



9C_612/2020

Urteil vom 22. September 2021

II. sozialrechtliche Abteilung

Besetzung

Bundesrichter Parrino, Präsident,
Bundesrichter Stadelmann,
Bundesrichterinnen Moser-Szeless, Viscione, Bundesrichter Abrecht,
Gerichtsschreiberin Fleischanderl.

Verfahrensbeteiligte

A. _____ GmbH,
vertreten durch Rechtsanwalt Dr. Andreas Wildi und Rechtsanwältin Stephanie Eggimann,
Beschwerdeführerin,

gegen

Bundesamt für Gesundheit, Kranken- und Unfallversicherung, Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern,
Beschwerdegegner.

Gegenstand

Krankenversicherung (Spezialitätenliste; dreijährliche Überprüfung der Aufnahmebedingungen),

Beschwerde gegen das Urteil des Bundesverwaltungsgerichts vom 20. August 2020 (C-6091/2018).

Sachverhalt:

A.

A.a. Die A. _____ GmbH ist Zulassungsinhaberin des vom Schweizerischen Heilmittelinstitut (Swissmedic) zugelassenen Arzneimittels B. _____, welches in verschiedenen Packungsgrössen (www, www und www Stück) in der Form von Filmtabletten à xxx mg auf der Liste der pharmazeutischen Spezialitäten und konfektionierten Arzneimittel mit Preisen (Spezialitätenliste [SL]) figuriert. Es enthält den Wirkstoff C. _____ und dient der Behandlung (...).

A.b. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) teilte der A. _____ GmbH mit Rundschreiben vom 13. Dezember 2017 mit, dass B. _____ der dreijährlichen Überprüfung der Aufnahmebedingungen der in der SL gelisteten Präparate unterzogen werde, und ersuchte um Eingabe der dafür erforderlichen Daten in die bereitgestellte Internet-Applikation bis yyy. Insbesondere wurden Angaben zur Wirksamkeit und Zweckmässigkeit sowie - mit Blick auf das Kriterium der Wirtschaftlichkeit - zu den Grundlagen des von der Zulassungsinhaberin vorgenommenen Therapeutischen Quervergleichs (TQV) gefordert. In Bezug auf Letzteren schlug die A. _____ GmbH in ihrer Stellungnahme vom yyy als Vergleichspräparate insbesondere D. _____, E. _____, F. _____, G. _____ und H. _____ vor. Während in der Folge Einigkeit bestand hinsichtlich der Referenzarzneimittel sowie der mittleren Dosierungen und ausgewählten Packungen von D. _____, E. _____, F. _____ und G. _____, blieb zwischen den Parteien die Frage der mittleren Dosis von B. _____ und H. _____ sowie der heranzuziehenden (kleinsten) Packungsgrösse von H. _____ umstritten. Mit Verfügung vom 21. September 2018 ermittelte das BAG einen Senkungssatz von -27.7743335 % (TQV von -24.3724854 % und Auslandpreisvergleich [APV] von -31.233726 %) und setzte die Publikumspreise von B. _____ per yyy wie folgt fest: B. _____ Filmtabletten xxx mg www Stück à Fr. zzz, B. _____ Filmtabletten xxx mg www Stück à Fr. zzz und B. _____ Filmtabletten xxx mg www Stück à Fr. zzz.

B.

Die dagegen erhobene Beschwerde wies das Bundesverwaltungsgericht mit Urteil vom 20. August 2020 ab; gleichzeitig änderte es, nachdem es der A. _____ GmbH eine reformatio in peius angedroht hatte, die angefochtene Verfügung dahingehend ab, als die Publikumspreise wie folgt festgesetzt wurden: B. _____ Filmtabletten xxx mg www Stück à Fr. zzz, B. _____ Filmtabletten xxx mg www Stück à Fr. zzz und B. _____ Filmtabletten xxx mg www Stück à Fr. zzz.

C.

Die A. _____ GmbH lässt Beschwerde in öffentlich-rechtlichen Angelegenheiten führen und die Aufhebung des angefochtenen Urteils sowie der Verfügung des BAG vom 21. September 2018 beantragen; eventualiter sei die Angelegenheit zur Neuberechnung der wirtschaftlichen Fabrikabgabe- und Publikumspreise an das Bundesverwaltungsgericht oder an das BAG zurückzuweisen. Das BAG schliesst auf Abweisung der Beschwerde. Die A. _____ GmbH hält replikweise an ihren Rechtsbegehren fest.

Erwägungen:

1.

1.1. Mit der Beschwerde in öffentlich-rechtlichen Angelegenheiten kann u.a. die Verletzung von Bundesrecht gerügt werden (Art. 95 lit. a BGG). Die Feststellung des Sachverhalts kann nur gerügt werden, wenn sie offensichtlich unrichtig ist oder auf einer Rechtsverletzung im Sinne von Art. 95 BGG beruht und wenn die Behebung des Mangels für den Ausgang des Verfahrens entscheidend sein kann (Art. 97 Abs. 1 BGG). Das Bundesgericht legt seinem Urteil den Sachverhalt zugrunde, den die Vorinstanz festgestellt hat (Art. 105 Abs. 1 BGG). Es kann die Sachverhaltsfeststellung der Vorinstanz von Amtes wegen berichtigen oder ergänzen, wenn sie offensichtlich unrichtig ist oder auf einer Rechtsverletzung im Sinne von Art. 95 BGG beruht (Art. 105 Abs. 2 BGG).

1.2. Das Bundesgericht wendet das Recht von Amtes wegen an (Art. 106 Abs. 1 BGG). Indes prüft es, unter Berücksichtigung der allgemeinen Begründungspflicht der Beschwerde (vgl. Art. 42 Abs. 1 BGG), grundsätzlich nur die geltend gemachten Rügen, sofern die rechtlichen Mängel nicht geradezu offensichtlich sind (**BGE 145 V 57** E. 4.2 mit Hinweis).

2.

2.1. Im Streit steht, ob die Vorinstanz durch die von ihr vorgenommene Festsetzung der Publikumspreise des Medikaments B. _____ Bundesrecht verletzt hat.

2.2. Die massgeblichen rechtlichen Grundlagen wurden im angefochtenen Urteil zutreffend dargelegt. Es betrifft dies namentlich die Bestimmungen und Grundsätze des KVG zur Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit der Leistungen nach Art. 25-31 KVG (Art. 32 Abs. 1 KVG [sog. WZW-Kriterien]; zum komparativen Charakter der Wirtschaftlichkeit: **BGE 142 V 26** E. 5.2.1), zur periodischen Überprüfung dieser Voraussetzungen (Art. 32 Abs. 2 KVG; **BGE 142 V 26** E. 5.2.3 und 5.3), zum Ziel der qualitativ hoch stehenden und zweckmässigen gesundheitlichen Versorgung zu möglichst günstigen Kosten (Art. 43 Abs. 6 KVG) sowie zur SL (Art. 52 Abs. 1 lit. b KVG). Korrekt wiedergegeben wurden ferner die relevanten Normen der KVV und der KLV zu den Bedingungen für die Aufnahme von Arzneimitteln in die SL, zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit im Allgemeinen und zur Überprüfung der SL-Aufnahmebedingungen alle drei Jahre. Darauf wird verwiesen.

2.2.1. Hervorzuheben ist insbesondere, dass ein Arzneimittel nach Art. 65b Abs. 1 KVV als wirtschaftlich gilt, wenn es die indizierte Heilwirkung mit möglichst geringem finanziellem Aufwand gewährleistet. Diese Bestimmung konkretisiert das in Art. 43 Abs. 6 KVG festgehaltene Sparsamkeitsgebot bzw. das Ziel der periodischen Überprüfung gemäss Art. 32 Abs. 2 KVG im Sinne der Sicherstellung, dass die Arzneimittel der SL die WZW-Kriterien von Art. 32 Abs. 1 KVG jederzeit erfüllen (**BGE 143 V 369** E. 5.3.2 mit Hinweisen). Die Wirtschaftlichkeit wird auf Grund eines APV und eines TQV beurteilt (Art. 65b Abs. 2 lit. a und b KVV; dazu grundlegend: **BGE 142 V 26** E. 5.2.2 und 5.2.3; vgl. auch **BGE 142 V 368** E. 5.3, 488 E. 8.2 f.; Urteile 9C_537/2020 vom 13. April 2021 E. 3.3.2, zur Publikation vorgesehen, und 9C_309/2020 vom 4. Dezember 2020 E. 3). Nach der Ermittlung des durchschnittlichen Preises der Referenzländer im APV und des durchschnittlichen Preises anderer Arzneimittel im TQV werden beide Preise je hälftig gewichtet (Art. 65b Abs. 5 KVV).

2.2.2. Das Augenmerk ist ferner auf das (Preis-) Überprüfungsverfahren gemäss Art. 65d Abs. 1 KVV zu richten, wonach das BAG sämtliche Arzneimittel, die in der SL aufgeführt sind, alle drei Jahre daraufhin überprüft, ob sie die Aufnahmebedingungen noch erfüllen. Die Arzneimittel werden auf Grund ihrer Zugehörigkeit zu einer therapeutischen Gruppe der SL in drei Einheiten aufgeteilt. Jede Einheit wird alle drei Jahre überprüft (Art. 65d Abs. 1 KVV; Art. 34d KLV). Im Rahmen der dreijährlichen Überprüfung werden beim TQV nach Art. 65b Abs. 2 lit. b KVV diejenigen Originalpräparate berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Überprüfung in der SL aufgeführt sind und zur Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden (Art. 34f

Abs. 1 KLV). Der TQV wird auf der Basis der kleinsten Packung und Dosierung durchgeführt, es sei denn, die kleinste Packung und Dosierung erlaubt insbesondere auf Grund unterschiedlicher Dosierungen bei Therapiebeginn oder unterschiedlicher Packungsgrössen keinen adäquaten Vergleich (Art. 65d Abs. 3 KVV). Die Zulassungsinhaberin hat dem BAG sämtliche notwendigen Informationen bekannt zu geben (Art. 65d Abs. 5 KVV). Ergibt die Überprüfung, dass der geltende Höchstpreis zu hoch ist, so verfügt das BAG auf den 1. Dezember des Überprüfungsjahrs eine Preissenkung auf den nach Art. 65b Abs. 5 und Art. 67 Abs. 1 quater KVV ermittelten Höchstpreis (Art. 65d Abs. 4 Satz 1 KVV). 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).

3.

3.1. Anerkanntermassen verfügt B. _____ über eine gültige Zulassung von Swissmedic. Einig sind sich die Verfahrensbeteiligten auch dahingehend, dass das Medikament die SL-Aufnahmekriterien der Wirksamkeit und Zweckmässigkeit (weiterhin) erfüllt und dessen Wirtschaftlichkeit anhand eines APV und eines TQV zu beurteilen ist.

3.2. Umstritten ist in diesem Zusammenhang jedoch die vom Beschwerdegegner im Rahmen der dreijährlichen Überprüfung der Aufnahmebedingungen angeordnete, durch das Bundesverwaltungsgericht noch erhöhte Preisreduktion. Dabei wurde die Berechnung des APV nicht beanstandet. Zu Diskussionen Anlass gab und gibt demgegenüber der vorinstanzlich vorgenommene TQV. Unterschiedliche Auffassungen vertreten werden in diesem Kontext insbesondere hinsichtlich der massgebenden Erhaltungsdosen von B. _____ und dem Vergleichspräparat H. _____ sowie der Frage, von welcher Packungsgrösse bei letztgenanntem Medikament auszugehen ist.

4.

Zu prüfen ist zunächst - mit Blick auf Art. 65b Abs. 4bis KVV - die Bundesrechtskonformität der vorinstanzlichen Feststellung, der TQV von B. _____ sei bei B. _____ und H. _____ nach Massgabe der mittleren Erhaltungsdosen durchzuführen, welche wie bei den Referenzprodukten D. _____, E. _____, F. _____ und G. _____ auf der Basis der jeweils mittleren Dosisspanne festzulegen seien und daher xxx mg (B. _____) respektive xxx mg täglich (H. _____) betragen.

4.1. Laut Art. 65b Abs. 4bis lit. b KVV werden beim TQV die Kosten des Arzneimittels pro Tag oder Kur im Verhältnis zu den Kosten von Arzneimitteln überprüft, die zur Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden. Der TQV hat somit - grundsätzlich unstrittig - anhand der durchschnittlichen Tagestherapiekosten der mittleren Erhaltungsdosen der zu vergleichenden Medikamente zu erfolgen.

4.2. In einem ersten Schritt zu beurteilen ist, auf welche Weise bzw. gestützt auf welche Grundlage die mittlere Erhaltungsdosis eines Medikaments zu ermitteln ist.

4.2.1. Die gültige Zulassung von Swissmedic bildet notwendige (vgl. Art. 65 Abs. 1 KVV und Art. 30 Abs. 1 lit. b KLV), aber nicht hinreichende Bedingung für die Aufnahme eines Arzneimittels in die SL. Swissmedic erteilt nach Prüfung insbesondere der Qualität, der Sicherheit und der Wirksamkeit des Arzneimittels (vgl. Art. 10 Abs. 1 lit. a und Abs. 2 des Bundesgesetzes vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte [Heilmittelgesetz, HMG; SR 812.21]) die heilmittelrechtliche Zulassung ausdrücklich für definierte Indikationen oder Anwendungsgebiete; sie genehmigt ferner auch die entsprechende Arzneimittelinformation (Art. 16 Abs. 1 lit. c und Abs. 3, Art. 26 ff. der Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel [Arzneimittelverordnung, VAM; SR 812.212.21]). Eine Aufnahme in die SL ist nur in den Grenzen der Indikationen und Anwendungsvorschriften gemäss der Swissmedic-Zulassung möglich. Das BAG seinerseits prüft, ob die WZW-Kriterien erfüllt sind und entscheidet über die Aufnahme in die SL (vgl. Art. 65 Abs. 3 KVV und Art. 30 Abs. 1 lit. a KLV). Das BAG kann die Aufnahme mit Bedingungen und Auflagen versehen (Art. 65 Abs. 5 KVV); des Weiteren kann die Aufnahme in die SL unter der Bedingung einer Limitierung erfolgen (Art. 73 KVV).

Angesichts dieser doppelstufigen Zulassungsprüfung, wobei entscheidend ist, dass die nachgelagerte SL-Zulassung namentlich in Bezug auf die Indikationen nicht weiter gehen darf, als die heilmittelrechtliche Zulassung, muss das BAG auf die Swissmedic-Zulassung respektive die entsprechende Fachinformation abstellen (**BGE 143 V 369** E. 6 mit Hinweisen; vgl. auch Urteil 9C_537/2020 vom 13. April 2021 E. 5.3.1, zur Publikation vorgesehen). Die zugelassenen Arzneimittel und damit einhergehend auch die Fachinformationen überprüft Swissmedic periodisch sowie nach jeweils fünf Jahren anlässlich der Erneuerung der Zulassung (Art. 16 Abs. 2 Satz 1 und Art. 16b Abs. 1 und 2, Art. 16c HMG; vgl. auch Ziff. 5.1 und 5.2 der von Swissmedic herausgegebenen Wegleitung "Erneuerung und Verzicht der Zulassung/Statuswechsel Haupt- und Exportzulassung HMV4"). Die Zulassungsinhaberin ist verpflichtet, die Arzneimittelinformation laufend und unaufgefordert dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie neuen Ereignissen und Bewertungen anzupassen (vgl. Art. 28 Satz 1 VAM).

4.2.2. Die in den Arzneimittelinformationen enthaltenen Indikations- und Diagnoseformulierungen respektive Anwendungsvorschriften widerspiegeln nach dem Gesagten die jeweils gegenwärtigen medizinischen Erkenntnisse. Es rechtfertigt sich daher, diese, soweit aussagekräftig (vgl. E. 4.2.3 hiernach), auch für die

Frage nach der mittleren Erhaltungsdosierung eines Arzneimittels heranzuziehen. Gründe, hier von dieser Sichtweise abzuweichen, die namentlich gewährleistet, dass die zu berücksichtigenden Dosierungen respektive deren zu vergleichenden Mittelwerte ("mittlere Erhaltungsdosis" [vgl. E. 4.1 hiervor]) in transparenter sowie rechtsgleicher Art bestimmt werden, sind nicht auszumachen. Keine in diesem Sinne relevante Grundlage stellen für die vorliegenden Belange demgegenüber die von der Schweizerischen Gesellschaft I. _____ und der Schweizerischen Gesellschaft J. _____ in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft K. _____ erarbeiteten Behandlungsempfehlungen betreffend " (...) " (publ. in: [...]) dar, auf welche das BAG sich anfänglich abstützte, von denen es sich nunmehr jedoch ebenfalls distanziert hat (vgl. letztinstanzliche Vernehmlassung vom 5. Januar 2021). Wie die Vorinstanz im angefochtenen Urteil (in Wiedergabe des bereits in ihrem Urteil C-6115/2018 vom 7. Mai 2020 [E. 8.3] Ausgeführten) zutreffend erwogen hat, entsprechen die besagten Empfehlungen nicht dem aktuellen Wissensstand und weichen zudem von den Fachinformationen ab.

4.2.3. Zusammenfassend ist daher wie folgt vorzugehen: 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 Bundesverwaltungsgerichts] C-6083/2018 vom 9. Juli 2020 E. 7.3.2 mit Hinweisen 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 Bundesverwaltungsgerichts] C-6083/2018 vom 9. Juli 2020 E. 7.3.2, C-595/2015 vom 19. Juni 2018 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 Bundesverwaltungsgerichts] 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. Fehlt es an derartigen präzisen Angaben, ist grundsätzlich die gesamte in der Fachinformation aufgeführte Dosisspanne zu beachten, wobei deren Mittelwert heranzuziehen ist. Die Dosisspanne bildet jedoch dann keine hinreichende Grundlage, wenn beispielsweise direkte Vergleichsstudien vorliegen, welche sachdienliche Informationen zur empfohlenen oder üblichen Erhaltungsdosis beinhalten; diesfalls ist darauf abzustellen. 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. Dieser, vom BAG zwischenzeitlich im Rundschreiben "Umsetzung der Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle drei Jahre im Jahr 2020" vom 2. Dezember 2019 beschriebenen "Kaskade" zur Ermittlung der durchschnittlichen Erhaltungsdosis wird auch von Seiten der Beschwerdeführerin nicht opponiert. Es sind keine Anhaltspunkte erkennbar, die gegen eine grundsätzliche Vorgehensweise in diesem Sinne sprechen (zum rechtlichen Stellenwert entsprechender bundesamtlicher Kommentierungen: **BGE 147 V 194** E. 5.3.2; **145 V 289** E. 5.4.2 mit Hinweisen; Urteile 9C_401/2020 vom 5. März 2021 E. 4.1 und 9C_309/2020 vom 4. Dezember 2020 E. 2.3.1 und 2.3.2).

5.

5.1. Die Fachinformationen betreffend B. _____ sowie die einzelnen Vergleichsmedikamente stellen sich, wie im angefochtenen Urteil detailliert wiedergegeben, folgendermassen dar:

B. _____ ist als Filmtablette in verschiedenen Packungsgrössen erhältlich (www, www und www Stück à je xxx mg). Zur Behandlung der Hauptindikation (...) wird initial als übliche therapeutische Dosis einmal täglich xxx mg (eine Filmtablette) empfohlen; bei ungenügendem Ansprechen aber guter Verträglichkeit kann die Dosis in wöchentlichen Schritten von nicht mehr als xxx mg bis zur maximalen Tagesdosis von xxx mg erhöht werden.

Beim Vergleichsarzneimittel H. _____ beträgt die empfohlene Tagesdosis für die Behandlung von (...) xxx mg. Falls in Einzelfällen erforderlich, kann die Dosis nach einigen Wochen schrittweise (xxx mg) erhöht werden, wobei die Höchstdosis xxx mg pro Tag beträgt.

Bezüglich des Referenzpräparats E. _____ wird ausgeführt, bei (...) werde das Medikament als Einzeldosis von täglich xxx mg verabreicht; in Abhängigkeit der individuellen Reaktion der Patienten könne die Dosis auf maximal xxx mg einmal täglich erhöht werden.

Die Fachinformation zum Vergleichsprodukt F. _____ äussert sich dahingehend, dass als Anfangsdosierung bei einer (...) xxx mg pro Tag empfohlen werde. Spreche eine Patientin oder ein Patient nach drei Wochen nicht auf die Behandlung an, könne die Dosis auf xxx mg oder xxx mg erhöht werden.

Die Anfangsdosis beim Vergleichsmedikament D. _____ wird für Erwachsene mit xxx mg pro Tag veranschlagt und kann, je nach klinischem Zustandsbild, in Intervallen von zwei Wochen auf xxx mg pro Tag erhöht werden, wobei die Dosis von xxx mg nicht überschritten werden darf.

Hinsichtlich des Referenzarzneimittels G. _____ liegt die wirksame Tagesdosis zwischen xxx mg und xxx mg. Die mindestwirksame Dosis wird mit xxx mg täglich angegeben.

5.2. Das Bundesverwaltungsgericht hat auf dieser Basis festgestellt, die für den TQV von B. _____ zu berücksichtigenden durchschnittlichen Erhaltungsdosen der Vergleichspräparate E. _____ und F. _____ betragen - unstreitig - xxx mg respektive xxx mg. Es handelt sich dabei um den Mittelwert zwischen der "üblichen Dosis" (im Sinne der empfohlenen Anfangs- bzw. Erhaltungsdosierung) von xxx mg (E. _____) respektive xxx mg (F. _____) und der bei "ungenügendem Ansprechen" zur Anwendung gelangenden "Maximaldosis" von xxx mg (E. _____) bzw. xxx mg (F. _____). In Nachachtung des Grundsatzes, dass damit Arzneimittel im Rahmen des TQV verglichen werden können, die heranzuziehenden Dosierungen einheitlich nach denselben Bedingungen zu bestimmen sind (vgl. E. 4.2.3 hiervor), ist die Vorinstanz sodann zum Schluss gelangt, die vorliegend massgebliche Erhaltungsdosis von B. _____ sei auf xxx mg respektive diejenige von H. _____ auf xxx mg zu veranschlagen, entsprechend - wie bei E. _____ und F. _____ - dem rechnerischen Mittelwert zwischen der "üblichen Dosis" von xxx mg (B. _____) bzw. xxx mg (H. _____) und der "Maximaldosis" von xxx mg (B. _____) bzw. xxx mg (H. _____). Dem hält die Beschwerdeführerin auch letztinstanzlich entgegen, dass die jeweiligen Fachinformationen bezogen auf B. _____ und H. _____ klare Dosierungsvorschriften zu der empfohlenen üblichen Tagesdosis enthielten (B. _____: xxx mg; H. _____: xxx mg). Gemäss dem anwendbaren "Kaskadenmodell" seien dem TQV deshalb diese und nicht der Mittelwert der Dosisspanne (B. _____: xxx mg; H. _____: xxx mg) zugrunde zu legen. Indem das Bundesverwaltungsgericht die betreffenden Angaben ignoriert habe, verletze es Art. 65b Abs. 4bis lit. b KVV und damit Bundesrecht.

5.3. Nach dem vorstehend Ausgeführten ist die durchschnittliche Erhaltungsdosis der betroffenen Medikamente im Rahmen des TQV anhand des sog. "Kaskadenmodells" zu bestimmen. Darüber besteht grundsätzlich Einigkeit. Der TQV von B. _____ ist mithin auf der Basis der jeweils gemäss Fachinformation empfohlenen Anfangs- respektive Erhaltungsdosierung als massgebliche "übliche Dosis" vorzunehmen, soweit entsprechende Angaben vorhanden sind. Trifft Letzteres zu, bleibt kein Raum für das Heranziehen des jeweiligen Mittelwertes der Dosisspanne (welcher, wie dargelegt, nicht in jedem Fall gleichzusetzen ist mit der relevanten "mittleren Erhaltungsdosis" [vgl. E. 4.1 und 4.2.2 hiervor]).

5.4.

5.4.1. Die aufgelisteten Fachinformationen zeigen, dass in Bezug auf B. _____ und H. _____ klare Empfehlungen zur üblichen therapeutischen Dosis (B. _____: xxx mg täglich; H. _____: xxx mg täglich) existieren. Dies wird weder von der Beschwerdeführerin, die Entsprechendes im Gegenteil gerade nachdrücklich geltend macht, bestritten, noch von der Vorinstanz verneint. Gleiches gilt ferner, wie im angefochtenen Urteil ebenfalls eingeräumt wird, hinsichtlich der Vergleichsmedikamente E. _____ und F. _____. So enthalten die Fachinformationen betreffend E. _____ die Angabe, "(...): E. _____ wird als Einzeldosis von täglich xxx mg verabreicht. [...] In Abhängigkeit der individuellen Reaktion der Patienten kann die Dosis auf maximal xxx mg einmal täglich erhöht werden" (vgl. E. 5.1 hiervor). Bezogen auf das Arzneimittel F. _____ findet sich folgender Vermerk: "Übliche Dosierung/ (...): Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt xxx mg pro Tag. [...] Bei einigen Patienten kann es nötig sein, die Dosis zu erhöhen. Wenn ein Patient nach drei Wochen nicht auf die Behandlung anspricht, kann die Dosis auf xxx mg oder xxx mg erhöht werden" (vgl. E. 5.1 hiervor). Daraus lässt sich ohne Weiteres eine empfohlene/übliche tägliche Erhaltungsdosis von xxx mg (E. _____) respektive von xxx mg (F. _____) herleiten. Der Umstand, dass die Fachinformation betreffend H. _____ von "Einzelfällen" spricht (vgl. E. 5.1 hiervor), in welchen eine Steigerung der Dosis zu erfolgen hat, vermag daran nichts zu ändern, wird damit inhaltlich doch ebenfalls nichts Anderes ausgesagt, als dass die "übliche Dosis" xxx mg beträgt und diese bei "nicht Ansprechen" auf bis zu xxx mg täglich erhöht werden kann.

Was das Referenzprodukt D. _____ anbelangt, geht auch aus dessen Fachinformation insofern eine klare Angabe zur "üblichen Dosis" hervor, als diese von einer "Anfangsdosis" von xxx mg pro Tag spricht, welche bedarfsweise auf maximal xxx mg täglich erhöht werden kann (vgl. E. 5.1 hiervor). Einzig hinsichtlich des Vergleichsarzneimittels G. _____ rät die fachliche Dokumentation ausdrücklich zu einer Tagesdosis zwischen xxx mg und maximal xxx mg (vgl. E. 5.1 hiervor), woraus sich grundsätzlich Rückschlüsse auf den Mittelwert der Dosisspanne (d.h. von xxx mg täglich) als massgebliche "übliche Dosis" gemäss "Kaskadenmodell" ziehen liessen.

5.4.2. Der TQV von B. _____ ist vor diesem Hintergrund auf der Basis der erwähnten "üblichen Dosen" der Medikamente B. _____, H. _____, E. _____, F. _____ und D. _____ durchzuführen. Damit wird sowohl der vom BAG initiierten Kaskadenfolge als auch dem Grundsatz Rechnung getragen, wonach die zu erfassenden Dosierungen für sämtliche in den TQV einzubeziehenden Arzneimittel nach denselben Bedingungen festzulegen sind (E. 4.2.3 hiervor). Weil mit den vier letztgenannten Medikamenten Vergleichspräparate in hinreichender Anzahl vorhanden sind - rechtsprechungsgemäss genügt es bereits, den TQV auf ein einziges (Konkurrenz-) Produkt zu beschränken (**BGE 147 V 194** E. 5.3.1 und 6.2; **143 V 369** E. 5.3.2; **137 V 295** E. 6.3.2 mit Hinweis; Urteil 9C_710/2020 vom 10. August 2021 E. 4.2.1, zur Publikation vorgesehen) -, braucht das ebenfalls vorgeschlagene Arzneimittel G. _____ nicht berücksichtigt zu werden. Die von den Verfahrensbeteiligten unterschiedlich beurteilte Frage, ob eine Vergleichbarkeit unter den in den TQV miteinzubeziehenden Arzneimitteln stets nur gegeben ist, wenn deren massgeblichen Erhaltungsdosen im Rahmen des "Kaskadenmodells" auf dieselbe Weise eruiert werden (beispielsweise sämtliche Medikamente auf der Basis des Mittelwertes der Dosisspanne) - so

Vorinstanz und Beschwerdegegner -, oder ob, wie von der Beschwerdeführerin angeführt, zunächst bei jedem Arzneimittel nach Massgabe des "Kaskadenmodells" die jeweilige "übliche Dosierung" zu ermitteln ist und diese erst in einem zweiten Schritt verglichen werden, braucht daher nicht abschliessend beantwortet zu werden.

6.

Uneinig sind sich die Verfahrensbeteiligten des Weitern in Bezug auf die für den TQV beizuziehende Packungsgrösse des Vergleichsarzneimittels H. _____. Dieses ist in den galenischen Formen Kapseln (Packungen zu je www respektive www Stück à xxx mg) und dispergierbare Tabletten (Packungen zu je www respektive www Stück à xxx mg) verfügbar (vgl. Näheres zur Abrufbarkeit der Fachinformationen in E. 5.1 hiervor). Die Beschwerdeführerin spricht sich für einen Vergleich von B. _____ Packung Filmtabletten www Stück à xxx mg mit H. _____ Packung Tabletten www Stück à xxx mg aus. Sie wirft Vorinstanz und Beschwerdegegner vor, Art. 65d Abs. 3 KVV und dabei insbesondere das darin verankerte Prinzip der Verwendung der kleinsten Packung und Dosierung zu verletzen, indem sie einen Vergleich mit H. _____ Packung Kapseln www Stück à xxx mg als sachgerecht einstufen.

6.1. Der TQV wird, wie zuvor bereits erwähnt (E. 2.2.2), auf der Basis der kleinsten Packung und Dosierung durchgeführt, es sei denn, die kleinste Packung und Dosierung erlaubt insbesondere auf Grund unterschiedlicher Dosierungen bei Therapiebeginn oder unterschiedlicher Packungsgrössen keinen adäquaten Vergleich (Art. 65d Abs. 3 KVV; vgl. dazu in grundsätzlicher Hinsicht Urteile 9C_537/2020 vom 13. April 2021 E. 6.5.3.1, zur Publikation vorgesehen, und 9C_401/2020 vom 5. März 2021 E. 4 und 6.2.2).

6.2. Das Medikament H. _____ ist in der SL mit Kleinstpackungen à www Stück (Tabletten) bzw. à www Stück (Kapseln) zu Publikumspreisen von Fr. zzz (Tabletten) respektive Fr. zzz (Kapseln) gelistet. Das Bundesverwaltungsgericht begründet seinen Entscheid, B. _____ Filmtabletten im Rahmen des TQV mit der Packung H. _____ à www Stück Kapseln zu vergleichen, primär damit, dass zwar Filmtabletten, dispergierbare Tabletten und Kapseln derselben Gamme zuzuordnen seien ("Oral"; zum Begriff der Gamme vgl. E. 6.3 hiernach), Filmtabletten und Kapseln in ihrer Darreichungsform aber ähnliche (re) Eigenschaften aufwiesen als dispergierbare Tabletten. Das BAG stellt seinerseits den geringeren Preis der H. _____ Kapselpackung in den Vordergrund, welcher dazu beitrage, das krankensicherungsrechtlich angestrebte Ziel einer qualitativ hochstehenden und zweckmässigen Versorgung zu möglichst günstigen Kosten (Art. 43 Abs. 6 KVG) sicherzustellen (vgl. E. 2.2 und 2.2.1 hiervor). Die Beschwerdeführerin wiederum hebt hervor, dass es sich bei der Packung H. _____ à www Stück Tabletten klarerweise um die gemäss Art. 65d Abs. 3 KVV massgebliche kleinste Packungsgrösse handle, wohingegen deren Preis kein Ausnahmekriterium im Sinne der erwähnten Bestimmung darstelle und deshalb keinen Ausschlussgrund bilden könne.

6.3. Der Begriff der Gamme ist weder im KVG noch in den gestützt darauf erlassenen Verordnungen oder im vom BAG herausgegebenen Handbuch betreffend die SL, Stand 2017 (fortan: SL-Handbuch; abrufbar unter www.bag.admin.ch; zu dessen Beweiswertigkeit vgl. E. 4.2.3 am Ende hiervor), definiert. Im pharmazeutischen Bereich wird darunter im Allgemeinen die Produktpalette eines Arzneimittels mit den verschiedenen Dosisstärken und galenischen Formen bezeichnet. In ähnlichem Sinne wird der Begriff auch im Zusammenhang mit rechtlichen Fragen der SL verwendet. Dabei werden unter einer Gamme insbesondere die verschiedenen auf der SL aufgeführten Dosisstärken und Packungsgrössen ein und desselben Arzneimittels verstanden (gleicher Wirkstoff, im Wesentlichen gleiche Zusammensetzung, identische Indikationen und übereinstimmende Arzneimittelinformation, namentlich gleiche Dosierungsempfehlung; vgl. etwa Urteile des damaligen Eidgenössischen Versicherungsgerichts [heute: sozialrechtliche Abteilungen des Bundesgerichts] K 39/99 vom 14. Mai 2001 E. 4a/bb, nicht publ. in: **BGE 127 V 149**, aber in: SVR 2002 KV Nr. 7 S. 21, und K 10/00 vom 17. Februar 2003 E. 5.2). In diesem Sinne findet der Begriff der Gamme denn auch im SL-Handbuch Verwendung, wenn darin ausgeführt wird, die Gammeneinteilung berücksichtige, dass ein Arzneimittel unterschiedliche Handelsformen mit unterschiedlichen Preisen in den Referenzländern aufweisen könne, wobei die unterschiedlichen Handelsformen eines Arzneimittels in 16 verschiedene Gammen eingeteilt seien und pro Gamme eines Arzneimittels ein separater APV und TQV durchgeführt werde (siehe dazu Ziff. E.1.3 SL-Handbuch samt nachfolgender Tabelle; zum Ganzen Urteile 9C_710/2020 vom 10. August 2021 E. 5.2, zur Publikation vorgesehen, und 9C_401/2021 vom 5. März 2021 E. 2.4.3 mit Hinweisen).

6.4. Der Gamme "Oral" gehören gemäss der im SL-Handbuch enthaltenen Gammeneinteilung u.a. die galenischen Formulierungen Tabletten, Filmtabletten, Schmelztabletten und Kapseln an.

6.4.1. *Tabletten* sind feste Arzneiformen, die einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten (vgl. www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wi=Tabletten).

Bei den sog. *Filmtabletten* handelt es sich um Tabletten, die mit einer sehr dünnen Polymerschicht überzogen werden, wodurch der Geruch und der Geschmack der enthaltenen Stoffe - im Vergleich zu nicht-überzogenen Tabletten - überdeckt wird und sie einfacher zu schlucken sind. Zudem bildet der Lack eine schützende Schicht über den Tablettenkern und die Tabletten erscheinen optisch ansprechender (vgl. www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Filmtabletten).

Schmelztabletten wiederum definieren sich als nicht-überzogene Tabletten, die im Mund behalten werden, wo sie sich rasch auflösen, bevor sie geschluckt werden (vgl. www.pharmawiki.ch/wiki

/index.php?wiki=Schmelztabletten).

Dispergierbare Tabletten sind nicht-überzogene Tabletten oder Filmtabletten, die vor der Einnahme im Wasser aufgeschwemmt oder gelöst werden können. Beim Auflösen entsteht eine homogene Suspension oder eine Lösung (vgl. www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Dispergierbare_Tabletten). Demgegenüber stellen *Kapseln* feste und einzeldosierte Arzneiformen von unterschiedlicher Form und Grösse dar, die meistens zur Einnahme vorgesehen sind. Sie bestehen aus einer Kapselhülle und dem Füllgut, das den Wirkstoff und Hilfsstoffe enthält (vgl. www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Kapseln).

6.4.2. Orale Darreichungsformen mit schneller (unveränderter) Wirkstofffreigabe (z.B. [Film]Tabletten, Kapseln und Dragées) gelten als die gleiche Darreichungsform, während orodispersible Formen (z.B. Schmelztabletten, dispergierbare Formen) als zusätzliche Darreichungsform eingestuft werden (so Ziff. C.4.7 SL-Handbuch).

6.5. Daraus kann, mit der Vorinstanz, geschlossen werden, dass Filmtabletten (B. _____) und Kapseln (H. _____ Packung www Stück) in Bezug auf ihre Darreichungsform identische Eigenschaften aufweisen (gleiche Gamme, gleiche Darreichungsform), wohingegen dispergierbare Tabletten (H. _____ Packung www Stück) zwar ebenfalls der Gamme "Oral" angehören, aber, da sie im Regelfall vorab in Wasser aufgelöst und daher in leicht abweichender Art eingenommen werden, in einer zusätzlichen Darreichungsform angeboten werden.

Vor diesem Hintergrund ist nicht erkennbar, inwiefern der Beschwerdegegner, indem er die kleinste Packung B. _____ Filmtabletten www Stück im Rahmen des TQV mit der kleinsten Packung H. _____ Kapseln www Stück verglichen hat, das ihm bei der Auswahl der Vergleichsarzneimittel zustehende (weite) Ermessen (dazu etwa Urteil 9C_401/2020 vom 5. März 2021 E. 2.5 mit Hinweisen) hätte unsachgerecht ausgeübt haben sollen respektive vorinstanzlich durch die Bestätigung dieser Vorgehensweise Bundesrecht verletzt worden wäre. Vielmehr wird dadurch ein adäquater Vergleich im Sinne von Art. 65d Abs. 3 KVV ermöglicht. Selbst wenn im Übrigen, den Vorbringen des BAG folgend, der Unterschied in der Handhabung im Sinne der zusätzlichen Darreichungsform allein nicht das Abstellen auf die Packung H. _____ Kapseln respektive den Ausschluss der Packung H. _____ Tabletten zu rechtfertigen vermöchte, erweist sich das Heranziehen der Kapselpackung hier jedenfalls in Kombination mit dem vom Beschwerdegegner herausgestrichenen - dem übergeordneten Ziel einer qualitativ hoch stehenden und zweckmässigen gesundheitlichen Versorgung zu möglichst günstigen Kosten dienenden (vgl. E. 2.2 und 2.2.1 hiervor) - Faktor des niedrigeren Preises sowie des Umstands der hinsichtlich der Stückzahl nur geringfügigen Abweichung (www statt www Stück) entgegen der Sichtweise der Beschwerdeführerin jedenfalls nicht als bundesrechtswidrig.

7.

Das vorinstanzliche Urteil und die Verfügung des BAG vom 21. September 2018 sind nach dem Dargelegten aufzuheben. Die Angelegenheit wird an das BAG zurückgewiesen, damit es die FAP und PP von B. _____ gestützt auf die vorstehenden Erwägungen neu festsetze.

8.

8.1. Die Rückweisung der Sache an den Versicherungsträger (respektive hier das Bundesamt) oder die Vorinstanz mit noch offenem Ausgang gilt für die Frage der Auferlegung der Gerichtskosten wie auch der Parteientschädigung als vollständiges Obsiegen im Sinne von Art. 66 Abs. 1 Satz 1 sowie Art. 68 Abs. 1 und 2 BGG, unabhängig davon, ob sie beantragt oder ob das entsprechende Begehren im Haupt- oder im Eventualantrag gestellt wird (**BGE 132 V 215** E. 6.1; u.a. Urteil 9C_510/2020 vom 2. November 2020 E. 4.1).

8.2. Das BAG hat sich im Rahmen der Neufestlegung der Preise von B. _____ an die hiervor beschriebenen Parameter zu halten. Letztere entsprechen nur teilweise dem in der Beschwerde Beantragten (im TQV zu berücksichtigende Dosierung von B. _____ und H. _____), weshalb - trotz Rückweisung - in Bezug auf die Verlegung der Gerichtskosten und Parteientschädigung nicht von einem uneingeschränkten Obsiegen ausgegangen werden kann. Es rechtfertigt sich daher, der Beschwerdeführerin die Hälfte der Gerichtskosten aufzuerlegen. Gegenüber dem BAG wird auf die Erhebung von Gerichtskosten verzichtet (vgl. Art. 66 Abs. 4 BGG). Es hat jedoch der Beschwerdeführerin eine dem Aufwand entsprechende, reduzierte Parteientschädigung auszurichten.

Demnach erkennt das Bundesgericht:

1.

Die Beschwerde wird teilweise gutgeheissen. Das Urteil des Bundesverwaltungsgerichts vom 20. August 2020 und die Verfügung des Bundesamts für Gesundheit vom 21. September 2018 werden aufgehoben. Die Sache wird zu neuer Verfügung im Sinne der Erwägungen an das Bundesamt für Gesundheit zurückgewiesen. Im Übrigen wird die Beschwerde abgewiesen.

2.

Die Gerichtskosten werden im Umfang von Fr. 4000.- der Beschwerdeführerin auferlegt.

3.

Der Beschwerdegegner hat die Beschwerdeführerin für das bundesgerichtliche Verfahren mit Fr. 2500.- zu entschädigen.

4.

Die Sache wird zur Neuverlegung der Gerichtskosten und der Parteientschädigung des vorangegangenen Verfahrens an das Bundesverwaltungsgericht zurückgewiesen.

5.

Dieses Urteil wird den Parteien und dem Bundesverwaltungsgericht schriftlich mitgeteilt.

Luzern, 22. September 2021

Im Namen der II. sozialrechtlichen Abteilung
des Schweizerischen Bundesgerichts

Der Präsident: Parrino

Die Gerichtsschreiberin: Fleischanderl