

Deze bijlage bevat technische verdieping en feitelijk commentaar op het MAUG rapport op de volgende onderwerpen:

1. De internationale context
2. De *single drug fallacy*
3. Het aandeel van dure geneesmiddelen in ziekenhuisuitgaven
4. Winsten
5. Referentiewaarden
6. Verdringing van andere zorg
7. Opbrengsten voor de samenleving
8. Juridische context

Het overkoepelende doel van deze bijlage is het bijstellen van het beeld dat in het rapport geschetst wordt. Dit beeld is, kort samengevat:

- Dat eerlijke prijzen voor innovatieve geneesmiddelen vereisen dat prijzen veel lager zijn dan nu het geval is.
- Dat op dit moment niet de samenleving maar vooral de geneesmiddelenbedrijven profiteren van nieuwe geneesmiddelen.
- Dat nieuwe geneesmiddelen steeds meer andere (ziekenhuis)zorg verdringen.

Over de meeste van de bovengenoemde onderwerpen valt veel meer te zeggen dan deze reactie toelaat. De VIG werkt graag mee aan het organiseren van een reeks bijeenkomsten waarin verschillende perspectieven aan bod komen.

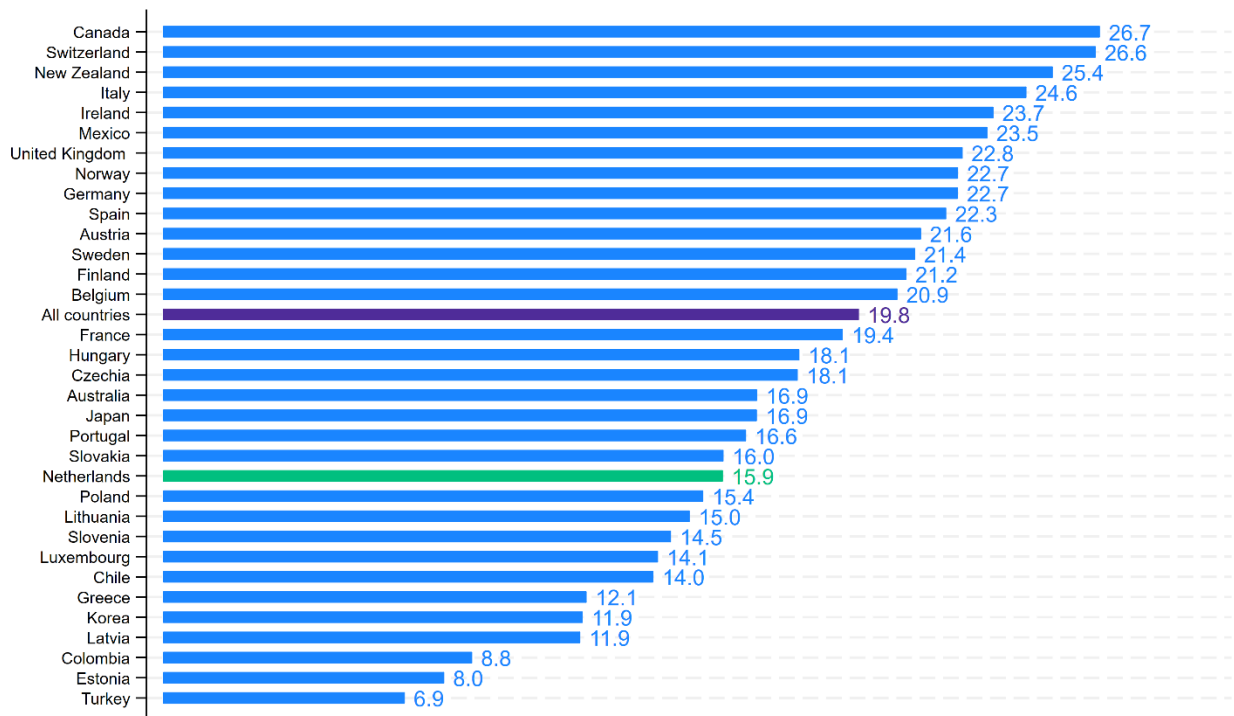
1. De internationale context: Nederland betaalt nu al de laagste prijzen

Prijzen voor innovatieve geneesmiddelen zijn in Nederland laag in vergelijking met andere rijke landen, zelfs zonder rekening te houden met Nederlandse kortingen op lijstprijzen (zie figuur 1). De figuur laat de gemiddelde prijs zien van de 60 meest verkochte geneesmiddelen, als percentage van de prijs in de VS. De vergelijking is gebaseerd op lijstprijzen: de werkelijke prijzen zijn in veel landen lager. Voor de VS schatten de onderzoekers een gemiddeld kortingspercentage van bijna 40% op de lijstprijs. Dat is iets minder dan het gemiddelde kortingspercentage dat in Nederland wordt onderhandeld in de sluis. Voor Nederland blijft het beeld in figuur 1 dus overeind, ook als rekening wordt gehouden met kortingen. En zelfs als de kortingen in alle vergelijkingslanden nul zouden zijn, zouden de prijzen in de VS nog steeds veel hoger liggen dan elders.¹ Zelfs voor Canada, dat volgens figuur 1 het dichtst in de buurt van de VS komt, kom je dan nog steeds niet boven de 50% van de prijs in de VS.

Een reactie op deze cijfers zou kunnen zijn dat de prijzen in rijke landen buiten de VS niet te laag zijn, maar de prijzen in de VS te hoog. Deze reactie veronderstelt dat geneesmiddelenbedrijven gemiddeld zoveel winst maken, dat ze een forse prijsverlaging in de meeste lucratieve markt kunnen opvangen zonder in de rode cijfers te belanden. Later in onze reactie gaan we nader in op deze aanname.

¹ Alle percentages in figuur 1 zouden dan met een factor 1,7 (= 1/0,6) moeten worden vermenigvuldigd.*

Figuur 1: Gemiddelde prijs van de top 60 geneesmiddelen, als % van de prijs in de VS, 2022*



* Gemiddelde gebaseerd op aandelen in de totale verkoop in de VS.
Bron: Gebaseerd op gegevens in Mulcahy et al 2024.²

2. De Single Drug Fallacy

Van een *single drug fallacy* is sprake wanneer hoge winsten van één of enkele geneesmiddelen worden afgeroomd, zonder rekening te houden met de gevolgen voor de winst op sectorniveau. De *single drug fallacy* is een probleem, omdat de winsten in de farmaceutische sector erg scheef verdeeld zijn. Sommige geneesmiddelen genereren hoge winsten, soms zelfs veel hoger dan nodig is om de ontwikkelingskosten en de kosten van mislukkingen tijdens het ontwikkelingstraject te compenseren. Bijvoorbeeld de zogeheten *blockbusters*, geneesmiddelen met een totale wereldwijde omzet van soms wel tientallen miljarden euro over hun economische levensduur. Hier staan echter veel geneesmiddelen met lage winsten tegenover die de eigen ontwikkelingskosten niet of nauwelijks terugverdienen, laat staan dat ze bijdragen aan de kosten van mislukkingen. Om de gemiddelde winstgevendheid in de sector op een niveau te houden waarbij investeren in nieuwe geneesmiddelen aantrekkelijk blijft, is de relatief kleine groep zeer winstgevende geneesmiddelen kennelijk nodig. Het woord “kennelijk” in de vorige zin verwijst naar de eerdere constatering, dat de winsten op sectorniveau niet excessief zijn. Als wél sprake zou zijn van excessieve winsten op sectorniveau, zou de prijs van zeer winstgevende geneesmiddelen verlaagd kunnen worden zonder grote gevolgen voor de aantrekkelijkheid van investeren in nieuwe geneesmiddelen.

De *single drug fallacy* komen we helaas zeer regelmatig tegen in het debat over geneesmiddelen. Vaak wordt in dat debat ingezoomd op één of enkele geneesmiddelen met een hoge prijs en vaak ook

² Mulcahy, Andrew W., Daniel Schwam, en Susan L. Lovejoy (2024), "International prescription drug price comparisons: estimates using 2022 data", https://www.rand.org/pubs/research_reports/RRA788-3.html

een hoge omzet. Deze selectieve focus resulteert doorgaans in de conclusie dat de winst ook bij een fors lagere prijs, nog steeds hoog genoeg is om investeren in nieuwe geneesmiddelen aantrekkelijk te maken. Deze conclusie houdt echter geen rekening met de implicaties van selectieve prijsverlagingen voor de winstgevendheid op sectorniveau – de *single drug fallacy*.

Ook dit rapport trapt in de valkuil van de *single drug fallacy*. Zo wordt met instemming de huidige werkwijze van de ACP genoemd: “De ACP adviseert om nadrukkelijker te kijken naar ontwikkel-, onderzoeks- en productiekosten van een medicijn – en naar winstmarge. Staat die laatste in verhouding tot de kosten? Hoe minder dat het geval is, hoe minder redelijk de prijs.” (p. 21). En een paar bladzijden verder op in het rapport: “Argumenten die vanuit maatschappelijk oogpunt een lagere prijs rechtvaardigen zijn bijvoorbeeld lage ontwikkelkosten of beperkte innovatie. In het doorontwikkelde kader moet dit gaan meewegen bij het komen tot een concreet prijsadvies.” (p. 23). Als dit advies wereldwijd zou worden opgevolgd, zouden de investeringen in nieuwe geneesmiddelen sterk afnemen en droogt de innovatiepijplijn snel op. Wanneer dit advies alleen in Nederland wordt opgevolgd, zijn de gevolgen voor de wereldwijde winsten beperkt. Dan zijn er echter andere implicaties. De (werkelijke) Nederlandse prijzen gaan dan nog verder uit de pas lopen met prijzen elders. Bedrijven kunnen dan steeds vaker tot de conclusie komen dat de Nederlandse markt voor hen niet interessant meer is. Temeer daar de vergoedingsprocedure nu al langdurig, veeleisend en onzeker is.

Los daarvan is er een rechtsvaardigheidsargument. Verdere prijsverlagingen in Nederland zouden ertoe leiden dat Nederland nauwelijks meer bijdraagt aan de gemiddelde wereldwijde ontwikkelingskosten van nieuwe geneesmiddelen. Bij verdere prijsverlagingen komen de prijzen van nieuwe geneesmiddelen op een niveau te liggen waarbij gemiddeld nog net de kosten van productie, distributie en marketing worden goedgemaakt. Is het eerlijk dat een rijk land als Nederland niet zijn eerlijke deel van de wereldwijde kosten van geneesmiddelen ontwikkeling voor zijn rekening neemt?

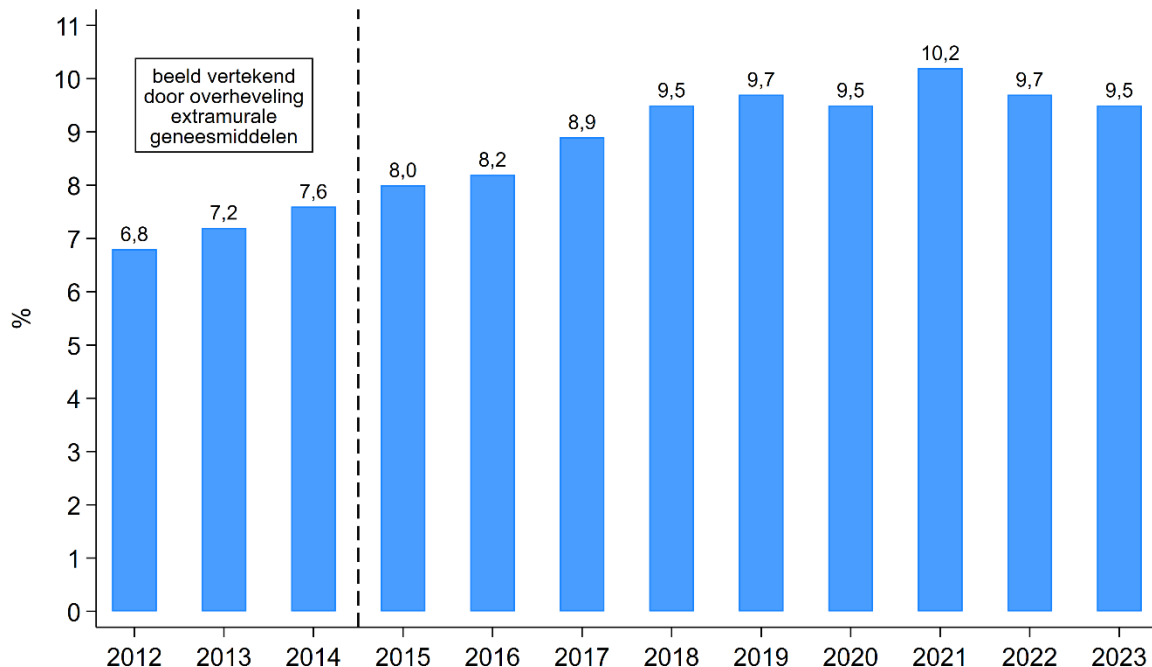
3. Misleidende cijfers over uitgaven aan dure geneesmiddelen

Het rapport stelt dat intramurale geneesmiddelen een steeds groter deel zijn gaan uitmaken van de totale uitgaven aan ziekenhuiszorg (p. 8). Het rapport baseert deze conclusie op een vergelijking tussen 2022 en 2012. In 2012 maakten deze geneesmiddelen 6,8% uit van de totale uitgaven aan ziekenhuiszorg, in 2022 9,5%, een stijging van 2,7 procentpunt. Deze vergelijking gaat echter mank, omdat in de jaren 2013 en 2014 een aantal geneesmiddelen die voorheen werden vergoed via de openbare apotheek, werden overgeheveld naar het ziekenhuisbudget. Bij elkaar ging het om een bedrag van EUR 300 miljoen euro dat in deze twee jaar werd overgeheveld.³ Als die overgehevelde geneesmiddelen al in 2012 al deel hadden uitgemaakt van het ziekenhuisbudget, waren de intramurale uitgaven in dat jaar 30% hoger geweest. Ze zouden dan geen 6,8% maar $6,8 \times 1,3 = 8,8\%$ van het ziekenhuisbudget hebben uitgemaakt. De stijging van het aandeel in 2022 ten opzichte van 2012 verschrompelt dan tot slechts 0,7 procentpunt.

Het meenemen van de overgehevelde geneesmiddelen (zoals het rapport doet) leidt dus tot een opwaartse vertekening van de stijging van het aandeel van dure geneesmiddelen in de uitgaven aan medisch specialistische zorg (MSZ). Voor een juist beeld van de trend in dit aandeel is een complete tijdreeks informatiever. Zie figuur 2. Uit deze grafiek blijkt dat het aandeel intramurale geneesmiddelen sinds 2019 schommelt rond de 10% en in 2022 en 2023 zelfs licht daalt.

³ Bron: achterliggende data bij Steenhoek, Adri, Marc Koopmanschap, en J. F. Piepenbrink. “40 jaar geneesmiddelenbeleid: Van financiële tekorten naar geneesmiddelentekorten?” Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 164.12 (2020): D4568.

Figuur 2: Aandeel uitgaven dure geneesmiddelen in totale uitgaven MSZ, %



Bronnen: NZa-Monitor geneesmiddelen in de medisch-specialistische zorg 2020 (voor cijfers over 2012-2018) en 2022 (voor cijfers over 2019); Ministerie van VWS, Memo Actualisatiecijfers IZA en Analyses (2024) (voor cijfers over 2020-2023).

4. MAUG veronderstelt ten onrechte dat geneesmiddelenbedrijven in Nederland excessieve winsten maken

Een sleutelpassage in het rapport staat naast de grafiek op p. 24: “Als het volledige **surplus** naar de fabrikant gaat, dan blijft de gezondheid van de maatschappij hetzelfde (want we betalen precies wat we het aan gezondheid waard is) of gaat omlaag (als elders voor hetzelfde geld meer gezondheid bereikt kan worden).”

Uit dit citaat en de bijbehorende grafiek blijkt, dat de auteurs van het rapport veronderstellen dat de gemiddelde winst op een geneesmiddel in Nederland hoger is dan nodig is om de kosten, inclusief de kosten van het geïnvesteerde kapitaal, te dekken. Want alleen dan realiseren fabrikanten een surplus, ook wel aangeduid als economische winst of meer normatief, excessieve winst. In de bijbehorende grafiek is dit weergegeven door de lijn die de kostprijs weergeeft: deze lijn ligt ver onder de maatschappelijk aanvaardbare prijs, hetgeen de indruk wekt dat er veel lucht in de prijzen zit. Een onderbouwing hiervoor wordt echter niet gegeven. Wel staat bij de lijn “Kostprijs fabrikant (onbekend)”. De lijn kan dus ook veel hoger liggen, en dan is het maar de vraag of er inderdaad een surplus naar de fabrikant gaat, zoals het rapport aanneemt.

Om hier achter te komen is diepgaander empirisch onderzoek nodig. Dergelijk onderzoek ontbreekt op dit moment. Het schaarse onderzoek naar de winstgevendheid van geneesmiddelen is bovendien gebaseerd op wereldwijde winsten, niet op de winsten in Nederland. Een korte samenvatting van dit onderzoek staat in het onderstaande **Box 1**. De conclusie die hieruit naar voren komt luidt als volgt: uit het schaarse onderzoek dat de methodologische toets der kritiek kan doorstaan, blijkt niet dat sprake is van excessieve winsten in de sector als geheel. De (impliciete) stelling dat bedrijven een surplus

opstrijken gedurende de patentperiode vindt dus geen ondersteuning in empirische onderzoek. Daarmee vervalt een hoofdpijler onder het hele rapport.

Hierbij past nog een belangrijke opmerking. Zelfs als wereldwijd sprake zou zijn van een surplus, dan betekent dit nog niet dat ook *in Nederland* sprake is van een surplus. Zoals hierboven aangegeven liggen de prijzen in Nederland lager dan in andere rijke landen, en nog veel lager dan in de VS. Het is zeer de vraag of Nederland, bij deze lage prijzen, zijn *fair share* bijdraagt aan de wereldwijde kosten van nieuwe geneesmiddelen.

Box 1: Onderzoek naar de wereldwijde winstgevendheid

Hieronder vatten we het schaarse onderzoek naar de winstgevendheid van innovatieve geneesmiddelen samen.

1. Een artikel van Berndt et al. (2015) met de veelzeggende titel "*Decline in economic returns from new drugs raises questions about sustaining innovations*."⁴ Het onderzoek dateert weliswaar van 10 jaar geleden, maar de conclusie is nog steeds relevant: je kunt er niet zonder meer vanuit gaan dat winsten op innovatieve geneesmiddelen hoog genoeg zijn om een forse prijsverlaging te kunnen opvangen.
2. Onderzoek van Deloitte komt al meer dan 10 jaar lang tot de conclusie dat de winstgevendheid (gemeten aan de hand van de interne rentevoet, IRR) vrijwel elk jaar (ver) onder de kapitaalkosten lag. Dit is natuurlijk moeilijk te verenigen met de forse aanhoudende investeringen in R&D, en het is niet helemaal duidelijk hoe de onderzoekers tot deze resultaten zijn gekomen.⁵
3. Slechts één min of meer recente studie (uit 2021) claimt te hebben gevonden dat de winsten *hoger* liggen dan nodig is om alle kosten, inclusief de kosten van kapitaal en mislukkingen, te dekken.⁶ Een methodologisch probleem bij deze studie is echter dat het verschil tussen de ROI en de kapitaalkosten wordt gezien als overwinst. Deze interpretatie is onjuist: een ROI hoger dan de kapitaalkosten kan zelfs samengaan met een winstgevendheid die lager is dan nodig om de kosten van kapitaal te dekken.⁷
4. Ook aan andere onderzoeken die claimen dat farmaceutische bedrijven excessieve winsten maken, kleven ernstige methodologische bezwaren. Zo gebruiken Ledley et al (2020) de winst als percentage van de omzet als maatstaf voor winstgevendheid.⁸ Zij concluderen dat in de periode 2000-2018 de mediane nettowinstmarge in de farmaceutische industrie 13,8% per jaar bedroeg, vergeleken met 7,7% in de S&P 500. In een redactioneel commentaar stelt de gezaghebbende gezondheidseconoom Cutler (ex-adviseur van o.a. president Obama) dat dit niet moet worden geïnterpreteerd als bewijs van excessieve winsten, omdat winstmarges geen rekening houden met ontwikkelingskosten.

⁴ Berndt, E. R., Nass, D., Kleinrock, M., & Aitken, M. (2015). Decline in economic returns from new drugs raises questions about sustaining innovations. *Health Affairs*, 34(2), 245-252.

⁵ Deloitte 2025, Be Brave, Be Bold. De methodologische bijlage (beschikbaar bij de editie van 2021) bevat slechts een algemene beschrijving van de gegevens en de gebruikte methode. Dit belemmert een nadere beoordeling en duiding van de uitkomsten.

⁶ Sood, Neeraj, Karen Mulligan, and Kimberly Zhong. "Do firms in the pharmaceutical supply chain earn excess returns?" *International journal of health economics and management* (2021): 1-16.

⁷ Het volgende voorbeeld maakt dit duidelijk. Stel dat een bedrijf jaar in jaar uit \$ 100 investeert in geneesmiddelenontwikkeling. Met een lineaire afschrijving van 10% per jaar bereikt de waarde van het totale geïnvesteerde kapitaal na tien jaar een stabiel niveau van \$ 550. De waarde blijft op dat niveau zolang het bedrijf jaarlijks \$ 100 blijft investeren. Stel dat elke jaarlijkse investering een winststroom genereert van \$ 10 per jaar gedurende 10 jaar, waarna er geen verdere winst volgt. Na tien jaar genereert het bedrijf dan jaarlijks \$ 100 aan winst. De ROI is dan 18,8% (een winst van 100 gedeeld door een kapitaal van 550). Bij kapitaalkosten van 10% zou dit een overwinst van 8,8% per jaar impliceren, volgens de benadering van Sood et al (2021). Het interne rendement (IRR) van elke individuele investering is echter nul: elke investering van \$ 100 resulteert in een totale winst van \$ 100. De contante waarde van elke individuele investering is zelfs negatief bij elke positieve discontovoet. Dit betekent dat investeerders, ondanks een hoge positieve ROI, economisch verlies lijden en dat er dus zeker geen sprake is van overwinst (eerder van "onderwinst").

⁸ Ledley F D, McCoy S S, Vaughan G, Cleary E G. Profitability of large pharmaceutical firms compared with other large public firms. *JAMA*. 2020;323(9):834-843.

5. Thakor et al (2017) gebruiken het rendement op aandelen om excessieve winsten te detecteren.⁹ Zij vinden dat in de periode 2000-2015 het aandelenrendement voor farmaceutische bedrijven gemiddeld 8,3% per jaar hoger was dan voor andere bedrijven. Ze interpreteren deze resultaten als bewijs voor excessieve winsten. Ook deze interpretatie is onjuist. Zoals onder andere Koijen et al (2016) beargumenteren, moeten voorspelbaar hogere aandelenrendementen van farmaceutische bedrijven worden gezien als een indicatie van een minder aantrekkelijk risicoprofiel, niet als een bewijs van excessieve winsten.¹⁰

5. Verdringing van andere zorg: meer fictie dan feit

Het rapport stelt (p. 18): “Zo blijkt reguliere medisch specialistische zorg gemiddeld één extra QALY op te leveren voor ongeveer € 73.600. En cardiovasculaire ziekenhuiszorg voor € 41.000. Uit dit soort analyses volgt dat nieuwe medicijnen die € 80.000 per QALY of meer kosten in Nederland waarschijnlijk minder gezondheidswinst opleveren dan bestaande, doelmatige zorg.”

Dit is het bekende verdringingsargument. Het is om meerdere redenen onjuist. Nierdialyse en verpleeghuiszorg zijn voorbeelden van bestaande zorg die veel méér kosten dan € 80.000 per QALY, waarschijnlijk meer dan het dubbele. Deze twee vormen van zorg kennen bovendien een groot budgettair beslag: de jaarlijkse uitgaven aan nierdialyse bedragen ruim een half miljard euro, aan verpleeghuiszorg ongeveer EUR 8 miljard per jaar. Niemand stelt deze zorg ter discussie (ook wij ook niet).¹¹ Maar volgens de logica van het rapport zouden we deze zorg moeten schrappen omdat de kosten per QALY te hoog zijn. Deze voorbeelden maken duidelijk dat de referentiewaarden van het Zorginstituut de maatschappelijke voorkeuren niet weerspiegelen: we zijn als samenleving vaak bereid (veel) meer uit te geven dan die referentiewaarden suggereren.

Een tweede reden waarom het verdringingsargument onjuist is, heeft te maken met de aanname dat het ziekenhuisbudget niet meegroeit met de komst van innovatieve geneesmiddelen. Dit is een onrealistische aanname. Het Centraal Planbureau (CPB) gaat er bijvoorbeeld vanuit dat toenemende technologische ontwikkelingen (waaronder nieuwe geneesmiddelen) resulteren in hogere zorguitgaven.¹² Daar kun je van alles van vinden, maar als het CPB gelijk heeft kun je niet volhouden dat nieuwe geneesmiddelen andere zorg verdringen. Wat in de CPB-analyse wél wordt verdrongen is particuliere consumptie. Of dat erg is of niet, hangt af van de waarde voor patiënt en samenleving van die dure geneesmiddelen. Zolang die waarde hoger is dan de waarde van de consumptie die ervoor moet worden opgegeven, gaat de samenleving er per saldo op vooruit. Aan deze voorwaarde wordt doorgaans voldaan, ook als het gaat om innovatieve geneesmiddelen, zoals we hierna uiteenzetten.

⁹ Thakor, R. T., Anaya, N., Zhang, Y., Vilanilam, C., Siah, K. W., Wong, C. H., & Lo, A. W. (2017). Just how good an investment is the biopharmaceutical sector?. *Nature biotechnology*, 35(12), 1149-1157.

¹⁰ Koijen et al (2016) noemen het risico van overheidsingrijpen in prijzen of andere winstbepalende factoren, zoals octrooibescherming, als belangrijkste oorzaak van het specifieke risicoprofiel van farmaceutische bedrijven. Ter ondersteuning van deze hypothese tonen ze aan dat de aandelenkoersen van farmaceutische bedrijven zeer gevoelig zijn voor beleidsaankondigingen met betrekking tot medicijnprijzen. Ze merken ook op dat in jaarverslagen van farmaceutische bedrijven veel meer aandacht wordt besteed aan het prijsbeleid van de overheid dan in jaarverslagen in andere sectoren. Koijen, R. S. J., Philipson, T., & Uhlig, H. (2016). *Financial health economics*. *Econometrica*, 84(5), 1955–2010.

¹¹ Voor verpleeghuiszorg: het NZa tarief voor ZZP 5VV (beschermde wonen met intensieve dementiezorg) is EUR 341 per dag, wat neerkomt op EUR 125 dzt per jaar. Bij ruim 60.000 clienten (bron: landelijke Regiomonitor verpleeghuiszorg 2025), liggen de jaarlijkse uitgaven voor verpleeghuiszorg (ZZP 5) rond de EUR 8 mld per jaar. Voor nierdialyse zie Mohnen, Sigrid M. et al "Healthcare costs of patients on different renal replacement modalities—analysis of Dutch health insurance claims data." *PLoS One* 14.8 (2019). De jaarlijkse uitgaven aan nierdialyse bedragen ruim EUR 0,5 mld per jaar.

¹² CPB, Zorguitgaven, ons een zorg?, oktober 2022, p. 2.

6. De samenleving profiteert van dure geneesmiddelen, ook bij de maximale referentiewaarde

Het rapport stelt dat de samenleving er niet op vooruitgaat wanneer een geneesmiddel vergoed wordt tegen de maximale referentiewaarde van EUR 80.000 per QALY: “Bij het altijd hanteren van de maximale referentiewaarde gaat de maatschappij er onder de streep niet op vooruit. De voordelen van het medicijn voor de maatschappij worden namelijk tenietgedaan door het accepteren van de maximale kosteneffectieve prijs.” (p. 23). Uit het bovenstaande volgt dat deze stelling onjuist is. De voorbeelden nierdialyse en verpleeghuiszorg tonen aan dat de bereidheid van de Nederlandse samenleving om te betalen voor zorg veel groter is dan de referentiewaarden suggereren. Dat betekent ook bij de maximale referentiewaarde (en zelfs bij aanzienlijk hogere referentiewaarden) nog steeds sprake is van winst voor de samenleving.

Maar zelfs als de maximale betalingsbereidheid slechts EUR 80.000 per QALY zou zijn, zouden deze geneesmiddelen nog steeds winst opleveren voor de samenleving als geheel. Dit volgt bijvoorbeeld uit een recent rapport van onderzoeksbureau Equalis in opdracht van het Zorginstituut.¹³ Het rapport laat zien dat geneesmiddelen die in de Sluis terechtkomen, gemiddeld meer gezondheidswinst per QALY generen dan bestaande ziekenhuiszorg *zelfs tegen de oorspronkelijke lijstprijs*. Het rapport gaat hierbij uit van een schatting van de gemiddelde opportuniteitskosten in de ziekenhuiszorg van EUR 73.400 per QALY, ontleend aan onderzoek dat ook wordt aangehaald in het rapport.¹⁴ Het bedrag van EUR 73.400 is gebaseerd op het prijspeil in 2014. Wanneer rekening wordt gehouden met inflatie, stijgen de gemiddelde opportuniteitskosten tot EUR 93.200.¹⁵ Bij deze opportuniteitskosten zouden geneesmiddelen die in de Sluis terechtkomen nog beter scoren ten opzichte van bestaande ziekenhuiszorg.

7. Zijn onze maximale referentiewaarden hoog?

Het rapport stelt op p. 39: “Nederland heeft een hoge bereidheid om te betalen voor gezondheid. Onze maximale referentiewaarden zijn hoog.” De eerste stelling is correct, zoals de voorbeelden nierdialyse en verpleeghuiszorg laten zien. De tweede stelling is echter op zijn minst onvolledig en in zekere zin zelfs onjuist. Nog los van het feit dat deze waarden nooit zijn gecorrigeerd voor inflatie – en we dus steeds minder bereid zijn te betalen voor gezondheid – suggereert de stelling ten onrechte dat er veel andere landen zijn die drempelwaarden hanteren zoals het Zorginstituut dat doet in Nederland. Dit is niet het geval: alleen het Verenigd Koninkrijk en Ierland hanteren expliciete drempelwaarden. Het Engelse Zorginstituut hanteert meestal een bovengrens van 30.000 pond (ongeveer EUR 36.000 euro), in Ierland geldt EUR 45.000 als bovengrens. Die waarden liggen inderdaad ver onder de maximale Nederlandse drempelwaarde van EUR 80.000, maar het karige Britse zorgstelsel is niet direct een voorbeeld dat Nederland zou moeten willen volgen. Bovendien wordt in het Verenigd Koninkrijk de drempelwaarde van 30.000 pond vaak als te knellend ervaren, en worden in de praktijk manieren gezocht (en soms gevonden) om duurdere geneesmiddelen toch in het pakket op te nemen.

¹³ Equalis, Effecten van de sluis: Onderzoek naar de effecten van de sluis voor intramurale geneesmiddelen, maart 2023. Het rapport laat zien dat het zogeheten toelatingseffect tijdens de sluisperiode in alle scenario's zonder sluis groter is dan het verdringingseffect. Dit betekent dat de 29 onderzochte geneesmiddelen gemiddeld ook tegen lijstprijs meer gezondheidswinst per euro opleveren dan de bestaande ziekenhuiszorg.

¹⁴ Stadhouders N, Koolman X, van Dijk C, Jeurissen P, Adang E. The marginal benefits of healthcare spending in the Netherlands: Estimating cost-effectiveness thresholds using a translog production function. *Health Economics*. 2019; 28: 1331–1344.

¹⁵ Voor het actualiseren van de opportuniteitskosten van €73,4 dzd is gebruik gemaakt van de prijsindexcijfers op de website van de NZa, gewogen met de aandelen 60% voor personeelskosten, 30% materiaal en 10% kapitaal, in lijn met de beleidsregels van de NZa. Volgens deze prijsindexcijfers zijn de kosten van ziekenhuiszorg in 2022 27% hoger dan in 2013. Daarom is de drempelwaarde waar Equalis mee rekent (het eerder genoemde bedrag van €73,4 dzd) met dit 27% opgehoogd. Het jaar 2022 is aangehouden omdat dit het jaar is dat het gemiddelde sluisgeneesmiddel is vergoed. De aangepaste drempelwaarde komt daarmee op €93,2 dzd

Zo is in 2016 het Cancer Drug Fund in het leven geroepen om te zorgen dat patiënten toch toegang krijgen tot innovatieve oncologische geneesmiddelen. Het Cancer Drug Fund hanteert geen expliciete drempelwaarde.

Andere landen hanteren geen expliciete referentiewaarden, maar uit hun vergoedingsbesluiten kan soms worden afgeleid welke *impliciete* referentiewaarden worden gehanteerd. Zo vergoedt Zweden geneesmiddelen voor ernstige aandoeningen meestal als de extra kosten per QALY lager zijn dan SEK 1 miljoen (€ 100.000) per QALY, oplopend tot SEK 2 miljoen (€ 200.000) per QALY als de aandoening ook zeldzaam is.¹⁶ De Zweedse impliciete referentiewaarden liggen dus hoger dan de Nederlandse.

8. Juridische context

8.1 Algemeen

Het rapport volstaat met adviezen aan de minister van VWS. De analyse in hoeverre deze adviezen passen binnen de wettelijke kaders, ontbreekt. Ook is geen enkele aandacht voor het internationale karakter van de geneesmiddelensector.

8.2 Patenten, evergreening & medicijnkaping

Algemeen

In deze paragraaf gaan we in op de passages die handelen over intellectuele eigendomsrechten en wordt de term “octrooi” gehanteerd. Dit laatste, omdat dit de wettelijke term is volgens uit de Rijksoctrooiwet 1995. In het dagelijks spraakgebruik wordt het woord patent gebruikt, afkomstig uit landen zoals Duitsland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten.

In het MAUG rapport worden de termen “evergreening” en “medicijnkaping” gebruikt. In een kader op p. 25 en 26 van het rapport wordt zeer summier uitgelegd wat daarmee bedoeld wordt. Deze termen worden in de regel vooral gebruikt om te framen dat octrooien ten onrechte gebruikt worden om exclusiviteit op de markt voor geneesmiddelen te verlengen (evergreening) of de marktexclusiviteit onder regelgeving van de Europese Unie te gebruiken om ten onrechte de exclusiviteit van een geneesmiddel te verlengen. Dit gebruik is echter vaak misleidend, zeker wanneer het in algemene zin wordt gebruikt.

Evergreening

Internationale kader

Octrooien kunnen worden verleend voor uitvindingen die voldoen aan de in de octrooiwetgeving gestelde eisen, afkomstig uit internationale wet- en regelgeving. Op het niveau van de World Trade Organisation (WTO) is dit de Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPs), dat in sectie 5 (artikel 27 t/m 34) de aangesloten lidstaten (waaronder Nederland en de Europese Unie) verplicht om uitvindingen via octrooien te beschermen. Artikel 27 lid 1 bepaalt waaraan een uitvinding moet voldoen: deze moet nieuw, inventief en vatbaar voor industriële toepassing zijn. Op Europees niveau worden de voorwaarden voor verlening geregeld in het Europees Octrooiwetverdrag en gehandhaafd middels oppositieprocedures in twee instanties. Recent zijn hier nog het Agreement on a Unified Patent Court en de EU Verordening op Unitaire Octrooien bijgekomen. Daarnaast worden octrooien beschermd in artikel 1 van het Eerste Protocol van het Europees Verdrag voor de Rechten van de Mens en artikel 17 lid 2 van het Handvest van de Grondrechten van de Europese Unie. Al deze internationale instrumenten zijn bindend voor Nederland; van de daaruit voortvloeiende verplichtingen kan niet worden afgeweken middels Nederlandse wetgeving. Daarnaast

¹⁶ Siverskog, J., Henriksson, M., (2021), On the role of cost-effectiveness thresholds in healthcare priority setting, International Journal of Technology Assessment in Health Care, 37(1), e23.

zijn er in regelgeving van de EU beperkte vormen van exclusiviteit verleend, zoals de databescherming en marktbescherming van de Geneesmiddelenverordening en de Geneesmiddelenrichtlijn of de tijdelijke exclusiviteit van de Weesgeneesmiddelenverordening. Op p. 29 van het rapport wordt gesteld dat strategieën als evergreening – of daarvan sprake is wordt hierna besproken – voorkomen kunnen worden door wetswijzing op nationaal of Europees niveau. Zoals uit het voorgaande blijkt kan wetswijziging geen afbreuk doen aan de basissen van het (internationale) octrooirecht, waarbij overigens met name **de eis van inventiviteit (zie volgende alinea's) al een afdoende bescherming tegen ontoelaatbare evergreening biedt.**

Inventiviteit

Octrooien worden verleend voor uitvindingen. De twee belangrijkste eisen zijn dus dat deze **nieuw** en **inventief** moeten zijn. Nieuwheid betekent dat de geclaimde uitvinding niet te vinden moet zijn in de stand van de techniek, dat wil zeggen dat deze niet in zijn geheel bekend moet zijn uit een enkele publicatie, in weke vorm dan ook en waar ook ter wereld, terwijl deze ook niet mag behoren tot de algemene vak kennis van de gemiddelde vakpersoon op het betreffende vakgebied. Dit betekent ook dat **voor dezelfde uitvinding niet meerdere octrooien verkregen kunnen worden**¹⁷.

De eis van inventiviteit wil zeggen dat het geclaimde resultaat niet bedacht had kunnen worden door de gemiddelde vakpersoon. Deze persoon is een fictieve persoon, die beschikt over alle beschikbare kennis op het betreffende vakgebied en tenminste enige jaren ervaring op dat vakgebied. Als deze fictieve persoon zonder “undue burden” tot de uitvinding had kunnen komen, kan daarvoor geen geldig octrooi worden verkregen. Deze fictieve persoon heeft dus de eigenschap dat hij of zij over alle relevante kennis beschikt, maar dat hij of zij niet in staat is uitvindingen te doen. De inventiviteit van octrooien wordt zowel beoordeeld in oppositieprocedures bij het Europees Octrooibureau als in nietigheidsprocedure bij de Nederlandse rechter en het Unified Patent Court. **Deze procedures bieden daarmee de garantie dat octrooien die onverhoopt verleend zijn voor een ontwikkeling die niet voldoet aan de eis van inventiviteit niet in stand kunnen blijven.**

De ontwikkeling van geneesmiddelen gaat dus in fases/stapsgewijs en omdat het nieuwheidsvereiste steeds geldt, kunnen er per stap, indien wordt voldaan aan de vereisten, een octrooi aangevraagd worden. Dit wordt goed geïllustreerd aan de hand van de voorbeelden die in **kader I** worden beschreven.

¹⁷ Ter voorkoming van verwarring zie ook de passage over divisionals.

Kader I – voorbeelden ontwikkeling

Geneesmiddelenontwikkeling begint in de regel met de uitvinding van een nieuwe werkzame stof. In de klassieke farmacie was dat veelal een zogenaamd “small molecule”, zoals bijvoorbeeld acetylsalicylzuur, de werkzame stof in Aspirine (waarvan het octrooi door Bayer in 1899 is aangevraagd en al meer dan een eeuw verlopen). In de moderne biotechnologie gaat het dan om biologische stoffen, zoals monoklonale antilichamen of (voor veel van de COVID-19 vaccins) Messenger RNA (mRNA) structuren. Omdat een uitvinding nieuw moet zijn op het moment van de octrooiaanvraag mag die uitvinding dan dus nog niet gepubliceerd of anderszins bekend zijn. Daarom moet een octrooi voor een nieuwe werkzame stof worden aangevraagd ruim voordat deze uitvinding heeft geleid tot een toepasbaar geneesmiddel. Vervolgens moet de technologie verder ontwikkeld worden tot een bruikbaar geneesmiddel, wat soms vele verdere uitvindingen kan vereisen. Een goed voorbeeld is het geneesmiddel Herceptin, dat het monoklonale antilichaam trastuzumab bevat. Aanvankelijk is een murien antilichaam uitgevonden door het immuniseren van zogenaamde Balb-c muizen met humane borstkankercellen. Dit is uiteindelijk geprobeerd met 50.000 muizen, waarvan er 8 een op het eerste gezicht positief resultaat leken te leveren en er uiteindelijk één een tegen humane borstkanker werkzaam antilichaam produceerde. Dat was echter een murien antilichaam, dat bij toepassing op menselijke proefpersonen afstotingsreacties opriep. Om dat te voorkomen moest het DNA van het antilichaam aangepast worden, doordat de muriene soortspecifieke ketens vervangen werden door ketens uit menselijke antilichamen, waarmee een gehumaniseerd antilichaam ontstond, terwijl de ketens die aanhechtten op een specifiek eiwit (HER2-receptor) op de celwand van de humane kanker cel behouden moesten blijven. Met die modificatie nam de effectiviteit van het antilichaam echter af. Dit kon weer gerepareerd worden door op specifieke loci in het DNA van het antilichaam bepaalde aminozuren, die onderdeel zijn van de DNA-code, te vervangen door andere aminozuren. Op deze wijze ontstond een hybride antilichaam met werkzame delen die geproduceerd waren door een muis, lange ketens uit menselijke antilichamen en specifieke stukken code die synthetisch waren. Dit leidde tot toelating van het geneesmiddel.

De ontwikkeling van Herceptin bestond zo uit **vele stappen** die in een groot aantal jaren ontwikkeld waren **en waarvan een aantal stappen belangrijke uitvindingen waren**, die door octrooien beschermd werden. Het oorspronkelijke octrooi op het muriene antilichaam is aangevraagd in 1985 en verleend in 1989. Het octrooi liep af op 7 februari 2005, maar er was vanwege de lange toelatingsprocedure voor Herceptin een aanvullend beschermingscertificaat (SPC) dat afliep op 7 februari 2010. De FDA gaf als eerste een goedkeuring voor Herceptin in 2006. Er resteerden dus zelfs tot de afloop van het SPC maar enkele jaren om de investeringen terug te verdienen.

Met de eerste toepassing van Herceptin was de ontwikkeling echter nog niet ten einde; er zijn nog vele inventieve verbeteringen gevolgd die, **mits zij aan de eisen voor octrooieerbaarheid voldeden, door octrooien beschermd zijn**. Deze voor de volksgezondheid belangrijke innovaties worden terecht door octrooien beschermd; dat er tussen de eerste stap naar een nieuwe werkzame stof en een geneesmiddel dat nu op de markt is vele stappen zitten die beschermd kunnen worden is te danken aan de inspanning van de bedrijven die hier zeer veel in geïnvesteerd hebben en alleen maar positief te waarderen.

Soms kunnen ook voor de leek ogenschijnlijk kleine verbeteringen belangrijke voordelen hebben. Bij eiwitten is bijvoorbeeld niet alleen de moleculaire sequentie, maar ook de driedimensionale vorm vaak essentieel voor de werking. Het komt dan voor dat een nieuwe werkzame stof wordt ontwikkeld, terwijl pas later blijkt dat deze uit een mengsel van links- en rechtsdraaiende spiegelbeeldige moleculaire sequenties bestaat, de enantiomeren. Bij dit zogenaamde racemisch mengsel is soms slechts één van de twee vormen werkzaam. Zo is in het antidepressivum citalopram allen het linksdraaiende molecuul, S-citalopram (ook wel escitalopram genoemd) werkzaam. In het geneesmiddel kan dan de R-enantiomeer worden weggelaten, wat voordelen heeft voor de patiënt.

De voorbeelden beschreven in kader I van verdere ontwikkeling zijn belangrijk voor de volksgezondheid, omdat daarmee de effectiviteit en veiligheid van een geneesmiddel verbeterd kan worden.

Ook andere ontwikkelingen kunnen belangrijk zijn voor de patiënt en zelfs voor de kosten van volksgezondheid. Als van een geneesmiddel dat door middel van een infuus intramuraal toegediend moet worden een versie kan worden ontwikkeld die via een injectie of zelfs via een pil kan worden toegediend, heeft dat uiteraard grote voordelen. Zo'n ontwikkeling kan uiteraard alleen via een octrooi beschermd worden als aan de voorwaarden voor octrooieerbaarheid voldaan is; er moet daadwerkelijk een inventieve stap nodig zijn om van infuus naar injectie te gaan wil die ontwikkeling beschermd kunnen worden. Anders dan op p. 31 van het rapport gesteld wordt, is dit dus niet per definitie een voorbeeld van ontoelaatbare evergreening; dat kan het pas zijn als voor deze verbetering geen inventieve stap nodig was.

Checks & balances

De afweging tussen het belang van bescherming van intellectuele eigendom en vrije mededinging is

daarbij door de (verdrags)wetgever op goede gronden gemaakt. Die afweging wordt bovendien in de jurisprudentie bewaakt, zowel op grond van het octrooirecht als op grond van het mededingingsrecht. Pogingen om octrooibescherming op oneigenlijke gronden te verlengen of te verkrijgen zonder dat er daadwerkelijk sprake is van nieuwe uitvindingen zullen stranden in een oppositie procedure bij het Europees Octrooibureau of een nietigheidsprocedure bij de rechter op grond van het octrooirecht. En ook het mededingingsrecht beschermt tegen deze uitwassen.

Divisionals

Divisionals zijn afsplitsingen van de oorspronkelijke octrooi-aanvraag die als zelfstandige aanvraag behandeld worden. Daarbij volgt de divisional de geldigheidsduur van het oorspronkelijk octrooi. Dit is onder het Europees Octrooiverdrag toegestaan om de conclusies van het octrooi aan te scherpen, maar er mag uiteraard niets toegevoegd worden dat niet in de oorspronkelijke aanvraag beschreven wordt. Indien dat wel gebeurt, kunnen toezichthouders of rechters ingrijpen en dat gebeurt ook. Het rapport werkt ten onrechte de indruk dat, als er na een octrooi voor een werkzame stof vervolgoctrooien voor toepassingen van die werkzame stof aangevraagd worden die voldoen aan de eisen van nieuwheid en newwerkbaarheid en die ook daadwerkelijk tot verleende octrooien leiden, die bovendien in oppositie of in een nietigheidsprocedure in stand gehouden worden, dit met de negatieve term “evergreening” te stigmatiseren; het gaat dan immers juist om innovaties waarin de aanvrager aanzienlijk geïnvesteerd heeft.

8.3 Medicijnkaping

Bij “medicijnkaping” heeft het rapport kennelijk het oog op bepaalde vormen van misbruik van regelgeving van de Europese Unie. En lijkt daarmee te doelen op misbruik van de EU Weesgeneesmiddelenverordening. Deze verordening dient echter een belangrijk doel, namelijk het rendabel maken van investeringen in geneesmiddelen voor indicaties waarbij er slechts een zeer kleine groep patiënten is en dus gedurende een bepaalde tijd exclusiviteit nodig is om de investering terug te verdienen, ook als het geneesmiddel niet door een octrooi wordt beschermd. In het algemeen is het gebruik van deze mogelijkheid positief. Deze stimuleringsmaatregelen zijn juist ingevoerd omdat de ontwikkeling van deze categorie geneesmiddelen achterbleef. Ook hier geldt dat indien er misbruik wordt gemaakt van deze regeling autoriteiten, waaronder ook de ACM, kunnen ingrijpen.

8.4 Financiering van ontwikkeling

Bedrijven hebben vanwege de hoge investeringskosten financiers nodig, zoals we eerder al betoogden. Omdat er in het begin nog lang geen product is dat gewaardeerd kan worden, kijken deze financiers vooral naar de octrooibescherming, naast de beoordeling van de technologie zelf. Immers, als er geen octrooien zijn kan iedere concurrent met een generiek product op de markt komen en daarmee de verdien capaciteit van de innovatie ondermijnen. Het aantrekken van financiering is zonder octrooi praktisch onmogelijk.

8.5 Octrooi = kennisdeling

Overigens wordt vaak vergeten dat octrooiaanvragen na een beperkte periode van geheimhouding tot publicatie leiden. Hierdoor kan iedereen op basis van die gepubliceerde technologie een eigen ontwikkeling starten waarvan het resultaat wellicht niet onder de beschermingsomvang van het uiteindelijk verleende octrooi valt. Als de oorspronkelijke ontwikkelaar in plaats van een octrooi-aanvraag zou kiezen voor geheimhouding van de technologie totdat er een daadwerkelijk geneesmiddel voorbereid is, zou de sector niet kunnen profiteren van de ontwikkeling in de stand van de wetenschap die gepubliceerd is in openbaar gemaakte octrooi-aanvragen. Het feit dat octrooibescherming verleend wordt – mits sprake is van een echte uitvinding – maakt dus enerzijds investeren in innovatieve mogelijk en anderzijds publicatie van de ontwikkeling zelf, waarop anderen kunnen voortbouwen. Dit delen van kennis is derhalve essentieel voor innovatie en wordt mogelijk gemaakt door de tijdelijke bescherming tegen commerciële exploitatie dan een ander dan de octrooihouder zelf. Dit wordt snel vergeten in discussie over octrooien.

Op p. 28 wordt zonder nadere onderbouwing en zonder nuancering gesteld dat concurrentie fabrikanten stimuleert om betere geneesmiddelen te ontwikkelen, omdat ze anders worden ingehaald door concurrenten. Echter, concurrentie zonder bescherming van innovatie leidt niet tot ontwikkeling van betere geneesmiddelen. Als er geen bescherming is dalen de marges mogelijk zo sterk dat het niet meer mogelijk is om financiering te vinden. Daarom is er, zoals al genoemd, (internationaal) een zorgvuldige balans voorzien tussen bescherming en mededinging, waarbij de innovatieve fabrikant in kan schatten hoelang zijn bescherming kan duren en binnen welke tijd hij zijn investering terug moet zien te verdienen. Na afloop van die bescherming daalt inderdaad de prijs, maar dat is geen probleem voor de innovatieve fabrikant als hij dan zijn investering terug heeft kunnen verdienen én voldoende kapitaal tot haar beschikking heeft om nieuwe risicovolle investeringen in innovaties te realiseren. Je kunt deze samenhang van factoren niet negeren en, zoals het rapport doet, met een simplificatie zeggen dat concurrentie goed is omdat zonder bescherming de prijs lager zal zijn.