



Urteil vom 30. Oktober 2025

Besetzung

Richter Beat Weber (Vorsitz),
Richterin Caroline Gehring, Richter Christoph Rohrer,
Gerichtsschreiberin Natassia Gili.

Parteien

Astellas Pharma AG,
vertreten durch Dr. med. et lic. iur. Andreas Wildi, Rechts-
anwalt, und Lucina Herzog, Rechtsanwältin LL.M.,
Beschwerdeführerin,

gegen

Bundesamt für Gesundheit,
Vorinstanz.

Gegenstand

Spezialitätenliste,
dreijährliche Preisüberprüfung von Prograf Oral/Kaps;
Verfügung des BAG vom 13. Oktober 2023.

Sachverhalt:

A.

Die Astellas Pharma AG (nachfolgend: ZulassungsinhaberIn oder BeschwerdeführerIn) ist InhaberIn der Zulassung der in die Liste der pharmazeutischen Spezialitäten und konfektionierten Arzneimittel mit Preisen (nachfolgend: Spezialitätenliste oder SL) aufgenommenen Arzneimittel Prograf Oral Kaps 0.5 mg, Prograf Oral Kaps 1 mg und Prograf Oral Kaps 5 mg (in der Packungsgrösse 50 Stück; vgl. < www.spezialitaetenliste.ch >, zuletzt besucht am 26. September 2025; alle zusammen nachfolgend: Prograf). Prograf enthält den Wirkstoff Tacrolimus und ist gemäss Fachinformation indiziert zur Prophylaxe der Abstossung allogener Leber- oder Nierentransplantate, zur Behandlung von Abstossungsreaktionen nach einer Lebertransplantation, zur Prophylaxe der Abstossung allogener Herztransplantate in Kombination mit Aziathioprin und Steroiden oder in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil und Steroide sowie zur Behandlung von Transplantatabstossungen, die auf herkömmliche immunsuppressive Therapien nicht ansprechen. Zur Dosierung/Anwendung von Prograf wird in der Fachinformation im Wesentlichen festgehalten, dass die Analyse der klinischen Studien nahelege, dass die Mehrheit der Personen mit Erfolg behandelt würden, wenn die Blutspiegel von Tacrolimus 20 ng/ml nicht übersteigen, wobei bei der Interpretation der Blutspiegel der klinische Zustand des Patienten zu berücksichtigen sei. Prograf könne intravenös (nicht länger als sieben Tage) oder oral (empfohlen sei eine Dosisabgabe morgens und abends) verabreicht werden. Während der Erhaltungstherapie werde die Dosierung in der Regel gesenkt; sie sei bei jedem einzelnen Patienten unter Berücksichtigung der Abstossungsrisikos und der Verträglichkeit individuell einzustellen.

B.

B.a Das Bundesamt für Gesundheit (nachfolgend: BAG oder Vorinstanz) teilte der ZulassungsinhaberIn mit Rundschreiben vom 9. Dezember 2022 mit, dass das Arzneimittel Prograf Oral Kaps im Jahr 2023 der dreijährlichen Überprüfung der Aufnahmebedingungen der in der Spezialitätenliste gelisteten Präparate unterzogen werde, und ersuchte um Eingabe der dafür erforderlichen Daten in die bereitgestellte Internet-Applikation bis zum 15. Februar 2023. Insbesondere wurden Angaben zum Beleg der Wirksamkeit und Zweckmässigkeit sowie – mit Blick auf das Kriterium der Wirtschaftlichkeit – zu den Grundlagen des von der ZulassungsinhaberIn vorgenommenen Therapeutischen Quervergleichs (TQV) gefordert (vgl. auch www.bag.admin.ch > Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle drei

Jahre > Aktuelle Mitteilungen des BAG zur Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle drei Jahre von Arzneimitteln > Rundschreiben vom 9. Dezember 2022, zuletzt besucht am 26. September 2025).

B.b Nach Prüfung der von der Beschwerdeführerin am 31. Januar 2023 in die Internet-Applikation eingegebenen Daten (BVGer-act. 7) erklärte sich das BAG in seiner ersten Rückmeldung vom 4. Juli 2023 einverstanden mit der Hauptindikation «Prophylaxe der Abstossung allogener Nierentransplantate», der Wahl der Vergleichsarzneimittel Envarsus, Sandimmun Neoral und Advagraf sowie den Erhaltungsdosen von Prograf und Advagraf. Für Envarsus und Sandimmun Neoral berücksichtigte das BAG hingegen die gleiche Erhaltungsdosierung wie bei der Überprüfung der Aufnahmebedingungen in den Jahren 2017 respektive 2020. So gehe aus der Fachinformation eindeutig hervor, dass die Envarsus-Erhaltungsdosis 30% weniger als die Prograf- oder Advagraf-Dosis betragen soll und nicht wie von der Zulassungsinhaberin beantragt 14.3%. Die Angabe in der Fachinformation sei einschlägig; andere Zulassungsunterlagen oder Studien seien hingegen nicht relevant. Das BAG führte entsprechend einen TQV mit den Vergleichsarzneimitteln Envarsus, Sandimmun Neoral und Advagraf durch und errechnete einen wirtschaftlichen TQV-Preis für eine Packung Prograf Oral Kaps 0.5 mg 50 Stück von Fr. [...].

B.c Mit Stellungnahme vom 17. Juli 2023 erklärte sich die Zulassungsinhaberin mit dem aktuellen Fabrikabgabepreis (FAP) zur Berechnung des TQV von Sandimmun Neoral einverstanden. Sie beanstandete aber, dass das BAG für die Berechnung der Tagestherapiedosierung von Envarsus die Angaben zur Indikation «Umstellung von Prograf auf Envarsus» verwendet habe, was aber nicht der Hauptindikation entspreche. Die Umstellung von Prograf auf Envarsus sei nicht dasselbe wie eine de novo-Behandlung. In der Schweizer Fachinformation von Envarsus werde für die Hauptindikation, auf welche sich das BAG und die Zulassungsinhaberin im Rahmen der Überprüfung der Aufnahmebedingungen 2017, 2020 und 2023 geeinigt hätten, eine Anfangsdosis von 0.17 mg/kg empfohlen, wohingegen Angaben zur Erhaltungsdosis fehlen würden. Gemäss der bundesgerichtlichen Rechtsprechung und analog zur Dosisbestimmung von Prograf, Advagraf und Sandimmun Neoral, bei welcher ebenfalls Studien- daten zur Berechnung der Tagesdosierung konsultiert worden seien, sei daher auch für die Bestimmung der Erhaltungsdosierung von Envarsus auf direkte Vergleichsstudien abzustellen. Unter Berücksichtigung einer um 14.3% geringeren Tagesdosis für Envarsus im Vergleich zu Prograf werde ein TQV-Preis von Fr. [...] errechnet.

B.d Dazu hielt das BAG in seiner Rückmeldung vom 3. August 2023 fest, dass sowohl bei Sandimmun Neoral als auch bei Envarsus der Fachinformation genaue Angaben zur Erhaltungsdosierung zu entnehmen seien, so dass es sich nicht rechtfertige, bei diesen Präparaten Vergleichsstudien beizuziehen. Die Fachinformation von Envarsus sei selbst nach der Publikation der Phase III-Studien von A. _____ nicht weiter angepasst worden, sondern berufe sich weiterhin darauf, dass bei einer Umstellung im Verhältnis von 1:0,7 die Tacrolimus-Talspiegel (C₂₄) und systemische Exposition (AUC₀₋₂₄) von Envarsus denen von Prograf entsprechen würden. Dieser Abschnitt basiere auf einer Phase II-Studie, in welcher ebenfalls de novo Nierentransplantatempfänger eingeschlossen wurden. Wie bei der dreijährlichen Überprüfung der Aufnahmebedingungen im Jahr 2020 betreffend Prograf und der Vergütung einer neuen Indikation von Advagraf im Jahr 2022 werde an der um 30% geringen Erhaltungsdosis im Vergleich zu Prograf festgehalten.

B.e Mit Stellungnahme vom 29. August 2023 warf die Zulassungsinhaberin dem BAG vor, nicht nur eine falsche Indikation (namentlich «initiale Umstellungsdosierung von Prograf auf Envarsus» statt «Erhaltungsdosis für de novo-Nierentransplantatempfänger») zu verwenden, sondern auch die Schweizer Fachinformation bezüglich individueller Dosisanpassungen nach einer Umstellung missachtet zu haben. Eine Umstellung von Envarsus auf Prograf im Verhältnis von 1:0.7 ohne sorgfältige Überwachung und individuelle Dosisanpassung gefährde die Patientensicherheit, könnte irreversible Schädigungen verursachen und wäre schlicht fahrlässig. Würde eine Envarsus-Therapie bei einem de novo-Nierentransplantatempfänger mit dem Dosierungsverhältnis 1:0.7 durchgeführt werden, könnte dies zu unzureichenden Tacrolimus-Blutspiegeln führen und schlimmstenfalls zu einer Transplantatabstossung. Es sei sachlich falsch, eine Dosierung für den TQV zu verwenden, die für eine andere Indikation bestimmt sei. Dem Kaskadenmodell folgend seien Studien heranzuziehen, falls der Fachinformation keine klare Erhaltungsdosis für die Hauptindikation entnommen werden könne. Sollte das BAG weiterhin auf der 30% tieferen Dosis von Envarsus im TQV beharren, werde um eine Aussprache gebeten.

B.f Das BAG entgegnete in seiner Stellungnahme vom 8. September 2023, dass in der Indikation nicht unterschieden werde, ob es sich um de novo oder um stabile Nierentransplantatempfänger handle. Entscheidend sei lediglich, dass die Erhaltungs- und nicht die Initialdosis berücksichtigt werde. Wenn immer möglich sei auf die Fachinformation abzustellen, welche im Falle von Envarsus weder nach der Publikation der Phase III-

Studien von A. _____ noch den anderen, von der Zulassungsinhaberin erwähnten Studien weiter angepasst worden sei. Andere Zulassungsunterlagen oder Studien erwiesen sich bei dieser Sachlage folglich als irrelevant. Aus Sicht des BAG handle es sich sodann beim in der Fachinformation genannten Verhältnis von 1:0.7 nicht um eine Dosisangabe für eine bestimmte Indikation, sondern um eine Äquivalenzdosis. Das BAG schloss in seiner dritten Rückmeldung – unter Kenntnisnahme der bestehenden Uneinigkeiten – die Beurteilung des TQV ab und erachtete gleichzeitig eine Aussprache mit der Zulassungsinhaberin als nicht notwendig.

B.g Mit Verfügung vom 13. Oktober 2023 senkte das BAG die Publikumspreise (nachfolgend: PP) für Prograf Kaps im Rahmen der dreijährlichen Überprüfung der Aufnahmebedingungen ausgehend von den – gestützt auf einen Auslandspreisvergleich (nachfolgend: APV) und einen TQV – gesenkten Fabrikabgabepreisen per 1. Dezember 2023 wie folgt:

Arzneimittel	FAP [CHF] bisher	FAP [CHF] neu	PP [CHF] bisher	PP [CHF] neu
Prograf Kaps 0.5 mg 50 Stk	[...]	[...]	104.85	92.05
Prograf Kaps 1 mg 50 Stk	[...]	[...]	147.15	128.20
Prograf Kaps 5 mg 50 Stk	[...]	[...]	610.00	523.95

C.

C.a Gegen die Verfügung erhob die Beschwerdeführerin, vertreten durch Rechtsanwalt lic. iur. Andreas Wildi und Rechtsanwältin LL.M. Lucina Herzog, mit Eingabe vom 14. November 2023 beim Bundesverwaltungsgericht Beschwerde und liess folgende Rechtsbegehren stellen:

1. Die Verfügung vom 13. Oktober 2023 sei aufzuheben und die Sache zur Neuurteilung an die Vorinstanz zurückzuweisen, damit diese im Sinne der Beschwerdeerwägungen einen neuen Preisvergleich durchführt und über die Preise von Prograf neu verfügt.
2. Alles unter Kosten- und Entschädigungsfolge (zzgl. MwSt.) zu Lasten der Vorinstanz.

Zur Begründung liess sie im Wesentlichen ausführen, die Vorinstanz habe sich im Rahmen der Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle drei Jahre im Jahr 2023 auf Angaben in der Envarsus Fachinformation gestützt, die sich auf eine andere Indikation («Umstellung von mit Prograf oder

Advagraf behandelten Patienten auf Envarsus-Allograft-Transplantatpatienten») als die Hauptindikation («Prophylaxe der Abstossung allogener Nierentransplantate») beziehen würden. Die sachgerechte Durchführung des TQV erfordere, dass die Therapiekosten für Envarsus aufgrund fehlender eindeutiger Angaben zur Erhaltungsdosierung in den Fachinformationen auf Basis direkter Vergleichsstudien ermittelt würden, so wie dies für die Präparate Prograf und Advagraf erfolgt sei. Dies habe in der Berechnung eines zu tiefen Fabrikabgabepreises und mithin eines zu tiefen Publikumspreises resultiert (vgl. BVGer-act. 4).

C.b Der von der Beschwerdeführerin mit Zwischenverfügung des Bundesverwaltungsgerichts vom 21. November 2023 geforderte Kostenvorschuss von Fr. 5'000.– ging fristgerecht am 21. Dezember 2023 bei der Gerichtskasse ein (BVGer-act. 3 und 5).

C.c Innert einmalig erstreckter Frist beantragte die Vorinstanz mit Vernehmlassung vom 5. März 2024 die Abweisung der Beschwerde (BVGer-act. 9).

C.d Innert zweifach erstreckter Frist nahm die Beschwerdeführerin mit Replik vom 21. Juni 2024 zur Vernehmlassung der Vorinstanz Stellung und hielt an ihren bisherigen Anträgen fest (BVGer-act. 15).

C.e Innert einfach erstreckter Frist verzichtete die Vorinstanz mit Eingabe vom 13. September 2024 auf eine Stellungnahme zur Replik der Beschwerdeführerin (BVGer-act. 19).

C.f Mit Zwischenverfügung vom 17. September 2024 wurde der Schriftenwechsel, vorbehaltlich weiterer Instruktionsmassnahmen, abgeschlossen (BVGer-act. 20).

D.

Auf die Ausführungen der Parteien und die Beweismittel ist, soweit erforderlich, in den folgenden Erwägungen näher einzugehen.

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 beziehungsweise 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 13. Oktober 2023, mit welcher im Rahmen der dreijährlichen Überprüfung der Aufnahmebedingungen der Publikumspreis (PP) von Prograf Oral per 1. Dezember 2023 gesenkt wurde (Senkungsansatz FAP: -14.4938987%). Prozessthema bildet die angeordnete Preissenkung.

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 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 (vgl. 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 (vgl. BGE 135 II 296 E. 4.4.3; 133 II 35 E. 3; 128 V 159 E. 3b/cc).

3.3 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). Zur Sicherstellung einer rechtmässigen Praxis hat das BAG das Handbuch betreffend die Spezialitätenliste (SL) 2017 (in der zum Zeitpunkt der vorinstanzlichen Verfügung geltenden Fassung; www.bag.admin.ch > Versicherungen > Krankenversicherung > Bezeichnung der Leistungen > Antragsprozesse > Antragsprozesse Arzneimittel, zuletzt besucht am 26. September 2025, nachfolgend: SL-Handbuch;) erlassen, bei dem es sich um eine Verwaltungsverordnung handelt, also um eine generalisierte Dienstanweisung, welche der Gewährleistung einer einheitlichen, verhältnismässigen Verwaltungspraxis und der Sicherstellung der willkürfreien und rechtsgleichen Behandlung dient (vgl. etwa RHINOW/KOLLER/KISS, Öffentliches Prozessrecht und Justizverfassungsrecht des Bundes, 1996, Rz. 1038; Urteil des Bundesverwaltungsgerichts [BVGer] C-2095/2006 vom 9. April 2007 E. 3.5). Verwaltungsverordnungen müssen in jedem Fall durch ausreichende rechtssatzmässige Regelungen gedeckt sein. Sie sind zwar nicht als unmittelbar anwendbare Rechtssätze zu qualifizieren, können jedoch als Auslegungshilfen herangezogen werden, insbesondere dann, wenn es um die Anwendung unbestimmter Rechtsbegriffe im konkreten Einzelfall geht (vgl. Urteile des BVGer C-5926/2008 vom 11. September 2011 E. 3.5 und C-2263/2006 vom 7. November 2007 E. 5.1). Sie binden das Gericht aber nicht (BGE 129 V 67 E. 1.1.1 mit Hinweisen).

3.4 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 Bundesgerichts [BGer] 2C_393/2015 vom 26. Januar 2016 E. 1.2, BGE 132 II 47 E. 1.3 m.H.).

3.5 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; 130 V 445 E. 1.2.1). Massgebend sind vorliegend die im Zeitpunkt der Verfügung, also am 13. Oktober 2023 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 Krankenversicherungsgesetz (KVG; SR 832.10; in der ab 1. September 2023 gültigen Fassung; AS 2022 491; BBI 2017 6941), insbesondere die Krankversicherungsverordnung

(KVV; SR 832.102; in der ab 1. September 2023 gültigen Fassung; AS 2022 568) und die Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (KLV; SR 832.112.31; in der ab 1. Juli 2023 gültigen Fassung; AS 2023 313).

4.

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 Liste der pharmazeutischen Spezialitäten und konfektionierten Arzneimittel mit Preisen (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 (vgl. BGE 145 V 289 E. 2.1; BGE 139 V 375 E. 4.2 mit Hinweisen). 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 mit Hinweis auf BGE 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 Abs. 1 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. Die Wirtschaftlichkeit wird gemäss Art. 65b Abs. 2 KVV aufgrund eines Vergleichs mit dem Preis in Referenzländern (Auslandpreisvergleich; Bst. a) und einem Vergleich mit anderen Arzneimitteln (therapeutischer Quervergleich; Bst. b) 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 (Art. 65b 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 (vgl. dazu näher Art. 65b Abs. 3 und 4 KVV).

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 (Art. 65b Abs. 5 KVV). 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 (Art. 65b Abs. 6 KVV). Bringt das Arzneimittel einen bedeutenden therapeutischen Fortschritt, so wird im Rahmen des therapeutischen Quervergleichs während höchstens 15 Jahren ein Innovationszuschlag berücksichtigt (Art. 65b Abs. 7 KVV).

4.4.5 Laut Art. 34f Abs. 1 KLV («Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle drei Jahre; therapeutischer Quervergleich») werden beim therapeutischen Quervergleich nach Art. 65b Abs. 2 Bst. b KVV diejenigen Originalpräparate berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Überprüfung in der Spezialitätenliste aufgeführt sind und zur Behandlung derselben Krankheit dienen.

4.4.6 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^{quater} 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.

5.1 Die Beschwerdeführerin machte in der Beschwerde geltend, das BAG habe seine Pflicht, den Sachverhalt vollständig und rechtsgenügend abzuklären, verletzt. Gemäss bundesgerichtlicher Rechtsprechung und vorinstanzlichem Rundschreiben an die betroffenen Pharmaunternehmen vom 9. Dezember 2022 sei nach dem sogenannten Kaskadenmodell vorzugehen. Das BAG sei zu Unrecht davon ausgegangen, dass auf die Angaben in der Fachinformation abzustellen sei, aus welcher eindeutig hervorgehe, dass die Erhaltungsdosierung für Envarsus 30% weniger als die Erhaltungsdosierung für Prograf oder Advagraf betrage und es somit nicht notwendig beziehungsweise gerechtfertigt sei, direkte Vergleichsstudien heranzuziehen. Dabei habe es missachtet, dass sich die Angaben in der Fachinformation zur Erhaltungsdosierung auf eine andere Indikation beziehen würden. So sei unstrittig, dass der TQV in der Hauptindikation «Prophylaxe der Abstossung allogener Nierentransplantate» durchgeführt werde, wofür die Fachinformation von Envarsus lediglich eine Anfangsdosierung von 0.17mg/kg/Tag vorsehe. Angaben zu einer Erhaltungsdosierung würden sich für diese Indikation keine finden – worüber sich die Parteien auch einig seien. Für die Berechnung der Tagestherapiekosten von Envarsus ziehe die Vorinstanz die Angaben zur Indikation «Umstellung von mit Prograf oder Advagraf behandelten Patienten auf Envarsus – Allograft-

Transplantatpatienten» heran und verkenne dabei, dass eine Umstellung von Prograf oder Advagraf auf Envarsus bei stabilen Transplantaten nicht mit der de novo-Behandlung von Nierentransplantatempfängern gleichgesetzt werden könne. Nur die de novo-Behandlung von Nierentransplantatempfängern entspreche der massgeblichen Hauptindikation «Prophylaxe der Abstossung allogener Nierentransplantate».

Dies zeige sich ebenso am Umgang des BAG mit dem Vergleichs Arzneimittel Advagraf, welches zuerst mit der Indikation «Umstellung von Prograf» in die SL aufgenommen worden sei. Später sei die Zulassung um die Indikation «Prophylaxe für Transplantatabstossung» erweitert worden und erst mit jener Indikationserweiterung sei Advagraf berechtigterweise Teil des TQV von Prograf geworden. Die Vorinstanz stimme gar zu, dass unterschiedliche Indikationen vorliegen würden. Dies müsse aber nicht nur bei der Wahl der Vergleichs Arzneimittel, sondern auch bei der Wahl der heranzuziehenden Dosis beachtet werden. Des Weiteren stelle eine Umstellungsdosierung bloss eine initiale Empfehlung dar, zumal es gemäss Fachinformation erforderlich sei, die Erhaltungsdosierung individuell auf den Patienten einzustellen. Entsprechend sei bei der Beurteilung, welche Dosis die Wirtschaftlichkeit von Envarsus im Vergleich zu Prograf bestimme, darauf abzustellen, dass sich die notwendigen Angaben nicht aus der Indikation von Envarsus ableiten lassen würden und dass mangels entsprechender Dosis-Spezifika gemäss dem bundesgerichtlichen Kaskadenmodell auf sachbezogene Studienresultate abzustellen sei. Es sei mithin bei sämtlichen Vergleichspräparaten auf die Erhaltungsdosierung für de novo-Nierentransplantatempfänger abzustellen, um die massgeblichen Kosten korrekt zu erheben. Da bei den Vergleichspräparaten Prograf, Advagraf und Envarsus präzise Angaben zur durchschnittlichen Erhaltungsdosierung in der Fachinformation fehlen würden, ergebe sich die richtige Dosierung aus den für die Zulassung pivotalen Studien. Das TQV-Niveau von Prograf liege folglich bei Fr. [...], was einem Senkungssatz von 3.10% und auf die umsatzstärkste Packung von Prograf (Prograf 1.0 mg / 50 Kaps; aktueller FAP: [...]) gerechnet Fr. [...] entspreche. Der APV betrage Fr. [...], wodurch sich aus einer je hälftigen Gewichtung von APV und TQV ein Preis von Fr. [...] beziehungsweise ein Senkungsansatz von 11.11% ergebe.

5.2 In der Vernehmlassung machte die Vorinstanz unter Verweis auf ihre Verfügung vom 13. Oktober 2023 geltend, dass entgegen den Vorbringen der Beschwerdeführerin die Hauptindikation von Prograf gemäss Fachinformation «Prophylaxe der Abstossung allogener Nierentransplantate»

laute und nicht «Prophylaxe der Abstossung allogener Nierentransplantate bei de novo Nierentransplantat-Empfänger». Entsprechend sei die Hauptindikation breiter gefasst und schliesse sowohl de-novo Nierentransplantat-Empfänger als auch Nierentransplantat-Empfänger, welche bereits eine andere immunsuppressive Therapie erhalten hätten und im Rahmen der Abstossungsprophylaxe das Therapieregime ändern würden, mit ein. Envarsus umfasse, analog zur Hauptindikation von Prograf, sowohl de novo-Nierentransplantatempfänger als auch Nierentransplantatempfänger, welche von einer anderen Therapie umgestellt würden. Entsprechend werde Envarsus seit 2020 im TQV von Prograf als Vergleichs Arzneimittel berücksichtigt und zwar jeweils mit der im vorliegenden Beschwerdeverfahren in Frage gestellten Erhaltungsdosierung.

Soweit die Beschwerdeführerin vorbringe, die SL-Aufnahme von Advagraf sei mit der Indikation «Umstellung zu Prograf» erfolgt, sei festzuhalten, dass Advagraf – im Gegensatz zu Envarsus – nur in der Indikation «Umstellung von Prograf bei stabilem Transplantat nach einer Nieren- oder Lebertransplantation» zugelassen gewesen und entsprechend ebenfalls ein TQV in dieser Indikation durchgeführt worden sei. Der TQV von Advagraf im Jahr 2012 sei mit Prograf unter Berücksichtigung der in der Fachinformation festgestellten therapeutischen Äquivalenz von 1:1 durchgeführt worden. Seit dem Jahr 2021 sei Advagraf in der Indikation «Prophylaxe der Transplantatabstossung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern» zugelassen. Diese Indikation schliesse analog der Hauptindikation von Prograf und der zugelassenen Indikation von Envarsus wiederum de novo-Nierentransplantatempfänger und Nierentransplantatempfänger, welche von einer anderen Therapie umgestellt worden seien, mit ein. Die neue Indikation von Advagraf sei somit im Vergleich zur Aufnahme im Jahr 2012 breiter gefasst und entspreche nun der Zulassung von Prograf, weswegen Advagraf neu auch als Vergleichspräparat im TQV von Prograf in Frage komme. Der TQV von Advagraf sei im Übrigen unter anderem mit Prograf durchgeführt worden und berücksichtige weiterhin die gleiche Dosierung von Prograf und Advagraf. Mithin sei die Erhaltungsdosierung von Envarsus analog der Erhaltungsdosierung von Advagraf bestimmt worden, zumal bei beiden Arzneimitteln die aus den klinischen Studien von B. _____ ermittelten Erhaltungsdosen von Tacrolimus verwendet und dann die entsprechende therapeutische Äquivalenz gemäss Fachinformation berücksichtigt worden seien. Entsprechend den jeweiligen Fachinformationen sei bei Advagraf ein Verhältnis von 1:1 und bei Envarsus ein Verhältnis von 1:0.7 herangezogen worden. Des Weiteren könne auch der Ansicht der Beschwerdeführerin, eine Umstellungs-

dosierung sei mit einer initialen Empfehlung gleichzusetzen, nicht gefolgt werden. Bei der in der Fachinformation von Envarsus festgehaltenen Erhaltungsdosis von 30% weniger als die Prograf- oder Advagraf-Dosis handle es sich eindeutig nicht um eine Initialdosis. Als Ausgangswert zur Berechnung der Erhaltungsdosis von Envarsus seien zudem die in der Studie B._____ ermittelten Erhaltungsdosen von Tacrolimus berücksichtigt worden und keine Initialdosen. Dass die im TQV verwendeten Dosierungen nicht für alle Patientinnen und Patienten die übliche Dosis darstellen würden, sei unbestritten; dies gelte aber nicht nur für Envarsus, sondern für alle in diesem TQV berücksichtigten Präparate. Insgesamt sei der Einschätzung der Beschwerdeführerin, das in der Fachinformation von Envarsus erwähnte Verhältnis von 1:0.7 beziehe sich auf eine andere Indikation, zu widersprechen. Aus Sicht der Vorinstanz handle es sich bei dem in der Fachinformation von Envarsus erwähnten Verhältnis von 1:0.7 nämlich nicht um eine Dosisangabe für eine bestimmte Indikation, sondern um eine Äquivalenzdosis, welche unabhängig von der Indikation gültig sei.

5.3 Replizierend führte die Beschwerdeführerin aus, dass selbst wenn nach der Rechtsprechung für die Vergleichbarkeit von Arzneimitteln im Rahmen des TQV nicht absolut identische Indikationen erforderlich seien, der TQV dennoch zwischen Präparaten zu erfolgen habe, welche sich in Bezug auf die Indikation nicht wesentlich voneinander unterscheiden würden, beziehungsweise deren Indikation weitgehend identisch sei. Dabei sei zwar eine breitere Anwendungsmöglichkeit eines Vergleichspräparats durchaus möglich, bei einer wesentlich engeren Indikation des Vergleichspräparats könne aber nicht mehr von weitgehender Identität der Indikation gesprochen werden. Entsprechend sei eine Vergleichbarkeit der Präparate im Rahmen des TQV auch dann nicht gegeben, wenn die Tagestherapiekosten eines Vergleichspräparats, das ebenso für die Hauptindikation zugelassen sei, auf Basis der Dosierung für eine andere oder wesentlich engere Indikation berechnet werde. Entsprechend seien bei der Durchführung des TQV die Tagestherapiekosten auf Basis der Dosierung für die Hauptindikation zu berechnen, mithin anhand der Erhaltungsdosierung und nicht, wie von der Vorinstanz geltend gemacht, anhand der Umstellungsdosierung. Des Weiteren seien die vorinstanzlichen Ausführungen widersprüchlich, soweit die Vorinstanz einerseits von einer breiten Hauptindikation ausgehe (de novo-Nierentransplantatempfänger und Nierentransplantatempfänger unter bestehender Therapie) und andererseits eine Umstellungsdosierung heranziehe, die de novo-Nierentransplantatempfänger nicht berücksichtige. Folglich beziehe sich die herangezogene Äquivalenzdosis auf eine von der Hauptindikation abweichende engere

Indikation. Inkonsequenterweise habe die Vorinstanz bezüglich Advagraf ausgeführt, eine Berücksichtigung von Advagraf im TQV von Prograf komme erst in Frage, seitdem Advagraf auch für de novo-Behandlungen zugelassen worden sei. Zuvor sei eine Berücksichtigung nicht möglich gewesen «da Advagraf bei weniger Patientinnen und Patienten habe eingesetzt werden können, nämlich nur zur Umstellung und nicht bei de novo-Behandlungen». Gleiches müsse ebenfalls für Tagestherapiekosten gelten, zumal das Abstellen auf eine Dosierung, die nur für die Therapieumstellung, aber nicht für de novo-Behandlungen indiziert sei, Art. 65b Abs. 4^{bis} KVV verletze. Soweit sich die Vorinstanz darauf berufe, Envarsus sei bereits bei der Überprüfung der Aufnahmebedingungen im Jahr 2020 mit der streitigen Äquivalenzdosis in den TQV von Prograf einbezogen worden, sei dem entgegenzuhalten, dass dieses Vorgehen damals ausdrücklich beanstandet worden sei. Ferner sei festzustellen, dass die Envarsus Fachinformation selbst in Bezug auf die Therapieumstellung mit der Wortwahl «die Envarsus-Erhaltungsdosis *sollte* daher 30% weniger als die Prograf- oder Advagraf-Dosis betragen» keine genügenden Angaben zur Erhaltungsdosierung bereithalte. Diese Formulierung lasse vermuten, dass es sich um ein blosses Umstellungsverhältnis handle, ohne dass die konkrete Erhaltungsdosis bekannt sei. In Bezug auf das Verhältnis 1:0.7 als Erhaltungsdosierung sei festzuhalten, dass eine Studie von A. _____ die Erhaltungsdosierungen von Prograf und Envarsus bei de novo-Behandlungen bei einem Verhältnis von 1:0.86 festgesetzt, eine weitere Studie (C. _____ Studie) gar ein Dosierungsverhältnis von 1:0.96 ergeben habe. Aus den erwähnten klinischen Studien gehe hervor, dass die tägliche Tacrolimus Erhaltungsdosis mit Envarsus nur circa 4-14% geringer sei als die mit Prograf, und nicht etwa 30%. Diese Diskrepanz zwischen Fachinformation und zwei unabhängigen klinischen Studien belege, dass die in der Fachinformation angegebene Äquivalenzdosis keine präzise Angabe zur Erhaltungsdosierung von Envarsus bereithalte. Sie sei nur eine blosser, für das Umstellungsverhältnis vorgenommene Schätzung.

5.4 Die Vorinstanz hat auf die Einreichung einer Duplik verzichtet (BVGeract. 19).

6.

Vorab sind die von der Rechtsprechung entwickelten Grundsätze zur dreijährlichen Überprüfung und dabei insbesondere zum TQV dazulegen.

6.1 Das Bundesgericht hat in BGE 142 V 26 bezüglich der dreijährlichen Überprüfung der Aufnahmebedingungen erkannt, dass diese nach dem

Willen des Gesetzgebers umfassend zu erfolgen hat, das heisst – sofern entsprechende Vergleichsarzneimittel vorhanden sind – unter Einschluss einer Kosten-Nutzenanalyse (a.a.O. E. 5.2.3), wie sie im Rahmen des TQV stattfindet (a.a.O. E. 5.3). Nur eine umfassende Überprüfung der Kriterien von Art. 32 Abs. 1 KVG ermöglicht es sicherzustellen, dass die im Rahmen der Aufnahme eines Arzneimittels in die SL gestellten Anforderungen während der gesamten Verweildauer auf der SL erfüllt sind (a.a.O. E. 5.2.3). Eine ausschliesslich preisbezogene Überprüfung hält vor dem Legalitätsprinzip nicht stand (a.a.O. E. 5.4 betreffend Art. 65d Abs. 1^{bis} KVV [in der von 1. Juni 2013 bis 31. Mai 2015 in Kraft gestandenen Fassung], welcher lediglich eine preisbezogene Überprüfung mittels APV vorsah; vgl. auch BVGE 2015/51; Urteil des BVer C-5675/2018 vom 10. August 2021 E. 4.2.6).

6.2 Nach ständiger Rechtsprechung wird der in der SL festgelegte Höchstpreis nicht mit direktem Bezug zum medizinischen Nutzen des Arzneimittels festgelegt. 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 stehender Heilmittel unterzogen und in Zusammenhang gesetzt mit den Kosten pro Tag oder Kur im Verhältnis zu den Kosten der anderen Arzneimittel gleicher Indikation oder ähnlicher Wirkungsweise (BGE 142 V 26 E. 5.3 mit Hinweisen). 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 beim Preisvergleich, allenfalls unter dem Gesichtspunkt der Kosten der Anwendung, Rechnung zu tragen (BGE 137 V 295 E. 6.3.2; 127 V 275 E. 2b mit Hinweis auf BGE 109 V 195 f. E. 5a; Urteil des BVer 9C_792/2016 vom 27. November 2017 E. 6.2 mit weiteren Hinweisen). Die Frage der Wirtschaftlichkeit beantwortet sich nicht anhand eines «Durchschnittspreises» sämtlicher zum gleichen Behandlungszweck zur Verfügung stehenden Arzneimittel. Dem vom Gesetzgeber angestrebten Ziel entsprechend, die Gesundheitskosten einzugrenzen, ist vielmehr zu prüfen, ob (gleich wirksame und zweckmässige) Arzneimittel zur Verfügung stehen, welche kostengünstiger als das zu prüfende Arzneimittel sind (vgl. BGE 143 V 369 E. 5.4.3). Nicht massgebend sind dabei Art und Menge des Wirkstoffs der zu vergleichenden Präparate. Auch kann sich der Preisvergleich unter Umständen auf ein einziges (Konkurrenz-)Produkt beschränken (BGE 143 V 369 E. 5.3.2; 147 V 194 E. 5.3.1 und 6.2; Urteil des BVer 9C_190/2020 vom 13. November 2020 E. 3.2.2 mit Hinweis auf BGE 137 V 295 E. 6.3.2). Eine umfassende

Wirtschaftlichkeitsprüfung im Sinne des Leitentscheids BGE 142 V 26 erheischt zwar – wenn immer möglich – den Einbezug einer Kosten-Nutzen-Analyse (mittels TQV), nicht aber den Einbezug sämtlicher Vergleichsarzneimittel (BGE 143 V 369 E. 5.3.2).

6.3 Bei der Durchführung des TQV ist die Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels gemäss Art. 65b Abs. 2 Bst. b KVV (in der seit 1. März 2017 in Kraft stehenden, hier massgeblichen Fassung) auf Grund des «Vergleichs mit anderen Arzneimitteln» zu beurteilen, wobei in Art. 65b Abs. 4^{bis} KVV der Kreis der für den TQV heranzuziehenden Arzneimittel auf solche festgelegt wird, «die zur Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden». Art. 34f Abs. 1 KLV («Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle drei Jahre; therapeutischer Quervergleich») konkretisiert, dass beim TQV nach Art. 65b Abs. 2 Bst. b KVV diejenigen Originalpräparate berücksichtigt werden, die zum Zeitpunkt der Überprüfung in der SL aufgeführt sind und zur Behandlung derselben Krankheit dienen (vgl. BGE 147 V 194 E. 5.1). Mit Bezug auf die per 1. März 2017 neu gefassten und hier anwendbaren Verordnungsbestimmungen wurde vom Bundesgericht in BGE 147 V 194 erkannt, dass der TQV grundsätzlich weiterhin nach Massgabe der bisherigen von der Rechtsprechung in diesem Bereich gesetzten Leitplanken zu erfolgen hat (vgl. Urteil des BGer 9C_710/2020 vom 10. August 2021 E. 4.2; vgl. auch Urteil des BVGer C-5675/2018 E. 4.2.7).

6.4 Bei der Beurteilung der Vergleichbarkeit der Präparate ist auf den Wortlaut der heilmittelrechtlichen Zulassung beziehungsweise der entsprechenden Fachinformation abzustellen, zumal ein Arzneimittel nur in den Grenzen der von Swissmedic zugelassenen Indikationen und Anwendungsvorschriften in die SL aufgenommen werden darf. Die therapeutische Gleichwertigkeit muss dabei mit klinischen Studien belegt werden (BGE 143 V 369 E. 6 mit Hinweisen). Dass ein zum Vergleich herangezogenes Arzneimittel über zusätzliche, über jene des zu überprüfenden Präparates hinausgehende Indikationen aufweist, steht nach der geltenden Rechtsprechung einer Berücksichtigung im Rahmen des TQV nicht entgegen (Urteile des BVGer C-7112/2017 vom 26. September 2019 E. 7.3.1; C-6252/2014 vom 8. September 2016 E. 8.4; C-6246/2014 vom 13. Oktober 2016 E. 8.4, bestätigt mit BGE 143 V 369 E. 6; vgl. dazu auch Ziff. C.2.1.2 des SL-Handbuchs. Nach der (in Anwendung von aArt. 34 Abs. 2 Bst. b KLV ergangenen) Rechtsprechung erfordert der Beizug eines Arzneimittels in den TQV keine absolute Identität mit dem zu überprüfenden Präparat (Urteile des BVGer C-6252/2014 E. 8.2 und 8.3 sowie C-6517/2018 vom 20. Oktober 2020 E. 6.7). Bei Arzneimitteln mit mehreren unterschiedlichen

Indikationen wird für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit die Hauptindikation berücksichtigt (Ziff. C.2.1.6 des SL-Handbuchs).

6.5 Ob ein Präparat in den TQV einzubeziehen ist, entscheidet sich danach, ob es als austauschbare Therapiealternative mit im Wesentlichen gleichem medizinischem Nutzen einzustufen ist (Urteil des BVGer C-6517/2018 vom 20. Oktober 2020 E. 6.8.1). Bei der Beurteilung der therapeutischen Austauschbarkeit kann (ergänzend zur Fachinformation) auch auf die einschlägigen Leitlinien der Fachgesellschaften abgestellt werden (vgl. Urteil des BVGer C-3382/2018 vom 26. Januar 2020 E. 5.6.5; Urteil des BGer 9C_190/2020 E. 4.2).

6.6 Für die Auswahl der Vergleichs Arzneimittel ist grundsätzlich die galenische Form respektive deren Zugehörigkeit zu einer bestimmten Gamme relevant. Orale Formen werden beispielsweise mit oralen Formen verglichen, retardierte mit retardierten Formen, parenterale mit parenteralen Formen usw. Der Vergleich mit anderen Formen – gammenübergreifend – ist zulässig, wenn keine Vergleichs Arzneimittel existieren, die in derselben galenischen Form in der SL aufgeführt und damit in der gleichen Gamme eingeteilt sind (Urteil des BGer 9C_710/2020 E. 5.3.1). Im Interesse möglichst adäquater Vergleichsverhältnisse sind im Rahmen des TQV wenn immer möglich Präparate mit identischer Gammenzugehörigkeit zu vergleichen (Urteil des BVGer C-6517/2018 E. 6.9.2).

6.7 Der Vorinstanz steht bei der Auswahl der Vergleichspräparate ein weiterer Ermessensspielraum zu. 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 (vgl. BGE 143 V 369 E. 5.3.3; 147 V 194 E. 5.2.2 und E. 5.5; Urteil des BGer 9C_401/2020 vom 5. März 2021 E. 2.5). Liegt mindestens ein vergleichbares Arzneimittel vor, steht es aber nicht im Ermessen der Vorinstanz, auf die Durchführung eines TQV zu verzichten, weil wie bereits erwähnt eine gesetzeskonforme und damit eine umfassende Wirtschaftlichkeitsprüfung im Sinne des Leitentscheids BGE 142 V 26 wenn immer möglich den Einbezug einer Kosten-Nutzen-Analyse voraussetzt (vgl. auch BGE 143 V 369 E. 5.3.2; Urteil des BGer 9C_354/2017 vom 26. Januar 2018 E. 6.2 sowie die Ausführungen in E. 9.5 infra). 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 E. 4.2).

6.8 Zur Bestimmung der Tagestherapiekosten ist Folgendes festzuhalten:

6.8.1 Laut Art. 65*b* Abs. 4^{bis} Bst. b KVV werden beim TQV die Kosten des Arzneimittels pro Tag oder pro Kur im Verhältnis zu den Kosten von Arzneimitteln, die zur Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden, überprüft. Vorliegend sind die Kosten pro Tag massgebend. Der TQV hat somit anhand der durchschnittlichen Tagestherapiekosten der mittleren Erhaltungsdosen der zu vergleichenden Medikamente zu erfolgen (BGE 147 V 470 E. 4.1).

6.8.2 Ein Arzneimittel darf nur in den Grenzen der von Swissmedic zugelassenen Indikationen und Anwendungsvorschriften in die Spezialitätenliste aufgenommen werden. Daher hat sich die Vorinstanz an den Wortlaut der Fachinformation zu halten (vgl. BGE 147 V 194 E. 5.3.1 mit Hinweis auf BGE 143 V 369 E. 6, vgl. auch Urteile des BVer C-5659/2020 vom 11. Mai 2022 E. 7.2; C-5618/2020 vom 30. August 2022 E. 7.3). Die in den Arzneimittelinformationen enthaltenen Indikations- und Diagnoseformulierungen respektive Anwendungsvorschriften widerspiegeln die jeweils gegenwärtigen medizinischen Kenntnisse. Es rechtfertigt sich daher, die Arzneimittel- bzw. Fachinformationen, soweit aussagekräftig, auch für die Frage nach der mittleren Erhaltungsdosierung eines Arzneimittels heranzuziehen. Dies gewährleistet namentlich, dass die zu berücksichtigenden Dosierungen respektive deren zu vergleichenden Mittelwerte («mittlere Erhaltungsdosis») in transparenter sowie rechtsgleicher Art bestimmt werden (vgl. BGE 147 V 470 E. 4.2.2).

6.8.3 Beide Parteien berufen sich auf das bundesgerichtliche «Kaskadenmodell» (vgl. BGE 147 V 470, E. 4.2.3), wonach im Einzelnen wie folgt vorzugehen ist: Können den Fachinformationen genaue Dosierungsvorschriften entnommen werden, anhand derer sich die durchschnittlichen Tagestherapiekosten berechnen lassen, sind diese zu verwenden. Dabei ist zu beachten, dass bei der Berechnung des TQV grundsätzlich den unterschiedlichen Anwendungsvorschriften gemäss Fachinformation Rechnung zu tragen ist und die verschiedenen, von Swissmedic überprüften und genehmigten Dosierungsangaben zu berücksichtigen sind (in diesem Sinne auch Urteile des BVer C-6083/2018 vom 9. Juli 2020 E. 7.3.2 m.H. und C-595/2015 vom 19. Juni 2018 E. 8.3). Hinsichtlich derjenigen Arzneimittel, für die in den Fachinformationen keine genauen Dosierungsvorschriften

vorhanden sind, kann die Bestimmung der Tagesdosis lediglich approximativ erfolgen. Allerdings hat dies im Rahmen der Untersuchungspflicht (Art. 12 VwVG) ebenfalls auf sachgerechte und nachvollziehbare Weise zu geschehen (vgl. Urteile des BVGer C-6083/2018 E. 7.3.2, C-595/2015 E. 8.4 und C-536/2015 vom 6. Juni 2017 E. 8.3). Massgebend ist, dass die jeweiligen Dosierungen für sämtliche in den TQV einzubeziehenden Arzneimittel nach denselben Bedingungen festgelegt werden (vgl. auch Urteil des BVGer C-6115/2018 vom 7. Mai 2020 E. 8.9.5).

Enthält die Fachinformation mit Blick auf die durchschnittliche Erhaltungsdosis somit eine klare Aussage zur empfohlenen oder üblichen Dosierung, ist diese dem TQV zugrunde zu legen (vgl. BGE 147 V 470 E. 4.2). Entsprechend den bundesgerichtlichen Erwägungen wird unterschieden zwischen Regeldosen (empfohlene respektive übliche Dosis) und Ausnahmedosen (nicht mehr übliche Dosis), wobei für die Bestimmung der Tagestherapiekosten lediglich die Regeldosen respektive die üblichen, empfohlenen Dosen zu berücksichtigen sind (vgl. Urteil des BVGer C-5618/2020 E. 7.5 m.w.H.). Fehlt es an derartigen präzisen Angaben zur empfohlenen Anfangs- respektive Erhaltungsdosis, ist grundsätzlich die gesamte in der Fachinformation aufgeführte Dosisspanne zu beachten, wobei deren Mittelwert heranzuziehen ist. Ergibt sich gemäss Fachinformation eine empfohlene Anfangs- respektive Erhaltungsdosis, bleibt kein Raum für das Heranziehen des jeweiligen Mittelwerts der Dosisspanne (vgl. BGE 147 V 470 E. 5.3). Sollten aber beispielsweise direkte Vergleichsstudien vorliegen, welche sachdienliche Informationen zur empfohlenen oder üblichen Dosis beinhalten, wäre diesfalls auf diese abzustellen (vgl. BGE 147 V 470 E. 4.2.3). Ergeben sich aus der Fachinformation keinerlei Auskünfte zur durchschnittlichen Erhaltungsdosis – auch nicht in Form von Dosisspannen –, können Äquivalenzdosen aus Leitlinien, klinischen Studien, ausländischen Zulassungsunterlagen etc. beigezogen werden (vgl. dazu auch Rundschreiben des BAG vom 9. Dezember 2022).

Es sind vorliegend keine Anhaltspunkte erkennbar, die gegen eine grundsätzliche Vorgehensweise in diesem Sinne sprechen (zum rechtlichen Stellenwert entsprechender bundesamtlicher Kommentierungen: BGE 145 V 289 E. 5.4.2 m.H.; Urteile des BGer 9C_401/2020 E. 4.1 und 9C_309/2020 vom 4. Dezember 2020 E. 2.3.1 und 2.3.2).

7.

7.1 Ein Arzneimittel ist anhand seiner Hauptanwendung als wirtschaftlich einzustufen, wobei auf die tatsächliche Hauptanwendung abgestellt wird

und nicht auf eine theoretisch mögliche beziehungsweise tatsächlich untergeordnete Anwendung (vgl. Urteil des BVGer C-5955/2019 vom 28. Januar 2022 E. 8.1)

7.2 Die Parteien hatten sich im Rahmen des vorinstanzlichen Verfahrens auf die Hauptindikation «Prophylaxe der Abstossung allogener Nierentransplantate» geeinigt (s.o. Sachverhalt Bst. B.b). Angesichts der Tatsache, dass diese Hauptindikation auch in den Fachinformationen von Prograf sowie den anderen Vergleichsarzneimitteln festgehalten ist (Prograf: «Prophylaxe der Abstossung allogener Leber- oder Nierentransplantate»; Envarsus: «Prophylaxe der Transplantatabstossung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern»; Sandimmun Neoral: «Prophylaxe der Abstossung allogener Nieren-, Leber-, Herz-, kombinierter Herz-Lungen-, Lungen- und Pankreas-Transplantate»; Advagraf: «Prophylaxe der Transplantatabstossung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern»), sieht auch das Gericht keine Veranlassung, davon abzuweichen.

7.3 Die Beschwerdeführerin rügt unter anderem, die Vorinstanz habe bei der Durchführung des TQV eine falsche Indikation verwendet, namentlich die «(initiale) Umstellung von Prograf auf Envarsus»; die Hauptindikation «Prophylaxe der Abstossung allogener Nierentransplantate» beziehe sich jedoch lediglich auf die «Erhaltungsdosis für de novo-Nierentransplantatempfänger». Demgegenüber vertritt die Vorinstanz die Ansicht, dass die Hauptindikation «Prophylaxe der Abstossung allogener Nierentransplantate» breit zu verstehen sei und sowohl de novo-Nierentransplantatempfänger als auch Nierentransplantatempfänger, welche von einer anderen Therapie umgestellt worden seien, miteinschliesse.

7.4 Diesbezüglich ist auf den Einwand der Beschwerdeführerin das Präparat Advagraf betreffend hinzuweisen: Zwischen den Parteien ist unstrittig, dass Advagraf für den TQV von Prograf erst berücksichtigt wurde, seitdem ersteres Präparat auch für de novo-Behandlungen zugelassen ist. So war Advagraf bei der Aufnahme in die SL im Jahre 2012 nur in der Indikation «Umstellung von Prograf bei stabilem Transplantat nach einer Nieren- oder Lebertransplantation» zugelassen und entsprechend wurde auch der TQV in dieser Indikation durchgeführt. Seit dem Jahr 2021 ist Advagraf zusätzlich von Swissmedic zugelassen für «Prophylaxe der Transplantatabstossung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern» und mit dieser neuen Indikation per 1. Oktober 2022 in die SL aufgenommen worden (vgl. < <https://compendium.ch/news/22553> > und <

www.bag.admin.ch/dam/de/sd-web/UOnSikQvfj3b/advagraf-indikationserweiterung-01-10-2022.pdf >, zuletzt besucht am 26. September 2025). Da diese neue Indikation von Advagraf der Zulassung von Prograf entspricht, kommt Advagraf seither auch als Vergleichspräparat im TQV von Prograf in Frage. Im vorliegenden Verfahren führte die Vorinstanz diesbezüglich aus, dass die Berücksichtigung von Advagraf zuvor nicht möglich gewesen sei, da Advagraf bei weniger Patientinnen und Patienten habe eingesetzt werden können (nur zur Umstellung, nicht bei «de novo»-Behandlungen) (BVGer-act. 9 Rz. 15). Die Vorgehensweise bei der Aufnahme von Advagraf in die SL verdeutlicht, dass die Vorinstanz bereits in der Vergangenheit die Indikation «Umstellung von Prograf bei stabilem Transplantat nach einer Nieren- oder Lebertransplantation» von der Indikation «Prophylaxe der Transplantatabstossung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern» unterschieden und klar voneinander getrennt hatte.

Soweit nun die Vorinstanz argumentiert, die Hauptindikation «Prophylaxe der Abstossung allogener Nierentransplantate» sei breit zu verstehen und schliesse sowohl de novo-Behandlungen als auch Therapieumstellungen mit ein, mag dies im Fall von Advagraf unter Berücksichtigung deren Historie zwar zutreffen. Im Falle von Prograf einigten sich das BAG und die Zulassungsinhaberin von Beginn an auf die Indikation «Prophylaxe der Abstossung allogener Nierentransplantate»; dies vermag aber nicht – entsprechend eines Umkehrschlusses – zu bedeuten, dass ohne explizite Spezifizierung in der Fachinformation auch die hier streitige Umstellung von Prograf/Advagraf auf Envarsus mitgemeint ist. Dabei kann der vorinstanzlichen Argumentation, es handle sich bei der Hauptindikation «Prophylaxe der Abstossung allogener Nierentransplantate» um eine weit zu verstehende Indikation, welche sowohl de novo- als auch Umstellungstherapien beinhaltet, nur mit Vorbehalten gefolgt werden. Entsprechend den obenstehenden Ausführungen ist die Indikation der blossen Umstellung von Prograf/Advagraf auf Envarsus enger gefasst und berücksichtigt folglich weniger Patienten als die Hauptindikation «Prophylaxe der Abstossung allogener Nierentransplantate». Nicht zutreffend sind daher die von der Vorinstanz diesbezüglich gezogenen Schlussfolgerungen für den TQV: Zum einen ist aus den Akten nicht ersichtlich, dass die Parteien bei der Festlegung der Hauptindikation den Einbezug von Umstellungstherapien explizit vorgesehen hatten. Zum anderen sind bei der Durchführung des TQV die Tagestherapiekosten auf Basis der Dosierung für die Hauptindikation zu berechnen (vgl. Urteil des BVGer C-5955/2019 E. 10.2; vgl. auch C-5620/2020 vom 22. Dezember 2022 E. 5.4.1). Indem die Vorinstanz alleine auf die Umstellungsdosierung von Envarsus abstellt, berücksichtigt

sie einen enger gefassten Patientenkreis und lässt de novo-Behandlungen gänzlich ausser Acht.

7.5 Darüber hinaus ist festzuhalten, dass die Abgrenzung einer Erhaltungsdosierung von einer Umstellungsdosierung nicht die Frage der Hauptindikation beschlägt, sondern eine Frage der Dosierung in der jeweiligen Anwendung darstellt. Die Parteien hatten sich, wie bereits erwähnt, generell auf die Hauptindikation «Prophylaxe der Abstossung allogener Nierentransplantate» geeinigt und keine weitere Differenzierung vorgenommen. Eine nachträgliche Spezifizierung dieser Hauptindikation dahingehend, zu welchem Zeitpunkt nach einer Nierentransplantation eine medikamentöse Behandlung mit Prograf beziehungsweise Envarsus angezeigt sein soll – nur bei de novo-Nierentransplantatempfängern oder auch bei Umstellungspatienten – erscheint vorliegend nicht sachgerecht. Nachdem die Zulassungsinhaberin die Hauptindikation unter Beizug von Prävalenzzahlen bestimmt und das BAG dem vorbehaltlos zugestimmt hat, besteht kein Raum, die Hauptindikation unter Berücksichtigung anderer Aspekte zu differenzieren.

8.

8.1 Im Folgenden ist zu prüfen, ob sich aus den Fachinformationen für Prograf, Envarsus, Advagraf und Sandimmun Neoral jeweils eine «übliche Dosis» im Sinne der dargestellten Rechtsprechung ermitteln lässt.

8.2

8.2.1 Zur Dosierung des vorliegend zu überprüfenden Arzneimittels Prograf enthält die Fachinformation folgende Angaben:

«Allgemeine Hinweise zur Verabreichung von Prograf

Die nachstehend empfohlenen Dosierungen für die orale oder intravenöse Verabreichung von Prograf müssen anhand der Blutspiegel an die individuellen Bedürfnisse jedes Patienten angepasst werden.

Die Analyse der klinischen Studien legt nahe, dass die Mehrheit der Patienten mit Erfolg behandelt wird, wenn die Blutspiegel von Tacrolimus 20 ng/ml nicht übersteigen. Bei der Interpretation der Blutspiegel ist der klinische Zustand des Patienten zu berücksichtigen [...].

[...]

Nierentransplantation

Primäre Immunsuppression beim Erwachsenen – mit und ohne Initialbehandlung mit Antikörpern

Bei Patienten ohne Initialbehandlung mit Antikörpern sollte die Therapie mit Prograf per os in den ersten 24 Stunden nach dem operativen Eingriff mit 0,30 mg/kg/Tag eingeleitet werden, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen (morgens und abends).

Bei Patienten mit einer Antikörper-Initialbehandlung wird eine Dosis von 0,20 mg/kg/Tag per os empfohlen, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen (morgens und abends).

Wenn die Behandlung aufgrund des klinischen Zustands des Patienten nicht per os begonnen werden kann, sollten intravenös 0,05-0,10 mg/kg/24 h als Dauertropfinfusion verabreicht werden.

[...]

Erhaltungstherapie – erwachsene und pädiatrische Patienten

Um das Transplantat am Leben zu erhalten, ist eine ständige Immunsuppression mit Tacrolimus per os nötig. Die Erhaltungsdosis ist bei jedem einzelnen Patienten individuell einzustellen. Sie kann in der Regel während der Erhaltungstherapie unter Berücksichtigung des Abstossungsrisikos und der Verträglichkeit gesenkt werden.

[...]»

8.2.2 Das in den TQV miteinbezogene Arzneimittel Envarsus ist gemäss Fachinformation wie folgt zu dosieren:

«Dosierung

Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind als Richtlinien gedacht. Envarsus wird normalerweise in der ersten postoperativen Phase in Kombination mit anderen Immunsuppressiva gegeben. Die Dosis richtet sich dabei nach dem gewählten immunsuppressiven Regime.

Die Dosierung von Envarsus sollte auf der klinischen Beurteilung von Abstossung und Verträglichkeit und auf individuelle Blutspiegelbestimmungen beruhen [...].

Die Dosis von Envarsus wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. Veränderungen des Zustands des Patienten nach Transplantation können die Pharmakokinetik von Tacrolimus beeinflussen und weitere Dosisanpassungen erforderlich machen. [...]

Prophylaxe der Nierentransplantatabstossung

Die Envarsus-Therapie sollte mit 0,17 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen. [...]

Umstellung von mit Prograf oder Advagraf behandelten Patienten auf Envarsus - Allograft-Transplantatpatienten

[...] Allograft-Transplantatpatienten mit zweimal täglicher Dosierung von Prograf (sofortige Freisetzung) oder Advagraf (einmal täglich), die auf einmal täglich Envarsus umgestellt werden, sollten im Verhältnis 1:0,7 (mg:mg) der täglichen Gesamtdosis umgestellt werden und die Envarsus-Erhaltungsdosis sollte daher 30% weniger als die Prograf- oder Advagraf-Dosis betragen.

Bei stabilen Patienten, die von Tacrolimus-Arzneimitteln mit sofortiger Freisetzung (zweimal täglich) auf Envarsus (einmal täglich) im Verhältnis 1:0,7 (mg:mg) bezogen auf die Gesamttagesdosis umgestellt wurden, war die mittlere systemische Exposition gegenüber Tacrolimus (AUC_{0-24}) ähnlich wie die der Tacrolimus-Arzneimittel mit sofortiger Freisetzung. Das Verhältnis zwischen Tacrolimus-Talspiegeln (C_{24}) und systemischer Exposition (AUC_{0-24}) von Envarsus entspricht dem der Tacrolimus-Arzneimittel mit sofortiger Freisetzung. [...]

Es sollten Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass nach der Umstellung eine gleiche systemische Exposition aufrechterhalten wird.

[...]»

8.2.3 Für das ebenfalls in der Vergleichsgruppe berücksichtigte Arzneimittel Advagraf sind folgende Dosierungen zu beachten:

«Dosierung/Anwendung

[...]

Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht. Die Dosis richtet sich dabei nach dem gewählten immunsuppressiven Regime. Die Dosierung von Advagraf sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall und auf Blutspiegelbestimmungen beruhen [...].

Bei *de novo* nieren- und lebertransplantierten Patienten war unter Advagraf die AUC_{0-24} von Tacrolimus an Tag 1 jeweils um 32% bzw. 50% niedriger im Vergleich zu Kapseln mit unmittelbarer Freisetzung (Prograf) bei äquivalenten Dosen. [...]

Prophylaxe der Nierentransplantatabstoßung

Die Advagraf-Therapie sollte mit 0,20 - 0,30 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen. Die Dosis von Advagraf wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. [...] Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da sich die Pharmakokinetik von Tacrolimus im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation verändern kann.»

8.2.4 Das Präparat Sandimmun Neoral ist gemäss Fachinformation schliesslich folgendermassen zu dosieren:

«Organtransplantation

Die Initialdosis beträgt 10-15 mg/kg, verabreicht innerhalb von 12h vor der Transplantation und verteilt auf 2 Einzeldosen. Diese Dosierung ist während 1 bis 2 Wochen nach der Operation beizubehalten. Anschliessend kann die Dosis entsprechend den Blutspiegeln nach und nach bis zu einer Erhaltungsdosis von 2-6 mg/kg/d, verabreicht in 2 Einzeldosen, gesenkt werden.

Bei Patienten mit Nierentransplantation wurde festgestellt, dass Dosen unter 3-4 mg/kg/d, die minimale Blutspiegel von unter 50-100 ng/ml zur Folge haben, mit einem erhöhten Risiko von Abstossungsepisoden verbunden sind. [...]

8.3 Die Parteien sind sich dahingehend einig, dass die Fachinformationen von Prograf und Advagraf keine differenzierten Erhaltungsdosierungsangaben zur Prophylaxe der Abstossung allogener Nierentransplantate enthalten, wohingegen der Fachinformation von Sandimmun Neoral hinreichend detaillierte Angaben zur üblichen Dosis zu entnehmen sind. Für den TQV berücksichtigte das BAG die von der Beschwerdeführerin in die Internet-Applikation eingegebenen Erhaltungsdosierungen von Prograf und Advagraf, gestützt auf die Studie B._____, sowie die den Fachinformationen zu Sandimmun Neoral entnehmende Erhaltungsdosierung (Stellungnahme des BAG vom 4. Juli 2023; BVGer-act. 1 Beilage 3). Strittig ist vorliegend lediglich, ob der Fachinformation von Envarsus genaue Angaben zur *Erhaltungsdosierung* entnommen werden können oder nicht.

8.4

8.4.1 Zunächst kann festgehalten werden, dass die Fachinformation des Vergleichsarzneimittels Envarsus hinsichtlich der Dosierung insgesamt sehr offen formuliert ist. So enthält sie betreffend die Prophylaxe der Nierentransplantatabstossung zwar eine Initialdosierung, lässt aber mit der Formulierung «Die Envarsus-Therapie *sollte* mit 0,17 mg/kg/Tag [...] beginnen» einen gewissen Freiraum. Dasselbe gilt auch für die – von der Vorinstanz als übliche Dosis herangezogene – Umstellungsdosierung, wonach die Envarsus-Erhaltungsdosis 30% weniger als die Prograf- oder Advagraf-Dosis betragen *sollte*. Demnach ergibt sich bereits aus dem allgemeinen Sprachgebrauch des Verbs «sollen», dass es sich nicht um eine zwingende Dosierungsangabe handelt. Wie von der Beschwerdeführerin zutreffend ausgeführt (BVGer-act. 15 Rz. 17), lässt der Wortlaut ferner

vermuten, dass es sich lediglich um ein Umstellungsverhältnis handelt, ohne dass Aussagen über eine konkrete Erhaltungsdosis getroffen werden. Im Übrigen weist die Fachinformation bereits in der Einleitung zur Dosierung von Envarsus darauf hin, dass die empfohlenen Initialdosen als *Richtlinien* gedacht sind und die Dosis sich nach dem gewählten immunsuppressiven Regime richtet. Diese allgemeine sprachliche Offenheit lässt annehmen, dass eine differenzierte übliche Dosis nicht alleine anhand der Fachinformation von Envarsus ermittelt werden kann.

Überdies ist mit Blick auf die Fachinformation des Vergleichsarzneimittels Sandimmun Neoral ein Unterschied in der Formulierungsweise zur Erhaltungsdosierung im Vergleich zur Fachinformation von Envarsus festzustellen. Die Parteien sind sich hinsichtlich Sandimmun Neoral einig, dass sich aus deren Fachinformation eine massgebliche übliche Dosis ergibt. Dabei beträgt gemäss Fachinformation die Initialdosis von Sandimmun Neoral bei einer Organtransplantation 10-15mg/kg, wobei nach 1-2 Wochen diese Dosierung entsprechend den Blutspiegeln nach und nach bis zu einer «Erhaltungsdosis von 2-6 mg/kg/d» gesenkt werden kann. Bei Patienten mit Nierentransplantation sind Dosen unter 3-4 mg/kg/d mit einem erhöhten Abstossungsrisiko verbunden. Die Fachinformation von Sandimmun enthält mithin nicht nur eine explizite Dosisspanne zur Initialdosis, sondern auch differenzierte Angaben zur Erhaltungsdosierung, und lässt mit der Formulierungsweise («beträgt», «kann gesenkt werden») weniger Spielraum. Die von der Vorinstanz vertretene Ansicht, sowohl bei Sandimmung Neoral als auch bei Envarsus seien der Fachinformation genaue Angaben zur Erhaltungsdosierung zu entnehmen, greift nach dem Gesagten zu kurz.

8.4.2 Soweit die Vorinstanz weiter die Ansicht vertritt, die in der Fachinformation von Envarsus festgelegte Umstellungsdosierung von Prograf beziehungsweise Advagraf auf Envarsus könne als Erhaltungsdosis herangezogen werden, kann dem nicht gefolgt werden. Einerseits ist *per definitionem* eine Erhaltungsdosierung klarerweise nicht einfach mit einer Umstellungsdosierung gleichzusetzen. Unter der Erhaltungsdosis versteht man die minimale Menge eines einzelnen Arzneimittels, die regelmässig eingenommen werden muss, damit der erwünschte Therapieeffekt (eintritt und) beibehalten wird. Bei einer Umstellung findet hingegen ein Wechsel von einem Arzneimittel auf ein anderes statt, wobei die Umstellungsdosis die Dosierung des neuen Medikaments betrifft. Die Umstellungsdosierung kann mithin, wie von der Beschwerdeführerin unter anderem vorgebracht, durchaus als Initialdosierung des neuen Arzneimittels erachtet werden. Für diese Ansicht spricht ebenso der Wortlaut in der Fachinformation von Envarsus,

wonach «[n]ach der Umstellung von Tacrolimus-Arzneimitteln Dosisanpassungen durchgeführt werden sollten, um sicherzustellen, dass nach der Umstellung eine gleiche systemische Exposition aufrechterhalten wird». Andererseits ist, wie bereits erläutert (s.o. E. 7.2 ff.), die vorinstanzliche Argumentation, die Hauptindikation sei weit zu verstehen und umfasse nicht nur de novo-Nierentransplantatempfänger, sondern auch Umstellungspatienten, in dieser Einfachheit abzulehnen.

8.4.3 Die Beschwerdeführerin brachte im Weiteren auf Beschwerdeebene vor, die verfügbaren klinischen Daten würden dem Verhältnis von 1:0.7 als Erhaltungsdosierung widersprechen (BVGer-act. 15 Rz. 18 ff.). Sie beruft sich dabei auf die bereits im vorinstanzlichen Verfahren von beiden Parteien herangezogene Studie von A._____, welche die Erhaltungsdosierung von Prograf und Envarsus bei de novo-Behandlung untersucht hat. Gemäss dieser Studie betrage das Verhältnis 1:0.86 in den ersten zwölf Monaten nach der Nierentransplantation. Aus einer weiteren Studie gehe sodann hervor, dass die tägliche Tacrolimus Erhaltungsdosis mit Envarsus nur circa 4-14% geringer sei als die mit Prograf (D._____.). Diesbezüglich hielt das BAG im vorinstanzlichen Verfahren fest, dass der Abschnitt in der Fachinformation von Envarsus, wonach die Envarsus-Erhaltungsdosis 30% weniger als die Prograf- oder Advagraf betragen soll, auf einer Phase II-Studie beruhe, in welcher de novo-Nierentransplantatempfänger eingeschlossen worden seien. Die Fachinformation sei selbst nach der Publikation der Phase III-Studien von A._____ nicht weiter angepasst worden und berufe sich somit weiterhin auf ein Verhältnis von 1:0.7.

Der Beschwerdeführerin ist dahingehend zuzustimmen, dass das in der Fachinformation von Envarsus berücksichtigte Verhältnis von 1:0.7 durch die hinzugezogenen Vergleichsstudien von A._____ und D._____ offensichtlich nicht gestützt wird. Die Vorinstanz beruft sich in ihrer Argumentation lediglich auf die Tatsache, dass die Fachinformation von Envarsus auch nach der erwähnten Studie von A._____ nicht angepasst worden sei. Auf die Studie von D._____ geht die Vorinstanz – auch aufgrund ihres Verzichts auf die Einreichung einer Duplik – nicht ein. Für das Bundesverwaltungsgericht bleibt nach dem Gesagten nicht nachvollziehbar, inwiefern die Fachinformation von Envarsus mit einer Formulierung, die *Umstellungsdosierung* sollte 30% weniger als die Prograf- oder Advagraf-Dosis betragen, dem im Zusammenhang mit dem TQV interessierenden Erfordernis differenzierter *Erhaltungsdosierungsangaben* gerecht werden soll, insbesondere in Anbetracht anderslautender direkter Vergleichsstudien zu Letzteren.

8.5 Nach dem Gesagten erweist sich die Abstützung auf die in der Fachinformation von Envarsus festgehaltene Umstellungsdosierung (Umstellung von Prograf/Advagraf zu Envarsus) als nicht nachvollziehbar. Die Vorinstanz wird bei diesem Ergebnis ergänzende Abklärungen vorzunehmen haben, um die sachgerechte übliche Tagesdosis für Envarsus zu bestimmen und je nach Ergebnis dieser Abklärungen diese dem neuen TQV von Prograf zugrunde legen zu können.

9.

9.1 Aufgrund des Dargelegten ist zusammenfassend festzuhalten, dass die der Verfügung vom 13. Oktober 2023 zugrundeliegende Preissenkung weder auf einem rechtsgenügend abgeklärten Sachverhalt noch auf einem rechtskonform durchgeführten TQV beruht. Im Ergebnis ist die Beschwerde somit insoweit gutzuheissen, als die angefochtene Verfügung vom 13. Oktober 2023 aufzuheben und die Sache an die Vorinstanz zurückzuweisen ist, damit diese nach erfolgten Abklärungen und neuer Überprüfung im Sinne der Erwägungen über die Preise von Prograf neu verfüge (Art. 61 Abs. 1 VwVG).

9.2 Festzuhalten bleibt, dass das BAG einer allfälligen Beschwerde gegen seine Verfügung vom 13. Oktober 2023 die aufschiebende Wirkung nicht entzogen hat, weshalb das hier infrage stehende Medikament bis heute (provisorisch) auf dem bisherigen Preisniveau in der SL geführt wurde (vgl. dazu < [http://www.<spezialitätenliste.ch >](http://www.spezialitätenliste.ch), zuletzt besucht am 26. September 2025). Das BAG ist mit dem vorliegenden Urteil gehalten, weitere Abklärungen und eine neue Preisüberprüfung für dieses Arzneimittel im Sinne der Erwägungen vorzunehmen.

10.

Zu befinden bleibt 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. 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 16-seitigen Beschwerdeschrift vom 14. November 2023 mit umfangreichen Beilagen (BVGer-act. 1) und der 10-seitigen Replik vom 21. Juni 2024 (BVGer-act. 15) zu berücksichtigen Unter Berücksichtigung des Verfahrensausgangs, der zu prüfenden Rügen, des gebotenen und aktenkundigen Aufwands, der Bedeutung der Streitsache und der Schwierigkeit der vorliegend zu beurteilenden Fragen, ist der Beschwerdeführerin zu Lasten der Vorinstanz eine als angemessen zu erachtende Parteientschädigung von Fr. 5'000.– (inkl. Auslagen und Mehrwertsteuer) zuzusprechen. Die Vorinstanz hat keinen Anspruch auf eine Parteientschädigung (Art. 7 Abs. 3 VGKE).

(Dispositiv nächste Seite)

Demnach erkennt das Bundesverwaltungsgericht:

1.

Die Beschwerde wird dahingehend gutgeheissen, dass die Verfügung vom 13. Oktober 2023 aufgehoben und die Sache an die Vorinstanz zurückgewiesen wird, damit diese nach erfolgten Abklärungen und neuer Überprüfung im Sinne der Erwägungen über die Preise von Prograf neu verfüge.

2.

Es werden keine Verfahrenskosten erhoben. Der geleistete Kostenvorschuss in der Höhe von Fr. 5'000.– 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. 5'000.– zugesprochen.

4.

Dieses Urteil geht an die Beschwerdeführerin, die Vorinstanz und das Eidgenössische Departement des Innern.

Für die Rechtsmittelbelehrung wird auf die nächste Seite verwiesen.

Der vorsitzende Richter:

Die Gerichtsschreiberin:

Beat Weber

Natassia Gili

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: