsgerichts [BVGer-act.] 1) Beschwerde beim Bundesverwaltungsgericht und stellte folgende Rechtsbegehren:

«Die angefochtene Verfügung des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) vom 30. Juli 2020, mit der das BAG für B._____ Tb 100 g und B._____ Tb 50 g eine Preissenkung verfügt hat (auf Basis einer Senkung des FAP um 6.5405831 Prozent), sei aufzuheben, und es sei für B._____ auf eine Preissenkung zu verzichten.

Alles unter Kosten- und Entschädigungsfolgen (zzgl. MwSt.) zulasten der Vorinstanz.»

E.

Der mit Zwischenverfügung vom 22. September 2020 (BVGer-act. 2) einverlangte Kostenvorschuss in der Höhe von Fr. 5'000.- ging am 28. September 2020 bei der Gerichtskasse ein (BVGer-act. 4).

F.

Nach dreimalig gewährter Fristerstreckung (BVGer-act. 6 ff.) beantragte die Vorinstanz mit Vernehmlassung vom 16. Februar 2021 die Abweisung der Beschwerde unter Kostenfolgen zulasten der Beschwerdeführerin (BVGer-act. 12).

G.

Nach gewährter Fristerstreckung (BVGer-act. 14 f.) bestätigte die Beschwerdeführerin am 6. Mai 2021 replikweise (BVGer-act. 16) ihre bisherigen Anträge.

H.

Mit Eingabe vom 17. Mai 2021 informierte die Beschwerdeführerin das Gericht darüber, dass sie neu von RA Dr. Frank Scherrer und RAin Ines Hulderegger, Wenger & Vieli AG, vertreten werde (BVGer-act. 18).

I.

Die Vorinstanz verzichtete am 8. Juni 2021 auf die Einreichung einer Duplik und verwies auf die Begründung in der angefochtenen Verfügung und in der Vernehmlassung (BVGer-act. 19).

J.

Am 11. Juni 2021 (BVGer-act. 20) wurde der Schriftenwechsel – vorbehaltlich weiterer Instruktionsmassnahmen – geschlossen.

K.

Auf die weiteren Vorbringen der Parteien und die eingereichten Akten wird, soweit für die Entscheidung erforderlich, im Rahmen der nachfolgenden Erwägungen eingegangen.

Das Bundesverwaltungsgericht zieht in Erwägung:**1.**

Das Bundesverwaltungsgericht ist zur Behandlung der vorliegenden Beschwerde zuständig (Art. 31, 32 und 33 Bst. d VGG). Die Beschwerdeführerin hat am vorinstanzlichen Verfahren teilgenommen, ist als Adressatin durch die angefochtene Verfügung besonders berührt und hat an deren Aufhebung bzw. Abänderung ein schutzwürdiges Interesse, weshalb sie beschwerdelegitimiert ist (Art. 48 Abs. 1 VwVG). Da die Beschwerde im Übrigen frist- und formgerecht (Art. 50 Abs. 1 und Art. 52 Abs. 1 VwVG) eingereicht und der Kostenvorschuss rechtzeitig geleistet wurde (Art. 63 Abs. 4 VwVG), ist auf die Beschwerde einzutreten.

2.

Anfechtungsobjekt und damit Begrenzung des Streitgegenstandes des vorliegenden Beschwerdeverfahrens (vgl. BGE 131 V 164 E. 2.1) bildet die

Verfügung der Vorinstanz vom 30. Juli 2020, mit welcher der Publikumspreis (PP) des von der Beschwerdeführerin vertriebenen Arzneimittels B._____ im Rahmen der Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle drei Jahre per 1. Oktober 2020 um 6.54 % gesenkt wurde. Nicht streitig sind im vorliegenden Beschwerdeverfahren die Notwendigkeit und die konkrete Durchführung des APV mit dem vom BAG ermittelten Senkungssatz. Streitgegenstand des vorliegenden Beschwerdeverfahrens bildet einzig die Frage, wie der TQV in casu konkret durchzuführen ist.

3.

3.1 Die Beschwerdeführerin kann im Rahmen des Beschwerdeverfahrens die Verletzung von Bundesrecht unter Einschluss des Missbrauchs oder der Überschreitung des Ermessens, die unrichtige oder unvollständige Feststellung des Sachverhalts sowie die Unangemessenheit des Entscheids beanstanden (Art. 49 VwVG).

3.2 Das Bundesverwaltungsgericht ist gemäss dem Grundsatz der Rechtsanwendung von Amtes wegen nicht an die Begründung der Begehren der Parteien gebunden (Art. 62 Abs. 4 VwVG). Im Rahmen seiner Kognition kann es die Beschwerde auch aus anderen als den geltend gemachten Gründen gutheissen oder den angefochtenen Entscheid im Ergebnis mit einer Begründung bestätigen, die von jener der Vorinstanz abweicht (vgl. Urteil des BGer 2C_393/2015 vom 26. Januar 2016 E. 1.2; BGE 132 II 47 E. 1.3 m.H.).

3.3 Nach der Rechtsprechung hat auch eine Rechtsmittelbehörde, der volle Kognition zusteht, in Ermessensfragen einen Entscheidungsspielraum der Vorinstanz zu respektieren. Sie hat eine unangemessene Entscheidung zu korrigieren, kann aber der Vorinstanz die Wahl unter mehreren angemessenen Lösungen überlassen (BGE 133 II 35 E. 3). Das Bundesverwaltungsgericht hat daher nur den Entscheid der unteren Instanz zu überprüfen und sich nicht an deren Stelle zu setzen (BGE 126 V 75 E. 6). Insbesondere dann, wenn die Ermessensausübung, die Anwendung unbestimmter Rechtsbegriffe oder die Sachverhaltswürdigung hochstehende, spezialisierte technische, wissenschaftliche oder wirtschaftliche Kenntnisse erfordert, ist eine Zurückhaltung des Gerichts bei der Überprüfung vorinstanzlicher Bewertungen angezeigt (BGE 135 II 296 E. 4.4.3; BGE 133 II 35 E. 3; BGE 128 V 159 E. 3b/cc). In Bezug auf die Umsetzung der Bestimmungen betreffend die Spezialitätenliste haben Gesetz- und Verordnungsgeber dem BAG als rechtsanwendender Behörde einen erheblichen

Beurteilungsspielraum zugestanden, den es in rechtmässiger, insbesondere verhältnismässiger, rechtsgleicher und willkürfreier Weise zu nutzen hat (vgl. BVGE 2010/22 E. 4.4).

3.4 In zeitlicher Hinsicht sind grundsätzlich diejenigen materiell-rechtlichen Rechtssätze massgebend, die bei der Erfüllung des zu Rechtsfolgen führenden Sachverhalts Geltung haben (BGE 141 V 657 E. 3.5.1 m.w.H.). Massgebend sind vorliegend die im Zeitpunkt der Verfügung, d.h. am 30. Juli 2020, geltenden materiellen Bestimmungen (vgl. Urteil des BVGer C-5912/2013 vom 30. April 2015 [nicht in BVGE 2015/51 publizierte] E. 2.3). Dazu gehören neben dem Bundesgesetz über die Krankenversicherung vom 18. März 1994 (KVG, SR 832.10) in der ab 1. Januar 2020 geltenden Fassung, insbesondere die Verordnung über die Krankenversicherung vom 27. Juni 1995 (KVV, SR 832.102) in der ab 1. Januar 2020 geltenden Fassung, und die Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung vom 29. September 1995 (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV, SR 832.112.31) in der ab 1. Juli 2020 geltenden Fassung.

4.

Für die Bestimmung und Überprüfung der SL-Preise von Arzneimitteln sind im Wesentlichen die folgenden Bestimmungen massgebend:

4.1 Die obligatorische Krankenpflegeversicherung übernimmt die Kosten für die Leistungen, die der Diagnose oder Behandlung einer Krankheit oder ihrer Folgen dienen (Art. 25 Abs. 1 KVG). Diese Leistungen umfassen unter anderem die ärztlich oder unter den vom Bundesrat bestimmten Voraussetzungen von Chiropraktoren oder Chiropraktorinnen verordneten Arzneimittel (Art. 25 Abs. 2 Bst. b KVG). Die Leistungen nach Art. 25 KVG müssen laut Art. 32 Abs. 1 KVG wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich sein (Satz 1; WZW-Kriterien). Die Wirksamkeit muss nach wissenschaftlichen Methoden nachgewiesen sein (Satz 2). Nach Art. 32 Abs. 2 KVG werden die Wirksamkeit, die Zweckmässigkeit und die Wirtschaftlichkeit der Leistungen periodisch überprüft.

4.2 Die Vergütung der Leistungen erfolgt nach Tarifen oder Preisen. Diese werden in den vom Gesetz bestimmten Fällen von der zuständigen Behörde festgesetzt, welche darauf achtet, dass eine qualitativ hochstehende und zweckmässige gesundheitliche Versorgung zu möglichst günstigen Kosten erreicht wird (Art. 43 Abs. 1, 4 und 6 KVG).

4.3 Nach Art. 52 Abs. 1 Bst. b KVG erstellt das Bundesamt nach Anhören der zuständigen Kommissionen und unter Berücksichtigung der Grundsätze nach den Art. 32 Abs. 1 KVG und Art. 43 Abs. 6 KVG eine Spezialitätenliste. Diese hat auch die mit den Originalpräparaten austauschbaren preisgünstigeren Generika zu enthalten. Die Aufnahme eines Arzneimittels in diese abschliessende und verbindliche Liste ist grundsätzlich Voraussetzung für die Übernahme der Medikamentenkosten durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (BGE 145 V 289 E. 2.1). Arzneimittel dürfen höchstens nach den Preisen gemäss Absatz 1 verrechnet werden (Art. 52 Abs. 3 KVG).

4.4 Gestützt auf Art. 96 KVG hat der Bundesrat in den Art. 64 ff. KVV (formelle und materielle) Ausführungsbestimmungen zur Spezialitätenliste erlassen. Weitere diesbezügliche Vorschriften finden sich in Art. 30 ff. KLV, die das Eidgenössische Departement des Innern (EDI) gestützt auf Art. 75 KVV erlassen hat (vgl. BGE 145 V 289 E. 2.2; 129 V 32 E. 3.2.1).

4.4.1 Die Spezialitätenliste enthält die bei Abgabe durch Apothekerinnen und Apotheker, Ärztinnen und Ärzte sowie Spitäler und Pflegeheime massgebenden Höchstpreise (Art. 67 Abs. 1 KVV). Der Höchstpreis besteht aus dem Fabrikabgabepreis und dem Vertriebsanteil (Art. 67 Abs. 1^{bis} KVV).

4.4.2 Die Aufnahme eines Arzneimittels in die Spezialitätenliste setzt voraus, dass es wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich ist und eine gültige Zulassung des Heilmittelinstituts (Swissmedic) vorliegt (Art. 65 Abs. 1 und 3 KVV und Art. 30 Abs. 1 KLV).

4.4.3 Eine Aufnahme in die Spezialitätenliste ist sodann nur in den Grenzen der Indikationen und Anwendungsvorschriften gemäss Swissmedic-Zulassung möglich. Das BAG seinerseits prüft, ob die WZW-Kriterien erfüllt sind und entscheidet über die Aufnahme in die Spezialitätenliste (vgl. Art. 65 Abs. 3 KVV und Art. 30 Abs. 1 Bst. a KLV). Angesichts dieser doppelstufigen Zulassungsprüfung, wobei entscheidend ist, dass die nachgelagerte SL-Zulassung namentlich in Bezug auf die Indikationen nicht weitergehen darf als die heilmittelrechtliche Zulassung, muss das BAG auf die Swissmedic-Zulassung bzw. die Fachinformationen abstellen (Urteil des BGer 9C_612/2020 vom 22. September 2021 E. 4.2.1 mit Hinweis auf BGE 143 V 369 E. 6 und BGE 147 V 194 E. 5.3.1).

4.4.4 Ein Arzneimittel gilt nach Art. 65b KVV («Beurteilung der Wirtschaftlichkeit»; in der Fassung gemäss der Änderung vom 1. Februar 2017, in Kraft seit 1. März 2017; AS 2017 623) als wirtschaftlich, wenn es die indizierte Heilwirkung mit möglichst geringem finanziellem Aufwand gewährleistet (Abs. 1). Die Wirtschaftlichkeit wird gemäss Abs. 2 aufgrund eines Vergleichs mit dem Preis in Referenzländern (Bst. a; Auslandpreisvergleich) und mit anderen Arzneimitteln (Bst. b; therapeutischer Quervergleich) beurteilt.

Beim Auslandpreisvergleich wird mit dem Fabrikabgabepreis verglichen. Bestehen keine öffentlich zugänglichen Fabrikabgabepreise, so wird der Apothekeneinstandspreis oder, falls dieser auch nicht öffentlich zugänglich ist, der Grosshandelspreis berücksichtigt; vom Apothekeneinstandspreis oder vom Grosshandelspreis werden Grosshandelsmargen abgezogen. Das EDI legt die Höhe des Abzugs aufgrund der durchschnittlich gewährten Grosshandelsmargen fest. Es kann vorsehen, dass die effektiven anstatt der durchschnittlich gewährten Grosshandelsmargen abgezogen werden (Abs. 3). Von den Fabrikabgabepreisen der Referenzländer werden in einem Referenzland verbindliche Herstellerrabatte abgezogen. Das EDI legt fest, welche verbindlichen Herstellerrabatte für den Abzug zu berücksichtigen sind. Es kann vorsehen, dass anstatt dieser Herstellerrabatte die effektiven Herstellerrabatte abgezogen werden (Abs. 4).

Beim therapeutischen Quervergleich wird gemäss Art. 65b Abs. 4^{bis} KVV Folgendes überprüft:

- a. die Wirksamkeit im Verhältnis zu anderen Arzneimitteln, die zur Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden;
- b. die Kosten des Arzneimittels pro Tag oder Kur im Verhältnis zu den Kosten von Arzneimitteln, die zur Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden.

Nach der Ermittlung des durchschnittlichen Preises der Referenzländer im Auslandpreisvergleich und des durchschnittlichen Preises anderer Arzneimittel im therapeutischen Quervergleich werden beide Preise je hälftig gewichtet (Abs. 5). Bei der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit eines Originalpräparates werden zudem die Kosten für Forschung und Entwicklung berücksichtigt, es sei denn, es handelt sich beim Originalpräparat um ein Nachfolgepräparat, das gegenüber dem bisher in der Spezialitätenliste aufgeführten Originalpräparat keinen therapeutischen Fortschritt bringt

(Abs. 6). Bringt das Arzneimittel einen bedeutenden therapeutischen Fortschritt, so wird im Rahmen des therapeutischen Quervergleichs während höchstens 15 Jahren ein Innovationszuschlag berücksichtigt (Abs. 7).

4.4.5 Nach Art. 65d Abs. 1 KVV überprüft das BAG sämtliche Arzneimittel, die in der Spezialitätenliste aufgeführt sind, alle drei Jahre daraufhin, ob sie die Aufnahmebedingungen noch erfüllen. Die Arzneimittel werden aufgrund ihrer Zugehörigkeit zu einer therapeutischen Gruppe der Spezialitätenliste in drei Einheiten aufgeteilt. Jede Einheit wird alle drei Jahre überprüft. Gemäss Art. 65d Abs. 2 KVV wird der Auslandpreisvergleich auf der Basis der umsatzstärksten Packung durchgeführt. Der therapeutische Quervergleich wird nach Art. 65d Abs. 3 KVV auf der Basis der kleinsten Packung und Dosierung durchgeführt, es sei denn, die kleinste Packung und Dosierung erlaubt insbesondere aufgrund unterschiedlicher Dosierungen bei Therapiebeginn oder unterschiedlicher Dosierungen oder unterschiedlicher Packungsgrössen keinen adäquaten Vergleich. Ergibt die Überprüfung, dass der geltende Höchstpreis zu hoch ist, so verfügt das BAG gemäss Art. 65d Abs. 4 KVV auf den 1. Dezember des Überprüfungsjahres eine Preissenkung auf den nach Art. 65b Abs. 5 und Art. 67 Abs. 1^{qua-}ter KVV ermittelten Höchstpreis. Liegt der dem geltenden Höchstpreis zugrundeliegende Fabrikabgabepreis unter dem nach Art. 65b Abs. 5 KVV ermittelten Fabrikabgabepreis, so rechtfertigt dies keine Preiserhöhung. Das Bundesamt führt die entsprechende Überprüfung einmal pro Kalenderjahr durch. Es überprüft dabei Arzneimittel, die sich in der gleichen therapeutischen Gruppe (IT-Gruppe) der SL befinden, gleichzeitig (Art. 34d Abs. 1 KLV).

5.

Nicht strittig ist, dass das Arzneimittel B._____ nach wie vor über eine gültige Zulassung des Heilmittelinstituts (Swissmedic) verfügt (siehe auch die Liste der zugelassenen Präparate auf < www.swissmedic.ch > Services und Listen > Listen und Verzeichnisse > Humanarzneimittel > Liste zugelassene Arzneimittel, abgerufen am 23. März 2022) und die Zulassungsvoraussetzungen der Wirksamkeit und Zweckmässigkeit weiterhin erfüllt. Umstritten und zu prüfen ist hingegen, ob die von der Vorinstanz im Rahmen der dreijährlichen Überprüfung der Aufnahmebedingungen angeordnete Preisreduktion rechtmässig ist. Dabei ist die Berechnung des APV nicht umstritten (vgl. BVGer-act. 1 S. 5 Ziff. 8), sondern einzig der TQV. Nachfolgend sind zunächst die Standpunkte der Parteien darzulegen (vgl.

nachfolgend E. 5), bevor zu prüfen ist, ob der von der Vorinstanz vorgenommene TQV für B._____ den rechtlichen Anforderungen entspricht (vgl. nachfolgend E. 6 ff., insbes. E. 8).

5.1 Die Beschwerdeführerin brachte vor, das BAG sei gestützt auf die in diesem Fall grundsätzlich sachgerechte FTU-Methode davon ausgegangen, dass pro Applikation an beiden Beinen eine Menge von 2 g resultiere. Das BAG habe die Tagestherapiekosten für den TQV von B._____ jedoch in Missachtung der sehr unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen (vgl. E. 5.1.1) und gestützt auf willkürliche Annahmen bezüglich der Applikationsfrequenz der Vergleichsarzneimittel (willkürliche Gleichsetzung von "mehrmals täglich" mit 2.5 Mal täglich; vgl. E. 5.1.2) bestimmt.

5.1.1 Bezüglich der Rüge der Missachtung der unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen hielt die Beschwerdeführerin fest, die vom BAG vorgebrachte Behauptung, wonach C._____ -Topika mit unterschiedlichen C._____ -Konzentrationen grundsätzlich ähnlich wirksam und daher vergleichbar seien, sei nicht nachvollziehbar und geradezu willkürlich. Bei einem Arzneimittel sei a priori die Menge des Wirkstoffes, die sogenannte «Dosis», für die Wirkung relevant. Erst bei einer bestimmten Schwellendosis beginne das Medikament zu wirken. Werde eine höhere Dosis gegeben, sei im Rahmen der verträglichen maximalen Dosen in der Regel zunächst mit einem stärkeren Effekt zu rechnen, bis die maximale Wirkung erreicht sei. Diese allgemeinen pharmakologischen Grundsätze seien auch auf topische Arzneimittel anzuwenden. Zudem sei die Behauptung des BAG, wonach die Datenlage zur Wirksamkeit topischer C._____ -Präparate insgesamt eher dürftig sei, unzutreffend. Die Zulassungsinhaberin habe die folgenden wissenschaftlich anerkannten Belege zum Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration und Wirksamkeit von C._____ -Präparaten eingereicht: (...) (BVGer-act. 1 Beilage 10); (...) (BVGer-act. 1 Beilage 11). Diese Studien würden die überlegene Wirksamkeit von B._____ im Vergleich zu niedrig dosierten C._____ -Präparaten belegen. Zudem zeige die Publikation von (...; BVGer-act. 1 Beilage 12), dass bei topischen dermatologischen Fertigarzneimitteln in der Regel nur eine Wirkstoffkonzentration zur Verfügung stehe und eine variable Dosierung vor allem durch die Adaption der aufgetragenen Menge bzw. der Applikationsfrequenz erreicht werden könne. Dies verdeutliche, dass auch bei topischen Arzneimitteln die Wirkstoffmenge und Applikationshäufigkeit massgebende Parameter für den Behandlungserfolg seien.

Ferner machte die Beschwerdeführerin im Zusammenhang mit der Rüge der Missachtung der Wirkstoffkonzentration geltend, die Aussage des BAG, wonach sich die Units von C._____ in H._____ auf eine firmeninterne Referenzierung stützten und nicht mit den Wirkstoffeinheiten in den Fachinformationen von B._____ und F._____ vergleichbar sein sollen, sei nicht belegt. Das BAG lasse unbegründet, wie es zu dieser Erkenntnis gelangt sei, und lege für diese Behauptung keinerlei Beweismittel vor. Wenn diese Behauptung zutreffen würde, hätte das BAG diesbezüglich entweder die notwendigen Abklärungen im Hinblick auf die angeblich unterschiedlichen Wirkstoffeinheiten an Hand nehmen oder H._____ vom TQV ausschliessen müssen. Es hätte entsprechende Informationen – analog zur Informationsbeschaffung beim APV – aufgrund der bestehenden Mitwirkungspflicht (Art. 13 VwVG) bei der ZulassungsinhaberIn von H._____ einholen können. Wäre diese zumutbare, vom BAG offensichtlich nicht vorgenommene Abklärung nicht zielführend gewesen, so hätte das BAG den TQV unter Berücksichtigung des Unterschieds in der Wirkstoffkonzentration einzig mit dem Arzneimittel F._____ durchführen können und müssen.

5.1.2 Des Weiteren rügte die Beschwerdeführerin, das BAG lege auch die Applikationsfrequenzen in nicht sachgerechter und gar willkürlicher Weise fest. So habe es die in den Fachinformationen erwähnten Applikationsfrequenzen von F._____ und H._____ (F._____ : «mehrmals täglich»; H._____ : «mehrmals täglich» und «bei Bedarf auch mehr») pauschal mit einem Faktor von 2.5 gleichgesetzt. Dies sei weder nachvollziehbar noch sachgerecht. Bei den vom BAG erwähnten C._____ -Präparaten, für die in der Fachinformation eine Applikationshäufigkeit definiert sei (1-2 Mal, 1-3 Mal, 2-3 Mal [vgl. Bst. B.k zur fünften Rückmeldung des BAG]), werde in den Fachinformationen eben nicht von «mehrmals täglich» gesprochen, sondern eine Dosierungsbeschränkung vorgesehen wie maximal 3 Mal. Mehrmals täglich sei nicht gleichbedeutend mit maximal 3 Mal und noch weniger mit 2-3 Mal täglich. Die Tatsache, dass die vorhandenen Dosierungsbeschränkungen ein Maximum von 3 Mal täglich vorsähen, könne daher nicht als Argument dafür angeführt werden, dass bei mehrmals täglich von maximal 3 Mal auszugehen sei, da bei der Dosierungsangabe «mehrmals täglich» gerade kein Maximum vorgesehen sei. Im Arzneimittelbereich sei es üblich, die Anwendungsfrequenz bis zu 3 Mal täglich genau zu definieren. Die Umschreibung «mehrmals täglich», wie sie in den Fachinformationen von F._____ und H._____ enthalten sei, werde demgegenüber verwendet, wenn das Produkt entsprechend den therapeutischen Bedürfnissen des Patienten angewendet werden solle und keine

fixierten Zeitabstände eingehalten werden müssten. Es sei somit davon auszugehen, dass auf Grund der Zusammensetzung der Produkte und deren Wirkstoffkonzentration eine häufigere Anwendung als eine 3 Mal tägliche Applikation zu den besten Therapieerfolgen führe (Anwendung 4-5 Mal täglich). Somit sei «mehrmals täglich» – wie in der Fachinformation von F._____ ausdrücklich erwähnt («Mehrmals täglich einen Gelstrang von 3-5 cm [bei Bedarf auch mehr] auftragen.») – mit der Bezeichnung «je nach Bedarf» gleichzusetzen. Als durchschnittliche Applikationsfrequenz bei einer Anwendung «mehrmals täglich» bzw. «nach Bedarf» könne aus den vorstehend dargelegten Gründen als Pauschalisierung 2-5 Mal angenommen werden, durchschnittlich also 3.5 Mal täglich; die Applikationshäufigkeit bei durchschnittlich 2.5 mal pro Tag und damit unterhalb der in der Fachinformation definierten Frequenz und unterhalb der vom BAG arbiträr festgelegten maximalen Anwendungshäufigkeit von 2-3 Mal festzulegen, sei demgegenüber weder nachvollziehbar noch sachgerecht.

5.1.3 Das Vorgehen des BAG bezüglich der Bestimmung der Tagestherapiekosten, mit dem es die unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen der Vergleichsarzneimittel völlig unberücksichtigt gelassen und für die Applikationsfrequenzen willkürliche Annahmen getroffen habe, stelle im Wesentlichen einen Gewichtsvergleich dar. Ein solch reiner Gewichtsvergleich zur Bestimmung des TQV sei gemäss Rechtsprechung des Bundesverwaltungsgerichts unzulässig. Der vom BAG durchgeführte TQV verstosse nach dem zuvor Gesagten im Übrigen gegen die gesetzlichen Vorgaben, insbesondere gegen Art. 65b Abs. 2 und 4^{bis} KVV, und sei zudem insofern unrechtmässig, als die Vorinstanz ihren Ermessensspielraum durch unsachgemässe und willkürliche Annahmen nicht richtig ausübe bzw. überschreite und auch die Untersuchungspflicht gemäss Art. 12 VwVG sowie das Willkürverbot von Art. 9 BV verletze. Bei korrekter Durchführung des TQV resultiere keine Preissenkung.

5.2

5.2.1 In ihrer Vernehmlassung hielt die Vorinstanz zur Rüge der Missachtung der Wirkstoffkonzentration fest, der Beschwerdeführerin sei zwar zuzustimmen, dass die Wirkstoffkonzentration einen Einfluss auf die Wirksamkeit oder auch die Applikationshäufigkeit haben könne. Es lägen aber keine klinischen Arbeiten vor, welche bei den topischen C._____ -Präparaten eine sichere Aussage zur Abhängigkeit der Wirksamkeit von der C._____ -Konzentration erlauben würden. Insgesamt sei die Datenlage zur Wirksamkeit topischer C._____ -Präparate eher dürftig und es lägen primär Studien mit niedrigem Evidenzlevel und teilweise unterschiedlichen

Resultaten vor. Auch die von der Beschwerdeführerin vorgelegten Studien würden keinen genügenden Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration und Wirksamkeit von C._____ -Präparaten belegen, der ein Abstellen auf die Wirkstoffkonzentration rechtfertigen könne. In der Studie von VECCHIO ET AL. werde beispielsweise ausdrücklich darauf hingewiesen, dass eine erhöhte Wirkung höherer C._____ -Konzentrationen nicht in aussagekräftigen Studien nachgewiesen worden sei. Die Annahme einer erhöhten Wirkung höherer C._____ -Konzentrationen würde einen Nachweis in Studien mit höherer Aussagekraft (klinisch kontrollierte Studien gemäss Art. 65a KVV) erfordern. Dabei hätten innerhalb der Interventionsstudien randomisierte kontrollierte Studien die höchste Aussagekraft, wenn es darum gehe, auf eine Fragestellung eine eindeutige Aussage zu erhalten und die Kausalität zu belegen. Die von der Beschwerdeführerin vorgelegten Studien würden diese Kriterien nicht erfüllen. Auch die vom BAG bezogenen Leitlinien bestätigten keinen kausalen Zusammenhang zwischen klinischer Wirksamkeit und C._____ -Konzentration. Gemäss den konsultierten Leitlinien (... und ...) würden chronisch venöse Erkrankungen bzw. die primäre Varikose als sehr häufige Erkrankungen gelten. In den Leitlinien seien verschiedene therapeutische Interventionen, u.a. auch medikamentöse Massnahmen aufgeführt. Die Therapie mit topischen C._____ -Präparaten finde allerdings keine Erwähnung und es sei somit auch keine Priorisierung von bestimmten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkonzentrationen ersichtlich. Vor diesem Hintergrund sei das BAG zu Recht davon ausgegangen, dass C._____ -Topika mit unterschiedlichen C._____ -Konzentrationen grundsätzlich ähnlich wirksam und daher vergleichbar seien. Eine höhere Wirkstoffkonzentration ohne Vorliegen eines eindeutigen klinischen Wirksamkeitsnachweises genüge nicht, um per se von einer besseren Wirksamkeit auszugehen. Aus diesem Grund habe das BAG auch die TQV-Variante eines Vergleiches auf Basis von Wirkstoffmengen verworfen, womit die Rüge betreffend fehlender Beweismittel bezüglich der firmeninternen Referenzierung der Units von C._____ in H._____ resp. fehlender Vergleichbarkeit der Wirkstoffeinheiten in den Fachinformationen von B._____ und F._____ sowie jene des Ausschlusses von H._____ vom TQV ins Leere liefen. Bezüglich Einbezug von H._____ in den TQV führte die Vorinstanz des Weiteren aus, sie habe ihren Ermessensspielraum bei der Auswahl der Vergleichspräparate sachgerecht ausgeübt. Zuzugabe der grundsätzlich ähnlichen Wirksamkeit von C._____ Topika mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen sei sachgerecht die FTU-Methode angewandt und dies auch hinreichend begründet worden. Unter der FTU-Methode seien entgegen der Auffassung der Beschwerdeführerin die Unterschiede bei den Wirkstoffen und deren

Bemessung vorliegend nicht das tragende Kriterium. Aufgrund dessen und angesichts der vergleichbaren Wirksamkeit und identischer Hauptindikation von H._____ und B._____ bestünden keine Gründe, H._____ vom TQV auszuschliessen.

5.2.2 Zur Bestimmung der Applikationsfrequenzen wiederholte das BAG im Wesentlichen seine Ausführungen in der fünften Rückmeldung (vgl. Bst. B.k hiervor), wonach im Ergebnis kein sachlich nachvollziehbarer Interpretationsspielraum bestehe, «mehrmals täglich» vorliegend mit mehr als 3 Mal zu interpretieren. Entsprechend sei entgegen der Auffassung der Beschwerdeführerin die durchschnittliche Applikationsfrequenz mit einem Wert zu bemessen, welcher der bei topischen C._____ -Präparaten gängigen Obergrenze von 3 Mal täglich angemessen Rechnung trage. «Mehrmals täglich» sei vorliegend auch deshalb mit 2.5 Mal zu bemessen, da im Fall von L._____ vernünftigerweise kaum von mehr als 3 Applikationen pro Tag auszugehen sei. So könne gerade unter Berücksichtigung der sehr wahrscheinlich häufig parallel angewendeten O._____ – gemäss den hiervor erwähnten Leitlinien zu (...) eine gängige Therapiemassnahme, die in allen Stadien der P._____ und der Q._____, allein oder in Kombination mit anderen Verfahren, eingesetzt werden könne (vgl. ...) – davon ausgegangen werden, dass aus Gründen der Praktikabilität (insbesondere das An- und Ausziehen von Kompressionsstrümpfen sei aufwändig und je nach Gesundheitszustand nicht ohne Hilfe möglich) eher selten 3 Mal oder häufiger ein topisches C._____ -Präparat angewendet werde und im Durchschnitt eine Anwendung vor und nach der Kompressionstherapie (morgens und abends) erfolge. Aber auch bei Verzicht auf eine gleichzeitige Kompressionstherapie könne aus Gründen der Praktikabilität davon ausgegangen werden, dass die Beine nicht mehr als 3 Mal täglich mit topischen C._____ -Präparaten einmassiert würden.

Wenn die Beschwerdeführerin in der Bemessung der durchschnittlichen Applikationsfrequenz von F._____ und H._____ mit 2.5 Mal pro Tag eine Limitierung in der maximalen Applikationsfrequenz sehe, verkenne sie, dass unter der beigezogenen durchschnittlichen Applikationsfrequenz von 2.5 Mal die in der Fachinformation vorgesehene Applikationsfrequenz gewährleistet bleibe. Würde in einem konkreten Anwendungsfall ausnahmsweise eine Applikation von mehr als 3 Mal täglich stattfinden, würde dies die durchschnittliche Applikationsfrequenz nicht über die von der Vorinstanz beigezogenen 2.5 Mal ausweiten. Solche Ausreisser würden durch all jene Anwendungsfälle kompensiert, bei denen die Applikations-

frequenz unter 2.5 Mal pro Tag liege. Soweit die Beschwerdeführerin argumentiere, bei H._____ beziehe sich der Vermerk in der Fachinformation «bei Bedarf auch mehr» auf die Applikationsfrequenz, verkenne sie den klaren Wortlaut der Fachinformation. Der Vermerk beziehe sich auf die Länge des Gelstrangs und vermöge das Argument für eine durchschnittliche Applikationsfrequenz bei H._____ von bis zu 5 Mal nicht zu stützen. Vorliegend berücksichtige die Vorinstanz die Applikationsfrequenz gemäss Fachinformation. Von einem reinen Gewichtsvergleich könne demzufolge keine Rede sein. Der Sachverhalt sei rechtskonform abgeklärt und die Vorinstanz somit ihrer Untersuchungspflicht nachgekommen. Die angefochtene Verfügung liege auch im Rahmen ihres Ermessens.

5.3

5.3.1 Die Beschwerdeführerin brachte in ihrer Replik zur Rüge der Missachtung der Wirkstoffkonzentration ergänzend vor, aus der S2k-Leitlinie (...) ergebe sich klar, dass der passive Diffusionsprozess eines Arzneimittels von der Wirkstoffkonzentration abhängig sei. Die Vorinstanz könne sich nicht dahinter verschanzten, dass für genau die sich hier stellende Frage keine randomisierte kontrollierte klinische Vergleichsstudie vorliege. Dies halte vor dem Untersuchungsgrundsatz nicht stand. Sodann müsse klar gestellt werden, dass die Übersichtsarbeit von (...) – entgegen der Auffassung der Vorinstanz – an keiner Stelle erwähne, dass die erhöhte Wirkung höherer C._____ -Konzentrationen nicht in aussagekräftigen Studien nachgewiesen worden sei. Vielmehr werde in der für wissenschaftliche Arbeiten üblichen zurückhaltenden Form festgehalten, dass einige Beweise für die erhöhte Wirkung von höheren C._____ -Konzentrationen vorlägen («There is some evidence») und dies in kontrollierten klinischen Studien noch zu überprüfen sei. Die Publikation sage somit keineswegs, dass eine erhöhte Wirkung höherer C._____ -Konzentrationen nicht in aussagekräftigen Studien nachgewiesen worden sei, sondern dass es einige Evidenz gebe. Die als Beilagen 7 bis 11 zur Beschwerde eingereichten klinische Studien würden bestätigen, dass eine hohe C._____ -Konzentration auch zu einer höheren Wirksamkeit führe. Inwiefern die beiden von der Vorinstanz zitierten Leitlinien, von denen sich die eine auf die Diagnostik und Therapie von L._____, die andere allgemeiner auf die Behandlung von chronischen U._____ beziehe, von materieller Aussagekraft für die Beurteilung des Zusammenhanges zwischen der Konzentration und der Wirksamkeit eines Wirkstoffes seien, erschliesse sich der Beschwerdeführerin nicht.

Schliesslich seien die Kritiken, die die Vorinstanz in der Vernehmlassung an den eingereichten klinischen Studien anbringe, nicht stichhaltig. Die Übersichtsarbeit von (...) (BVGer-act. 1 Beilage 7) basiere, wie im Abstract ausgeführt, auf 20 Studien mit einem Total von 1055 Patienten. Im Abstract sei klar festgehalten: «In head-to-head studies comparing different topical C._____ formulations, all preparations appeared effective but B._____ was superior to a C._____ (...) cream (H._____) in patients with vascular disorders in terms of resolving spontaneous pain, induced pain, oedema and heaviness in the limb. Another study demonstrated the superiority of B._____ compared with a gel formulation containing C._____ 100 IU/g, (...) (R._____®), for symptom resolution.» Dass die eingeschlossenen Studien schon etwas älter seien, ändere nichts an den darin festgehaltenen Resultaten und an ihrer Aussagekraft. Die Aussage der Vorinstanz, wonach in der Übersichtsarbeit von (...) neben den im TQV berücksichtigten Wirkstoffen und Wirkstoffkonzentrationen zusätzliche Wirkstoffe und Wirkstoffkonzentrationen berücksichtigt worden seien, sei unzutreffend. Die Studien würden die Wirkstoffe C._____ und C._____ und somit die im TQV verglichenen Wirkstoffe diskutieren. Für die Frage der unterschiedlichen Wirksamkeit von C._____ -Topika mit verschiedenen hohen C._____ -Konzentrationen könne des Weiteren auch nicht entscheidend sein, dass in den verschiedenen Studien unterschiedliche Krankheitsbilder untersucht worden seien. Wesentlich sei das Verhältnis Wirkstoffkonzentration zu Wirksamkeit. In dieser Hinsicht halte (...) (BVGer-act. 1 Beilage 10), welche das höher konzentrierte B._____ mit dem niedriger konzentrierten R._____ vergleiche, zusammenfassend fest (...). Unzutreffend sei auch die Aussage des BAG, wonach mit Ausnahme der Studie von (...) (BVGer-act. 1 Beilage 9) Komparatoren berücksichtigt worden seien, die für den TQV irrelevant seien. Wie bereits oben ausgeführt, seien in den zitierten Studien die gleichen Wirkstoffe und Wirkstoffkonzentrationen untersucht worden wie im TQV. Die kritisierenden Ausführungen der Vorinstanz über die Limitationen der vorgelegten Studien seien des Weiteren praxisfremd und gesucht. Die erwähnten Limitationen seien nicht erstaunlich, wenn man die breitgefächerte Indikation von B._____ gemäss Fachinformation in Betracht ziehe. Für die Durchführung von klinischen Studien komme erschwerend hinzu, dass bei den gemäss Indikation betroffenen Krankheitsbildern kaum objektivierbare und systematisierbare Beurteilungskriterien definiert werden könnten. Randomisierte kontrollierte Doppelblindstudien seien in dieser Indikation nicht zu erwarten, und es bestünde auch eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit, dass diese bewilligt würden. Die Vorinstanz vermöge die Behauptung, dass

die Unterschiede in der Wirkstoffkonzentration keine unterschiedliche Wirkung zeigen würden, weder mit Lehrmeinungen, Studienresultaten oder anderen Beweisen zu belegen, und stelle sich damit in Widerspruch zum pharmakologisch anerkannten Grundsatz, wonach eine höhere Konzentration eines Wirkstoffes im Rahmen der verträglichen maximalen Dosen zunächst einen stärkeren Effekt bewirke, bis die maximale Wirkung erreicht sei.

5.3.2 Bezüglich der Rüge der nicht sachgerechten Festlegung der Applikationsfrequenzen bringt die Beschwerdeführerin ergänzend vor, auch die in der Vernehmlassung neu vorgebrachte Argumentation der Vorinstanz, wonach bei L. _____ vernünftigerweise kaum von mehr als 3 Applikationen pro Tag auszugehen sei, sei nicht nachvollziehbar und könne auch nicht zureichend belegt werden. Es gehe hier nicht darum, was die Vorinstanz als «wahrscheinlich» oder «vernünftig» erachte, sondern welche Applikationsfrequenzen in den Fachinformationen festgehalten seien. Im Übrigen erscheine die Handhabung von Kompressionsstrümpfen nicht derart kompliziert, dass die Beine aus Gründen der Praktikabilität nicht mehr als 3 Mal täglich mit den C. _____-Präparaten behandelt werden könnten. Es sei unerheblich, ob sich die in der Fachinformation von H. _____ enthaltene Aussage «bei Bedarf auch mehr» auf die Gelstranglänge oder die Applikationsfrequenz beziehe, denn in der Fachinformation von H. _____ werde von «mehrmals täglich» und somit von einer unbeschränkten Applikationsfrequenz gesprochen. Auch bei Vergrößerung der Gelstranglänge würden sich die Tagestherapiekosten von H. _____ im Vergleich zu B. _____ erhöhen. Es sei daran festzuhalten, dass die von der Vorinstanz bezüglich der Applikationsfrequenz vorgebrachten Argumente nicht zu überzeugen vermöchten, zumal sie nicht den Formulierungen in den Fachinformationen entsprächen.

6.

Das BAG hat im Rahmen des TQV B. _____ mit den Arzneimitteln F. _____ und H. _____ verglichen. Nachdem es im vorinstanzlichen Verfahren betreffend die Durchführung des TQV zunächst einen Vergleich auf der Basis der Kosten pro UI/g des relevanten Wirkstoffs (vgl. Bst. B.c hiervor) und dann einen Vergleich auf der Basis der Kosten pro Gramm Gel (vgl. Bst. B.e hiervor) resp. auf der Basis der Kosten pro Menge Gel (Gewichtsangaben der Zulassungsinhaberinnen für den gemäss Dosierungsvorschriften aufzutragenden Gelstrang) pro Tag (vgl. Bst. B.g) vorschlug, hat es den TQV letztlich in Anwendung der FTU-Methode (pro Applikation

2 g Topikum multipliziert mit der Anwendungsfrequenz pro Tag nach Masgabe der Fachinformation) durchgeführt. Auch wenn die Beschwerdeführerin die FTU-Methode grundsätzlich für sachgerecht erachtet (vgl. E. 5.1), ist sie insofern nicht mit diesem Vorgehen einverstanden, als sie beanstandet, dass damit den unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen der Vergleichsarzneimittel nicht Rechnung getragen werde (vgl. E. 5.1.1 hier- vor); zudem verlangt sie den Ausschluss von H. _____ aus dem TQV, wenn sich herausstellen sollte, dass dessen Wirkstoffeinheiten nicht mit den Wirkstoffeinheiten der anderen Vergleichsarzneimittel vergleichbar seien (vgl. E. 5.1.1 hier- vor). Abgesehen davon seien die Tagestherapiekosten in- folge nicht sachgerechter Annahmen bezüglich der Applikationsfrequenz von der Vorinstanz willkürlich festgelegt worden (vgl. E. 5.1.2 hier- vor). Nach einer kurzen Übersicht über die von der Rechtsprechung zum TQV entwickelten Grundsätze (vgl. nachfolgend E. 7), ist in Erwägung 8 den im vorliegenden Fall soeben dargelegten strittigen Fragen nachzugehen.

7.

7.1 Im Rahmen des TQV ist die Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels ge- mäss Art. 65b Abs. 2 Bst. b KVV aufgrund des «Vergleichs mit anderen Arzneimitteln» zu beurteilen. In Art. 65b Abs. 4^{bis} KVV wird der Kreis der für den TQV heranzuziehenden Arzneimittel auf solche «die zur Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden» festgelegt. Bei der Beurteilung der Vergleichbarkeit der Präparate im Sinne von Art. 65b KVV ist grundsätzlich auf den Wortlaut der heilmittelrechtlichen Zulassung resp. der entspre- chenden Fachinformation abzustellen, zumal ein Arzneimittel nur in den Grenzen der von Swissmedic zugelassenen Indikationen und Anwen- dungsvorschriften in die Spezialitätenliste aufgenommen werden darf (vgl. E. 4.4.3 hier- vor).

7.2 Nach der Rechtsprechung wird der in der SL festgelegte Höchstpreis nicht mit direktem Bezug zum medizinischen Nutzen des Arzneimittels fest- gelegt. Mittels des TQV findet indes eine indirekte Kosten-Nutzen-Analyse statt. Dabei wird die Wirksamkeit des Arzneimittels einer vergleichenden Wertung mehrerer zum gleichen Behandlungszweck zur Verfügung ste- hender Heilmittel unterzogen und in Zusammenhang gesetzt mit den Kos- ten pro Tag oder Kur im Verhältnis zu den Kosten der anderen Arzneimittel gleicher Indikation oder ähnlicher Wirkungsweise (vgl. Urteil des BGer 9C_117/2021 vom 2. November 2021 E. 4.1 mit Hinweis auf BGE 142 V 26 E. 5.3 und BGE 147 V 194 E. 5.3.2). Lässt ein Arzneimittel, durch wis- senschaftliche Studien nachgewiesen, den Heilerfolg in kürzerer Zeit, mit

weniger Nebenwirkungen und geringerer Rückfallrate erwarten als ein anderes Arzneimittel gleicher Indikation oder ähnlicher Wirkungsweise, ist dem beim Preisvergleich, allenfalls unter dem Gesichtspunkt der Kosten der Anwendung, Rechnung zu tragen (BGE 147 V 194 E. 5.5; Urteil des BGer 9C_8/2021 vom 8. Februar 2022 E. 5.3 mit Hinweis auf BGE 137 V 295 E. 6.3.2; 127 V 275 E. 2b mit Hinweis auf BGE 109 V 191 E. 5a). Die vergleichende Wertung hat zwischen Arzneimitteln zu erfolgen, welche sich mit Bezug auf die Indikation oder die Wirkungsweise nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Nicht massgebend sind in diesem Zusammenhang Art und Menge des Wirkstoffes der zu vergleichenden Präparate. Auch kann sich unter Umständen der Preisvergleich auf ein einziges (Konkurrenz-)Präparat beschränken (Urteil des BGer 9C_190/2020 vom 13. November 2020 E. 3.2.2 mit Hinweis auf BGE 137 V 295 E. 6.3.2).

7.3 Der Vorinstanz steht bei der Auswahl der Vergleichspräparate ein weiterer Ermessensspielraum zu (vgl. E. 3.3 hiervor). Es steht namentlich in ihrem Ermessen, im jeweiligen Einzelfall darüber zu befinden, welche und damit auch wie viele der in Frage kommenden (d.h. vergleichbaren) Arzneimittel dem TQV effektiv zugrunde zu legen sind, damit dem Ziel des Gesetzes – eine qualitativ hochstehende gesundheitliche Versorgung mit möglichst geringen Kosten – nachgelebt wird (Urteil des BGer 9C_401/2020 vom 5. März 2021 E. 2.5 mit Hinweis auf BGE 143 V 369 E. 5.3.3). Die Frage der Wirtschaftlichkeit beantwortet sich nicht nach Massgabe eines «Durchschnittspreises» sämtlicher zum gleichen Behandlungszweck zur Verfügung stehenden Arzneimittel. Den Bestrebungen des Gesetzgebers zur Kosteneindämmung im Gesundheitswesen entsprechend ist vielmehr zu prüfen, ob (gleich wirksame und zweckmässige) Arzneimittel zur Verfügung stehen, welche kostengünstiger als das zu überprüfende Arzneimittel sind (BGE 143 V 369 E. 5.4.3). Zu prüfen bleibt in jedem Einzelfall, ob die Vorinstanz bei der Auswahl der Vergleichspräparate ihr weites Ermessen sachgerecht ausgeübt hat (Urteil des BGer 9C_190/2020 vom 13. November 2020 E. 3.2.2).

8.

Vor dem Hintergrund der Vorbringen der Parteien (vgl. E. 5.1 ff. hiervor) ist nachfolgend vorab zu prüfen, inwiefern die von der Vorinstanz ausgewählten Präparate, mit Blick auf die Fachinformation der vorliegend interessierenden Arzneimittel (vgl. E. 8.1.1 nachfolgend), als Vergleichsarzneimittel für den TQV herangezogen werden können (vgl. E. 8.2 nachfolgend). Danach ist zu prüfen, inwiefern die Wirkstoffkonzentration dieser Vergleichsarzneimittel im TQV zu berücksichtigen ist (vgl. E. 8.3 nachfolgend), bevor

abschliessend zu klären ist, ob das BAG im Rahmen des vorliegenden TQV die Dosierung der Arzneimittel (d.h. die Applikationsfrequenz) bei der Berechnung der Tagestherapiekosten tatsächlich, wie von der Beschwerdeführerin behauptet, willkürlich festgelegt hat (vgl. E. 8.4 nachfolgend).

8.1 Den Fachinformationen zu den zur Diskussion stehenden Arzneimittel ist folgendes zu entnehmen:

8.1.1 B. _____ enthält den Wirkstoff C. _____ und ist als Tube zu 50 g und 100 g erhältlich. 1 g Gel enthält 1000 Internationale Einheiten (I.U.) C. _____. Laut Fachinformation ist es für folgende Indikationen zugelassen:

- (...).
- (...).
- (...).

Die Dosierungsempfehlung für B. _____ lautet wie folgt: «Täglich 1-3 Mal 3-10 cm Gel auf die betreffende Hautpartie auftragen und leicht einreiben. Bei den Beinen Massagerichtung von unten nach oben. Bei R. _____ nicht einreiben, sondern messerrückendick auftragen und Verband anlegen. Nur auf intakter Haut, nicht auf Schleimhäuten anwenden.» Zum Risiko einer Überdosierung ist festgehalten, dass bisher keine Überdosierungsphänomene beschrieben worden und solche bei vorschriftsmässiger Anwendung des Präparates auch nicht zu erwarten seien (vgl. zum Ganzen (...), abgerufen am 6. April 2022).

8.1.2 Das von der Vorinstanz in den TQV miteinbezogene Arzneimittel H. _____ enthält den Wirkstoff (...) (C. _____ [...]) und ist als Packung zu 40 g und 100 g Gel erhältlich. 1 g Gel enthält 3 mg (...) entsprechend 250 U. (Einheiten bestimmt über die aktivierte partielle Thromboplastinzeit). Laut Fachinformation ist es für folgende Indikationen zugelassen:

- (...),
- (...),
- (...),
- (...).

Auf ärztliche Verschreibung kann H. _____ auch angewendet werden bei (...). Die Dosierungsempfehlung für H. _____ lautet wie folgt: «Mehrere Male täglich einen Gelstrang von 3-5 cm (bei Bedarf auch mehr) auftragen. Wie bei allen alkoholhaltigen Gelen sollte auch über H. _____ kein Verband

angelegt werden. Bei den Tuben zu 100 g ist nur etwa ein Drittel der angegebenen Länge des Cremen- bzw. Gelstranges (d.h. nur 1-2 cm wegen des grösseren Durchmessers der Tubenöffnung) anzuwenden.» Zum Risiko einer Überdosierung ist festgehalten, dass eine akute oder chronische Überdosierung bei bestimmungsgemäsem Gebrauch nicht zu erwarten sei (vgl. zum Ganzen [...]).

8.1.3 F._____ enthält den Wirkstoff C._____ und ist als Gel zu 50 g und 100 g erhältlich. 1 g Gel enthält 400 I.U. C._____. Laut Fachinformation ist es für folgende Indikationen zugelassen:

- (...),
- (...),
- (...),
- (...).

Auf ärztliche Verschreibung kann F._____ auch bei (...) angewendet werden. Die Dosierungsempfehlung für F._____ lautet wie folgt: «F._____ wird mehrmals täglich in dünner Schicht auf die erkrankten Stellen sowie die umgebenden Hautpartien aufgetragen und ohne Druck verteilt. Bei den Beinen Massagerichtung von unten nach oben. Bei R._____ nicht einreiben, sondern messerrückendick auftragen und Verband anlegen. Zum Risiko einer Überdosierung ist festgehalten, dass bislang von keinen Fällen von Überdosierung berichtet worden sei (vgl. zum Ganzen: [...]).

8.2 Gestützt auf diese Fachinformationen ist im Folgenden vorab zu prüfen, ob die von der Vorinstanz ausgewählten Präparate als Vergleichs Arzneimittel für den vorliegenden TQV herangezogen werden können.

8.2.1 Gemäss Fachinformation sind sowohl B._____ als auch die von der Vorinstanz im TQV berücksichtigten Vergleichs Arzneimittel H._____ und F._____ zur Behandlung von Beschwerden im Zusammenhang mit L._____ indiziert und können folglich zur Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden. Dabei verlangt die bundesgerichtliche Rechtsprechung bei mehreren Indikationen, dass das Arzneimittel lediglich, aber zumindest in Bezug auf die Hauptindikation einen vergleichbaren Charakter aufweist (vgl. Urteil des BGer 9C_8/2021 E. 6.2.2 m.w.H.). Die Vorinstanz und die Beschwerdeführerin erachten die Behandlung von Beschwerden im Zusammenhang mit L._____ übereinstimmend als Hauptindikation

(vgl. act. 1, 1. Rückmeldung und BVGer-act. 1 S. 5). Damit stellen die Präparate generell Therapiealternativen dar und können im Rahmen des TQV grundsätzlich als Vergleichs Arzneimittel herangezogen werden.

8.2.2 Bezüglich der Rüge der Beschwerdeführerin, H._____ sei vom TQV auszuschliessen, sofern weitere Abklärungen betreffend die Frage der Vergleichbarkeit der in den Fachinformationen referenzierten Wirkstoffeinheiten (U [Units] vs. UI [Internationale Einheiten]) nicht zielführend seien und sich ein Vergleich gestützt auf die Wirkstoffkonzentration damit als unmöglich erweise, ist darauf hinzuweisen, dass einem klinischen Vorteil resp. Nachteil erst im nächsten Schritt im Rahmen des Wirksamkeitsvergleichs bei der Preisgestaltung (vgl. nachfolgend E. 8.3) Rechnung zu tragen ist (vgl. vorstehende E. 7.2) und die Frage eines allfälligen Ausschlusses von H._____ aus dem TQV folglich erst dort beantwortet werden kann (vgl. nachfolgend E. 8.3.5, 2. Absatz).

8.3

8.3.1 Laut Art. 65b Abs. 4^{bis} KVV werden beim TQV die Kosten des Arzneimittels pro Tag oder pro Kur im Verhältnis zu den Kosten von Arzneimitteln überprüft, die zur Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden (vgl. E. 4.4.4 hiervor). Damit Arzneimittel verglichen werden können, ist vorausgesetzt, dass die zu berücksichtigenden Dosierungen nach denselben Bedingungen berechnet werden (vgl. Urteil des BVGer C-6115/2018 vom 7. Mai 2020 E. 8.9.5).

8.3.2 Das BAG hat bei Pharmaverbänden Vorschläge für die Berechnung des TQV eingeholt. Es prüfte anschliessend die verschiedenen Varianten. Dabei hat es u.a. ein Vergleich auf Basis von Wirkstoffmengen verworfen und sich für die Variante der FTU entschieden (vgl. Bst. B.i hiervor).

Die Beschwerdeführerin erachtet die Anwendung der FTU-Methode nicht grundsätzlich als falsch (vgl. E. 5.1), bringt jedoch vor, das BAG habe die Tagestherapiekosten für den TQV von B._____ in Missachtung der unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen der zu vergleichenden Arzneimittel bestimmt. Dabei beruft sie sich auf diverse Studien (vgl. E. 5.1.1).

Es ist mithin zu prüfen, inwiefern das BAG die Wirkstoffkonzentration der Vergleichs Arzneimittel im TQV hätte berücksichtigen resp. den TQV – wie vom BAG im vorinstanzlichen Verfahren anfänglich selbst vorgeschlagen (vgl. Bst. B.c hiervor) – auf der Basis der Wirkstoffmengen statt auf der Basis der FTU-Methode hätte durchführen müssen.

8.3.3 Lässt ein Arzneimittel, durch wissenschaftliche Studien nachgewiesen, den Heilerfolg in kürzerer Zeit, mit weniger Nebenwirkungen und geringerer Rückfallrate erwarten als ein anderes Arzneimittel gleicher Indikation oder ähnlicher Wirkungsweise, ist dem – wie bereits erwähnt – beim Preisvergleich, allenfalls unter dem Gesichtspunkt der Kosten der Anwendung, Rechnung zu tragen (vgl. E. 7.2 hiervor). Unter «wissenschaftlichen Studien» sind in der Regel in wissenschaftlichen Fachzeitschriften publizierte Doppelblindstudien zu verstehen (Urteil des BGer 9C_563/2020 vom 7. Juni 2021 E. 7.1). Entsprechende Studien müssen von der Anlage, der Aktualität, dem Beobachtungszeitraum, der Anzahl und Auswahl der Probanden sowie der Art der Durchführung und Auswertung her wissenschaftlichen Standards genügen und entsprechend gesicherte Aussagen zur Wirksamkeit erlauben. So wurde höchstrichterlich etwa die Auffassung eines Experten bestätigt, wonach Fallzahlen von je nur hundert Patienten in Untergruppen einer Doppelblindstudie zu klein seien, um statistisch genügend abgesicherte Angaben liefern zu können (vgl. Urteil 9C_563/2020 E. 7.2.1 m.w.H.; GEBHARD EUGSTER, Krankenversicherung, in: Schweizerisches Bundesverwaltungsrecht [SBVR], Bd. XIV, Soziale Sicherheit, 3. Aufl. 2016, S. 624 Rz. 707).

8.3.4 Nachfolgend ist zu prüfen, ob die vorliegend aktenkundigen Studien und Leitlinien eine erhöhte Wirksamkeit von topischen Präparaten mit höherer C._____ -Konzentration gegenüber den vorliegenden Referenzpräparaten oder mit diesen vergleichbaren Arzneimitteln rechtsgenügend nachzuweisen vermögen.

8.3.4.1 Bei der Studie (... vgl. BVGer-act. 1 Beilage 7) handelt es sich um einen umfassenden Überblick über 20 Studien mit einem Total von 1055 Patienten betreffend die Frage der Wirksamkeit und Sicherheit topisch applizierter C._____ für die Behandlung von Gefässerkrankungen (vgl. Studie S. 603); zu den untersuchten Studien zählen im Wesentlichen die nachfolgend nochmals im einzelnen berücksichtigten Studien von (... vgl. Studie S. 613 Fn. 15; nachfolgend E. 8.3.4.2), (... vgl. Studie S. 614 Fn. 20; nachfolgend E. 8.3.4.3), (... vgl. Studie S. 614 Fn. 21; nachfolgend E. 8.3.4.4) und (... vgl. Studie S. 614 Fn. 22; nachfolgend E. 8.3.4.5; vgl. Studie S. 613 f.). Es wurde festgehalten, dass in der Studie von (... vgl. nachfolgend E. 8.3.4.3) der Schluss gezogen worden sei, dass C._____ Gel 1000 I.U./g (entspricht B._____ ; vgl. S. 609 Tabelle 2) eine höhere Wirkung erzielt habe als eine C._____ (...) Creme (H._____). Allerdings sei keine statistische Analyse durchgeführt worden (vgl. Studie S. 603 und S. 609). Des Weiteren wurde ausgeführt, die Studie

von (... nachfolgend E. 8.3.4.4) sei zum Schluss gekommen, dass die Anwendung von C._____ Gel 1000 I.U./g wirksamer sei als jene von C._____ Gel mit einem Wirkstoffgehalt von 100 I.U./g (...). Auch die Studie von (... vgl. nachfolgend E. 8.3.4.5) habe ergeben, dass die Anwendung von C._____ Gel 1000 I.U./g die Symptome bei einem grösseren Anteil der Probanden verbessert habe als die Anwendung eines C._____ Gels mit 100 I.U./g (vgl. Studie S. 609).

Gestützt auf die beigezogenen wissenschaftlichen Untersuchungen kamen (...) zum Schluss, dass es einige Hinweise («some evidence») für eine erhöhte Wirkung von C._____ Gel 1000 I.U./g gegenüber anderen topischen C._____ -Präparaten gebe (was möglicherweise auf die höhere C._____ -Konzentration in C._____ Gel 1000 I.U./g zurückzuführen sei), dies in kontrollierten klinischen Studien jedoch noch zu überprüfen wäre (vgl. Studie S. 604 und S. 613). In der Studie wird darauf hingewiesen, dass diese Schlussfolgerung auf vielen Studien basieren würde, die mehr als zwei Jahrzehnte zurücklägen und nur eine kleine Anzahl Patienten aufweisen würden (vgl. Studie S. 613). Dies gilt insbesondere für die Studien von (... vgl. Studie S. 609 und S. 614 sowie nachfolgend E. 8.3.4.3), (... vgl. Studie S. 609 und S. 614 sowie nachfolgend E. 8.3.4.4) und (... vgl. Studie S. 609 und S. 614 sowie nachfolgend E. 8.3.4.5). Des Weiteren relativieren die Autoren ihre Schlussfolgerungen dahingehend, dass das Randomisierungsverfahren in den Kopf-an-Kopf-Studien zwischen C._____ -Präparaten nicht nachvollziehbar gewesen sei und bei einigen Artikeln nicht klar sei, ob es sich dabei um «peer-reviewed» publizierte Studien handle. Die «Peer Review» ist jedoch ein wichtiges Qualitätsinstrument wissenschaftlicher Publikationen (vgl. < https://www.siwf.ch/files/pdf20/ausl_peer_review_d.pdf >, abgerufen am 8. April 2022). Wie die Vorinstanz ferner korrekt festgestellt hat, enthalten einige C._____ -Präparate gemäss Studie weitere zusätzliche Wirkstoffe und Wirkstoffkonzentrationen, welche im TQV nicht berücksichtigten wurden (BVGer-act. 12, Rz. 14; vgl. Studie S. 604, Tabelle). Diesbezüglich wurde in der Studie ausgeführt, es sei bei einem Vergleich von C._____ -Präparaten wichtig, die weiteren Wirkstoffe zu berücksichtigen, und es wurde auf ein Beispiel hingewiesen (vgl. Studie S. 613). Zudem bezog sich die Studie auch auf eine Publikation, in welcher es um ein anderes Krankheitsbild ging (vgl. nachstehend E. 8.3.4.2 [vgl. Studie S. 613 Fn. 15]). Die Übersichtsstudie von (...) belegt somit keine überlegene Wirksamkeit von B._____ im Vergleich zu C._____ -Präparaten mit niedrigerer Wirkstoffkonzentration.

8.3.4.2 In der Studie (... vgl. BVGer-act. 1 Beilage 8) – welche Teil der vorangehend dargelegten Übersichtsstudie von (... vgl. BVGer-act. 1 Beilage 7 Fn. 15; E. 8.3.4.1 hiervor) – wurde ein dem topischen Arzneimittel B._____ entsprechendes Präparat mit einer C._____ -Konzentration von 1000 Einheiten pro Gramm untersucht. Wie die Vorinstanz korrekt festgestellt hat, geht es in dieser Studie allerdings um die Behandlung von infusionsbedingten oberflächlichen R._____ und nicht um Beschwerden im Zusammenhang mit L._____, der Hauptindikation der vorliegenden Vergleichsarzneimittel, weshalb sie vorliegend – entgegen der Auffassung der Vorinstanz – nicht beigezogen werden kann. Ohnehin könnte aber auch diese Studie keine überlegene Wirksamkeit von B._____ im Vergleich zu C._____ -Präparaten mit niedrigerer Wirkstoffkonzentration belegen, da darin ein Präparat mit einer C._____ -Konzentration von 1000 I.U./g mit Placebo und nicht mit weniger konzentrierten C._____ -Präparaten verglichen wurde (vgl. Studie S. 918; vgl. ferner BVGer-act. 7, Studie S. 606).

8.3.4.3 In der Studie (... von 1985 (BVGer-act. 1 Beilage 9 und Beilage 8 Fn. 4) – welche ebenfalls Teil der vorangehend dargelegten Übersichtsstudie von (...) war (vgl. BVGer-act. 1 Beilage 7 Fn. 20; E. 8.3.4.1 hiervor) – schneidet B._____ gegenüber H._____ bezüglich Wirksamkeit zwar besser ab («miglioramento [...] sensibilmente maggiore», vgl. Studie S. 525). Eine Randomisierung und Verblindung der Studie ist jedoch nicht erwiesen. Wie bereits von (...) bemängelt, liegt die Studie zudem mehrere Jahrzehnte zurück und es nahmen daran lediglich 44 Patienten teil (vgl. Studie S. 524 sowie E. 8.3.4.1 hiervor). Demnach ist ihre Aussagekraft eingeschränkt, weshalb sie keinen ausreichenden Beleg für eine überlegene Wirksamkeit von B._____ im Vergleich zu H._____ zu liefern vermag.

8.3.4.4 Die Studie (...) datiert von 1987 (BVGer-act. 1 Beilage 10 und Beilage 8 Fn. 6) und war ebenfalls Teil der zuvor abgehandelten Übersichtsstudie von (... vgl. BVGer-act. 1 Beilage 7 Fn. 21; E. 8.3.4.1 hiervor). In dieser Studie wurde B._____ mit Essaven Gel verglichen, wobei B._____ zu besseren Resultaten geführt habe (vgl. Studie S. 198). R._____ wurde vorliegend jedoch nicht in den TQV einbezogen und enthält zusätzlich den Wirkstoff S._____, welcher bei den im TQV berücksichtigten Vergleichsarzneimitteln nicht enthalten ist. Zusätzlich waren lediglich 30 Patienten Teil der bereits mehrere Jahrzehnte zurückliegenden Studie (vgl. Studie S. 196 sowie E. 8.3.4.1 hiervor) und eine Randomisierung und Verblindung der Studie hat nicht stattgefunden. Auch diese Studie liefert mangels Aussagekraft folglich keinen ausreichenden Beleg für eine

signifikant erhöhte Wirksamkeit von C._____ -Präparaten mit höherer Wirkstoffkonzentration.

8.3.4.5 In der Studie (... BVGer-act. 1 Beilage 11) – welche in der Übersichtsstudie von VECCHIO ET AL. auch reflektiert wurde (vgl. BVGer-act. 1 Beilage 7 Fn. 22; E. 8.3.4.1 hiervor) – wurde ebenfalls ein Gel mit hoher C._____ -Konzentration (100'000 I.U.) mit einem Gel mit tieferer C._____ -Konzentration (10'000 I.U.), das zusätzlich S._____, T._____ und weitere Wirkstoffe enthält, verglichen. Wie bereits erwähnt ist der Wirkstoff S._____ nicht in den im TQV zu vergleichenden Arzneimitteln enthalten. Zudem waren lediglich 40 Patienten Teil der Studie und die Studie datiert von 1985. Wie die Vorinstanz korrekt festgestellt hat, fielen 32 der Patienten nicht unter die Hauptindikation (Behandlung von Beschwerden im Zusammenhang mit L. _____), sondern wurden wegen oberflächlichen R._____ behandelt (vgl. Studie S. 1). Ferner ist eine Randomisierung und Verblindung der Studie nicht erwiesen. Auch gestützt auf diese Studie lässt sich demnach nicht der Schluss einer signifikant höheren Wirksamkeit von C._____ -Präparaten mit höherer Wirkstoffkonzentration ziehen.

8.3.4.6 Wie die Vorinstanz zurecht vorbrachte, enthalten die S2k-Leitlinie (... vgl. hiervor E. 5.2.1) verschiedene therapeutische Interventionen bei Varikose, u.a. sind auch medikamentöse Massnahmen aufgeführt. Eine Therapie mit topischen C._____ -Präparaten findet allerdings keine Erwähnung und eine Priorisierung von bestimmten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkonzentrationen ist nicht ersichtlich.

8.3.4.7 Die Publikation (... vgl. E. 5.1.1 hiervor; BVGer-act. 1 Beilage 12) und die S2k-Leitlinie (... vgl. Bst. B.j hiervor; BVGer-act. 16 Beilage 13) beziehen sich in erster Linie auf Topika als Mittel zur Behandlung U._____ (vgl. Publikation S. 1062 und S. 1069; S2k-Leitlinie (...) S. 5 und S. 6), weshalb sie von vorneherein als Beleg für die Wirksamkeit von Topika zur Behandlung der Hauptindikation der vorliegenden Vergleichs-arzneimittel (Beschwerden im Zusammenhang mit L. _____) ausser Betracht fallen. Zu den grundlegenden Wirkmechanismen von Topika kann der Publikation entnommen werden, dass bei topischen (dermatologischen) Fertigarzneimitteln in der Regel nur eine Wirkstoffkonzentration zur Verfügung stehe, und eine variable Dosierung vor allem durch die Adaption der aufgetragenen Menge bzw. der Applikationsfrequenz erreicht werden könne (vgl. Publikation S. 1069). Aus der genannten S2k-Leitlinie geht ferner hervor, dass der passive Diffusionsprozess eines Arzneimittels unter

anderem von der Wirkstoffkonzentration abhängig sei (S2k-Leitlinie ... S. 7). Daraus ohne Weiteres eine erhöhte Wirksamkeit bei höherer Dosierung des Wirkstoffs in C._____-Präparaten herzuleiten, greift jedoch zu kurz. So lässt sich der Publikation im Übrigen auch entnehmen, dass der therapeutische Effekt von Topika unter anderem vom angewendeten Wirkstoff abhängt (vgl. Publikation S. 1063), und in der S2k-Leitlinie ... ist festgehalten, dass die physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs für die Pharmakokinetik von Topika relevant sind. Eine überlegene Wirksamkeit von B._____ gegenüber H._____ und F._____ lässt sich mit der Publikation von (...) und der S2k-Leitlinie (...) nach dem Gesagten nicht belegen.

8.3.5 Aus dem Dargelegten ergibt sich, dass die vorliegend aktenkundigen Studien und Leitlinien den rechtsgenügenden Nachweis einer erhöhten Wirksamkeit von topischen Präparaten mit höherer C._____-Konzentration nicht zu erbringen vermögen, weshalb das Bundesverwaltungsgericht mit der Vorinstanz einig geht, dass eine überlegene Wirksamkeit von B._____ im Vergleich zu H._____ und C._____-Präparaten mit geringerer Wirkstoffkonzentration wie H._____ vorliegend weder anhand von Studien noch von den oben erwähnten Leitlinien belegt ist. Weitere Studien, aus denen sich ein Vorteil hinsichtlich Wirksamkeit von Präparaten mit höherer C._____-Konzentration gegenüber H._____ und C._____-Präparaten mit geringerer Wirkstoffkonzentration wie F._____ ergeben würde, wurden von der Beschwerdeführerin nicht vorgelegt. Im Übrigen ist auf den Grundsatz der materiellen Beweislastverteilung gemäss Art. 8 ZGB zu verweisen. Hiernach obläge es der Beschwerdeführerin, entsprechende ihren Standpunkt untermauernde Studien zu beschaffen und dem Bundesverwaltungsgericht vorzulegen, zumal auch die Beschwerdeführerin die Folgen einer sich allfälligen Beweislosigkeit zu tragen hätte (vgl. z.B. Urteile des BVerfG C-6511/2012 vom 13. Mai 2016 E. 6.2 und C-5883/2019 vom 12. Januar 2021 E. 7.7).

Mangels Beleg der überlegenen Wirksamkeit von C._____-Präparaten mit höherer Wirkstoffkonzentration gegenüber den Referenzarzneimitteln bei der Behandlung von Beschwerden im Zusammenhang mit L._____ hat das BAG den TQV zur Recht nicht gestützt auf die Kosten pro UI/g des relevanten Wirkstoffs durchgeführt. Weitere Abklärungen betreffend die Frage, inwiefern sich die in der Fachinformation referenzierte Wirkstoffeinheit von C._____ im Vergleichsarzneimittel H._____ von der in der Fachinformation von B._____ und F._____ referenzierten Wirkstoffeinheit unterscheidet, erübrigen sich damit ebenfalls und ein Ausschluss von

H. _____ aus dem TQV ist vor dem Hintergrund des Gesagten nicht gerechtfertigt.

8.4 Nachdem nicht von einer überlegenen Wirksamkeit von B. _____ gegenüber den vorliegenden Referenzarzneimitteln auszugehen ist (vgl. E. 8.3 hiervor), ist im Folgenden zu prüfen, ob das BAG den TQV mittels FTU-Methode korrekt durchgeführt hat.

8.4.1 Es sei daran erinnert, dass gemäss Art. 65b Abs. 4^{bis} KVV beim TQV die Kosten des Arzneimittels pro Tag oder pro Kur im Verhältnis zu den Kosten von Arzneimitteln überprüft werden, die zur Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden. Wird auf die Kosten pro Tag abgestellt, hat der TQV anhand der durchschnittlichen Tagestherapiekosten der mittleren Erhaltungsdosen der zu vergleichenden Medikamente zu erfolgen (Urteil des BGer 9C_612/2020 vom 22. September 2021, publiziert in BGE 147 V 470 E. 4.1). Arzneimittel können jedoch nur dann verglichen werden, wenn die zu berücksichtigenden Erhaltungsdosen nach denselben Bedingungen berechnet werden (vgl. E. 8.3.1 hervor); dabei hat sich die Vorinstanz an den Wortlaut der Fachinformation zu halten (vgl. E. 4.4.3 hiervor).

Sofern sich den Fachinformationen genaue Dosierungsvorschriften entnehmen lassen, anhand derer sich die durchschnittlichen Tagestherapiekosten berechnen lassen, ist folglich auf diese abzustellen. Hinsichtlich derjenigen Arzneimittel, für welche in den Fachinformationen keine genauen Dosierungsvorschriften vorhanden sind, kann die Bestimmung der Tagesdosis in der Regel lediglich approximativ erfolgen. Allerdings hat die Bestimmung der Tagesdosen im Rahmen der Untersuchungspflicht auf sachgerechte und nachvollziehbare Weise zu erfolgen (BGE 147 V 470 E. 4.2.3 m.H.; Urteile BVGer C-6116/2018 vom 22. September 2021 E. 7.3.1.2 m.H., C-6083/2018 vom 9. Juli 2020 E. 7.3.2 und C-595/2015 vom 19. Juni 2018 E. 8.4). Ist eine Dosisspanne angegeben, ist deren Mittelwert heranzuziehen. Die Dosisspanne bildet jedoch dann keine hinreichende Grundlage, wenn beispielsweise direkte Vergleichsstudien vorliegen, die sachdienliche Informationen zur empfohlenen oder üblichen Erhaltungsdosis beinhalten; diesfalls ist darauf abzustellen. Ergeben sich aus der Fachinformation keinerlei Auskünfte zur durchschnittlichen Erhaltungsdosis – auch in Form von Dosisspannen –, können Äquivalenzdosen aus Leitlinien, klinischen Studien, ausländischen Zulassungsunterlagen etc. beigezogen werden (vgl. dazu auch Rundschreiben des BAG betreffend «Umsetzung der Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle drei Jahre im Jahr 2020» vom 2. Dezember 2019).

Der Fachinformation lassen sich bezüglich B._____ genaue Dosierungsvorschriften entnehmen. So sollen täglich 1-3 Mal 3-10 cm Gel aufgetragen werden (vgl. E. 8.1.1 hiervor). Bei den zwei Vergleichsarzneimitteln ist die Anwendungshäufigkeit in der Fachinformation demgegenüber nicht genau angegeben. Von H._____ soll mehrmals täglich ein Gelstrang von 3-5 cm (bei Bedarf auch mehr) auftragen werden. Bei der Tube zu 100 g sei wegen der grösseren Tubenöffnung nur etwa ein Drittel der angegebenen Länge des Gelstranges (d.h. 1-2 cm) anzuwenden (vgl. E. 8.1.2 hiervor). F._____ soll mehrmals täglich in dünner Schicht auf die erkrankten Stellen sowie die umgebenden Hautpartien aufgetragen werden (vgl. E. 8.1.3 hiervor).

8.4.2 Die Vorinstanz hat sich nach Einholung von Vorschlägen der Pharmaverbände zur Berechnung des TQV – wie bereits wiederholt erwähnt – für die Variante der FTU entschieden (vgl. Bst. B.i und C sowie E. 5.2.2 hiervor). Gemäss diversen Quellen geht das BAG davon aus, dass 6 FTU topische Applikation für die Behandlung eines Beines notwendig sind, also 3 g des Topikums (vgl. act. 1, 4. Rückmeldung S. 6). Bei venösen Beinbeschwerden würden v.a. die beiden Unterschenkel resp. Waden behandelt, wozu pro Applikation 2 g Topikum benötigt würden (1 g pro Bein, 1/3 der Menge für ein ganzes Bein). Des Weiteren geht die Vorinstanz davon aus, dass mehrmals täglich 2-3 Mal entspreche (mehr als 1 Mal und im Fall von L._____ kaum mehr als 3 Mal).

Gestützt darauf berechnet das BAG den Durchschnitt der Dosierungsangaben der Vergleichsarzneimittel wie folgt:

Präparat (Gel)	Packungsgrösse (g)	Anwendung gem. Fachinformation	berücksichtigte Dosierung	Menge pro Tag (g)	FAP (01.07.2019)	TTK
B._____	50	1-3 Mal 3-10 cm	2 x 2g	4	6.87	0.5496
H._____	40	mehrmals täglich 3-5 cm	2.5 x 2g	5	4.78	0.5975
F._____	50	mehrmals täglich dünn	2.5 x 2g	5	6.03	0.6030
TQV-Niveau (Durchschnitt der Kosten der Vergleichsarzneimittel) CHF						0.6003
TQV-Preis B._____ (CHF)						7.50

8.4.3 Die Durchführung des TQV gestützt auf die FTU-Methode wird von der Beschwerdeführerin grundsätzlich nicht beanstandet (vgl. E. 5.1) und ist auch nach Ansicht des Bundesverwaltungsgerichts nachvollziehbar. Auch ist sie mit der Berechnung der Menge pro Applikation von 2 g Topikum

einverstanden (vgl. act. 5). Die Parteien sind sich aufgrund der klaren Angaben in der Fachinformation auch über die durchschnittliche Tagesdosierung für B._____ einig. Ferner ist vor dem Hintergrund der zuvor zitierten Rechtsprechung (E. 8.4.1 hiervor) nicht zu beanstanden, dass die Vorinstanz die durchschnittlichen Tagestherapiekosten der Arzneimittel H._____ und F._____ für den TQV im Sinne eines approximativen Werts auf Basis der mittleren Tagesdosen ermittelt hat.

8.4.4 Umstritten ist hingegen die zu berücksichtigende Häufigkeit der Applikation von H._____ und F._____.

8.4.4.1 Die Beschwerdeführerin ist der Ansicht, dass davon auszugehen sei, dass auf Grund der Zusammensetzung der Produkte und deren Wirkstoffkonzentration eine häufigere Anwendung als eine 3 Mal tägliche Applikation zu den besten Therapieerfolgen führe (Anwendung 4-5 Mal täglich); die Dosierungsvorschrift gemäss Fachinformation von mehrmals täglich sei mit der Bezeichnung je nach Bedarf gleichzusetzen. Bei den vom BAG erwähnten C._____ -Präparaten, für die in der Fachinformation eine Applikationshäufigkeit definiert sei, werde eine Maximaldosis vorgesehen; wenn von mehrmals täglich die Rede sei, sei demgegenüber gerade keine Maximaldosis vorgesehen. Im Arzneimittelbereich sei es denn auch üblich, eine Anwendungsfrequenz bis zu 3 Mal täglich genau zu definieren. Die Umschreibung mehrmals täglich werde indes verwendet, wenn das Produkt entsprechend den therapeutischen Bedürfnissen (d.h. also je nach Bedarf) des Patienten angewendet werde.

8.4.4.2 Die Vorinstanz führt ihrerseits aus, mehrmals täglich bedeute mindestens 2 Mal täglich und werde vorliegend mit 2-3 Mal täglich übersetzt. Die durchschnittliche Applikationsfrequenz sei mit einem Wert zu bemessen, welcher der bei topischen C._____ -Präparaten gängigen Obergrenze von 3 Mal täglich angemessen Rechnung trage. Gerade unter Berücksichtigung der sehr wahrscheinlich häufig parallel angewendeten Kompressionstherapie könne davon ausgegangen werden, dass aus Gründen der Praktikabilität (insbesondere das An- und Ausziehen von Kompressionsstrümpfen sei aufwändig und je nach Gesundheitszustand nicht ohne Hilfe möglich) eher selten 3 Mal oder häufiger ein topisches C._____ -Präparat angewendet werde und im Durchschnitt eine Anwendung vor und nach der Kompressionstherapie (morgens und abends) erfolge.

8.4.4.3 Nachfolgend ist zu prüfen, ob die Bestimmung der durchschnittlichen Tagesdosen von H._____ und F._____ von 2.5 Mal auf sachgerechte und nachvollziehbare Weise erfolgt ist.

Die Argumentation der Beschwerdeführerin, wonach die Annahme einer häufigeren Anwendung von F._____ und H._____ von 4-5 Mal aufgrund der Zusammensetzung und Wirkstoffkonzentration dieser Präparate gerechtfertigt sei, vermag aufgrund der Tatsache, dass die geltend gemachte überlegene Wirksamkeit von B._____ im Vergleich zu F._____ und H._____ nicht belegt ist (vgl. E. 8.3.4 f. hiervor), nicht zu überzeugen. Die Behauptung, im Arzneimittelbereich sei es üblich, eine Anwendungsfrequenz bis zu 3 Mal täglich genau zu definieren, blieb überdies gänzlich unbelegt. Genauso wenig belegte das BAG jedoch seine Behauptung, wonach bei topischen C._____ -Präparaten eine 3 Mal tägliche Anwendung die gängige Obergrenze sei; gestützt auf die C._____ -Präparate, für die in den Fachinformationen eine maximale Applikationsfrequenz festgelegt ist, eine allgemeingültige Regel für alle C._____ -Präparate festzulegen, ist insofern nicht plausibel, als in den Fachinformationen maximale Einzel- und/oder Tagesdosen aufzuführen sind (vgl. <https://www.swissmedic.ch> > Humanarzneimittel > Zulassungen > Publikationsplattform > Fachinformation für Humanarzneimittel ausführlich H MV4 S. 6). Das Argument, wonach topische C._____ -Präparate bei häufig gleichzeitig angewendeten Kompressionstherapien aus Gründen der Praktikabilität eher selten 3 Mal oder häufiger angewendet würden, ist zumindest mit Bezug auf H._____ nicht nachvollziehbar, da in der Fachinformation zu diesem Arzneimittel wegen seines Alkoholgehalts davon abgeraten wird, über das Gel einen Verband anzulegen (vgl. E. 8.1.2 hiervor).

Bezüglich der Minimaldosis erscheint es nicht abwegig, bei der Formulierung «mehrmals täglich» von mehr als 1 Mal täglich und somit von mindestens 2 Mal täglich auszugehen. Angesichts der Tatsache, dass in den Fachinformationen von F._____ und H._____ keine Maximaldosen angegeben sind, in den Fachinformationen aller drei Arzneimittel keine Überdosierungsphänomene genannt werden (Überdosierungsphänomene unbekannt [B._____ und F._____] resp. bei bestimmungsgemäsem Gebrauch nicht zu erwarten [H._____]; vgl. E. 8.1 hiervor) und die überlegene Wirksamkeit von C._____ -Präparaten mit höherer Wirkstoffkonzentration nicht mit wissenschaftlichen Studien belegt ist (vgl. E. 8.3.4 f. hiervor), sondern in der Übersichtsstudie von (...) vielmehr festgehalten wird, dass das Risiko von unerwünschten Blutungseffekten (wie sie bei parenteralen C._____ -Formulierungen auftreten würden) aufgrund der

Wirkungsweise von topisch anwendbaren Gelen, ohne systemische Exposition bei klinisch relevanten Dosen, verringert sei (BVGer-act. 1 Beilage 7; Studie S. 604), ist jedoch fraglich, inwiefern es vorliegend tatsächlich sachgerecht ist, bei der Berechnung des TQV auch die Maximaldosen (als Variabel zur Bestimmung der durchschnittlichen Tagesdosen) zu berücksichtigen.

8.4.4.4 Nach dem Gesagten ist nicht genügend nachvollziehbar, inwiefern mehrmals täglich eher 2.5 Mal täglich entspricht, als 3 oder 3.5 Mal täglich. Daher wird die Vorinstanz diesbezüglich ergänzende Abklärungen vorzunehmen haben, um für die einzelnen Präparate sachgerechte Tagesdosen zu bestimmen. Zu denken ist beispielsweise an weiterführende Informationen aus Leitlinien, klinischen Studien, ausländischen Zulassungsunterlagen etc. resp. Informationen seitens Swissmedic oder den Zulassungsinhaberinnen (insbesondere bezüglich der erforderlichen Mindestdosen, allenfalls auch bezüglich der erforderlichen Maximaldosen), wobei es im weiten Ermessen der Vorinstanz steht, welche Daten sie wie und wo einholt. Dabei sei daran erinnert, dass das grosse Ermessen des BAG erhöhte Anforderungen an die Begründung eines Entscheids mit sich bringt (BVGer C-595/2015 E. 8.4).

9.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die der Verfügung vom 30. Juli 2020 zugrundeliegende Preissenkung weder auf einem rechtsgenügend abgeklärten Sachverhalt noch auf einem rechtskonform durchgeführten TQV beruht. Die Beschwerde gegen die Verfügung vom 30. Juli 2020 betreffend B._____ ist somit dahingehend gutzuheissen, als die angefochtene Verfügung aufgehoben und die Sache an die Vorinstanz zurückgewiesen wird, damit diese eine neue Überprüfung im Sinne der Erwägungen vornehme und einen neuen Entscheid betreffend B._____ treffe.

Festzuhalten bleibt, dass das BAG einer allfälligen Beschwerde gegen seine Verfügung vom 30. Juli 2020 die aufschiebende Wirkung nicht entzogen hat, weshalb B._____ bis heute (provisorisch) auf dem bisherigen Preisniveau in der SL geführt wurde (vgl. www.spezialitätenliste.ch, zuletzt besucht am 13. April 2022). Das BAG ist mit dem vorliegenden Urteil gehalten, eine neue Preisüberprüfung für dieses Arzneimittel im Sinne der Erwägungen vorzunehmen.

10.

Zu befinden bleibt noch über die Verfahrenskosten und eine allfällige Parteientschädigung.

10.1 Eine Rückweisung gilt praxisgemäss als Obsiegen der beschwerdeführenden Partei (vgl. BGE 137 V 57 E. 2.1 m.H.), weshalb der obsiegenden Beschwerdeführerin im vorliegenden Fall keine Verfahrenskosten aufzuerlegen sind. Der geleistete Kostenvorschuss von Fr. 5'000.- ist ihr nach Eintritt der Rechtskraft des vorliegenden Urteils zurückzuerstatten. Vorinstanzen werden keine Verfahrenskosten auferlegt (Art. 63 Abs. 2 VwVG).

10.2 Die obsiegende, anwaltlich vertretene Beschwerdeführerin hat gemäss Art. 64 Abs. 1 und 2 VwVG in Verbindung mit Art. 7 des Reglements vom 21. Februar 2008 über die Kosten und Entschädigungen vor dem Bundesverwaltungsgericht (VGKE, SR 173.320.2) Anspruch auf eine Parteientschädigung zu Lasten der Vorinstanz. Die Parteientschädigung für Beschwerdeverfahren vor dem Bundesverwaltungsgericht umfasst die Kosten der Vertretung sowie allfällige weitere Auslagen der Partei, wobei unnötiger Aufwand nicht entschädigt wird (vgl. Art. 8 VGKE). Die Kosten der Vertretung umfassen insbesondere das Anwaltshonorar, die Auslagen (namentlich die Kosten für das Kopieren von Schriftstücken, die Porti und die Telefonspesen) sowie die Mehrwertsteuer für diese Entschädigungen, soweit eine Steuerpflicht besteht und die Mehrwertsteuer nicht bereits berücksichtigt wurde (vgl. Art. 9 Abs. 1 VGKE). Das Anwaltshonorar wird nach dem notwendigen Zeitaufwand des Vertreters oder der Vertreterin bemessen, wobei der Stundenansatz mindestens 200 und höchstens 400 Franken beträgt, exklusive Mehrwertsteuer (vgl. Art. 10 Abs. 1 und 2 VGKE). Bei Streitigkeiten mit Vermögensinteresse kann das Anwaltshonorar angemessen erhöht werden (vgl. Art. 10 Abs. 3 VGKE). Die Entschädigung wird der Körperschaft oder autonomen Anstalt auferlegt, in deren Namen die Vorinstanz verfügt hat, soweit sie nicht einer unterliegenden Gegenpartei auferlegt werden kann (Art. 64 Abs. 2 VwVG).

Da keine Kostennote eingereicht wurde, ist die Entschädigung aufgrund der Akten festzusetzen (Art. 14 Abs. 2 Satz 2 VGKE). Vorliegend sind für die von der Beschwerdeführerin geltend gemachte Parteientschädigung der Aufwand für die Erstellung der 18-seitigen Beschwerdeschrift vom 14. September 2020 (BVGer-act. 1) und der 12-seitigen Replik vom 6. Mai 2021 (BVGer-act. 16) zu berücksichtigen. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass gewisse Ausführungen in der Replik mehrfach gemacht wurden. Dies

ist bei der Festlegung der Parteientschädigung zu berücksichtigen. Der während des Beschwerdeverfahrens vorgenommene Vertreterwechsel erfolgte erst nach Einreichen der Replik (vgl. Bst. H, oben), weshalb dieser hier nicht zu berücksichtigen ist. Unter Berücksichtigung des gebotenen und aktenkundigen Aufwands, der Bedeutung der Streitsache und der Schwierigkeit des vorliegend zu beurteilenden Verfahrens erscheint die Festsetzung einer Parteientschädigung in der Höhe von Fr. 4'000.- (inkl. Auslagen und Mehrwertsteuer; Art. 9 Abs. 1 in Verbindung mit Art. 10 Abs. 2 VGKE) zu Lasten der Vorinstanz als angemessen. Die Vorinstanz hat keinen Anspruch auf eine Parteientschädigung (Art. 7 Abs. 3 VGKE).

Demnach erkennt das Bundesverwaltungsgericht:

1.

Die Beschwerde wird dahingehend gutgeheissen, dass die angefochtene Verfügung aufgehoben und die Sache an die Vorinstanz zurückgewiesen wird, damit diese nach erfolgter Abklärung und neuer Überprüfung im Sinne der Erwägungen über die Preise neu verfüge.

2.

Es werden keine Verfahrenskosten erhoben. Der geleistete Kostenvorschuss in der Höhe von CHF 5'000.00 wird der Beschwerdeführerin nach Eintritt der Rechtskraft des vorliegenden Urteils zurückerstattet.

3.

Der Beschwerdeführerin wird zu Lasten der Vorinstanz eine Parteientschädigung in der Höhe von Fr. 4'000.- zugesprochen.

4.

Dieses Urteil geht an die Beschwerdeführerin, die Vorinstanz und das EDI.

Die vorsitzende Richterin:

Die Gerichtsschreiberin:

Regina Derrer

Mirjam Angehrn

Rechtsmittelbelehrung:

Gegen diesen Entscheid kann innert 30 Tagen nach Eröffnung beim Bundesgericht, Schweizerhofquai 6, 6004 Luzern, Beschwerde in öffentlich-rechtlichen Angelegenheiten geführt werden, sofern die Voraussetzungen gemäss Art. 82 ff., 90 ff. und 100 BGG gegeben sind. Die Frist ist gewahrt, wenn die Beschwerde spätestens am letzten Tag der Frist beim Bundesgericht eingereicht oder zu dessen Händen der Schweizerischen Post oder einer schweizerischen diplomatischen oder konsularischen Vertretung übergeben worden ist (Art. 48 Abs. 1 BGG). Die Rechtsschrift ist in einer Amtssprache abzufassen und hat die Begehren, deren Begründung mit Angabe der Beweismittel und die Unterschrift zu enthalten. Der angefochtene Entscheid und die Beweismittel sind, soweit sie die beschwerdeführende Partei in Händen hat, beizulegen (Art. 42 BGG).

Versand: