Marc Pomp

Economische Beleidsanalyse

Kostprijs-plus modellen:

voor- en nadelen bij de prijsbepaling van geneesmiddelen

November 2025

Inhoud

1. Samenvatting en conclusies 3

2. Kostprijs-plus modellen: een zeer korte geschiedenis 7

3. De *single drug fallacy* 10

4. Ervaringen met KPM-prijzen voor geneesmiddelen in het Verenigd Koninkrijk en Japan 15

5. Beschrijving van individuele KPM-voorstellen 20

6. Winstmarge of kapitaalkosten? 28

Literatuur 32

1. Samenvatting en conclusies

1.1. Overzicht

De afgelopen tien jaar zijn in de wetenschappelijke literatuur – voornamelijk in medische tijdschriften en vooral door Nederlandse onderzoekers – voorstellen gedaan om de prijzen van dure geneesmiddelen te baseren op een kostprijs-plusmodel (KPM). De prijzen die uit deze modellen volgen, liggen over het algemeen aanzienlijk lager dan de werkelijke prijzen of lijstprijzen. Een uitzondering vormen enkele studies over weesgeneesmiddelen, die vaak juist hogere KPM-prijzen rapporteren dan de (verwachte) lijstprijzen. In dit rapport worden de KPM-voorstellen besproken, met als doel te beoordelen of invoering van KPM-prijzen wenselijk is vanuit maatschappelijk perspectief. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen samengevat.

1.2. Argumenten voor een KPM bij de prijsbepaling van geneesmiddelen

Voorstanders van KPM-prijzen noemen de volgende argumenten:

1. Een KPM voorkomt dat de samenleving teveel betaalt voor dure geneesmiddelen.
2. Een KPM versterkt de onderhandelingspositie van zorgverzekeraars en ziekenhuizen ten opzichte van farmaceutische bedrijven.
3. Een KPM versterkt de onderhandelingspositie van fabrikanten van weesgeneesmiddelen ten opzichte van de overheid en inkopers bij zorgverzekeraars en ziekenhuizen.

De eerste twee argumenten zijn representatief voor publicaties van een groep onderzoekers onder leiding van Carin Uyl-de Groot en Evert Manders. Het derde argument is representatief voor publicaties van een groep onderzoekers onder leiding van Mark Nuijten.

Het eerste argument is gebaseerd op de verwachting dat een KPM vaak tot lagere prijzen leidt dan lijstprijzen of werkelijke prijzen. Soms wordt hieraan toegevoegd dat KPM-prijzen resulteren in meer gezondheidswinst bij gegeven zorguitgaven.

Het tweede argument wordt minder vaak genoemd. Dit argument is gebaseerd op een scenario waarbij KPM wordt ingezet nadát op nationaal gezondheidsniveau een positieve vergoedingsbeslissing is genomen, bijvoorbeeld bij prijsonderhandelingen tussen ziekenhuizen en farmaceutische bedrijven. Als een KPM dan resulteert in een lagere prijs dan de maximale vergoedingsprijs, biedt een KPM onderhandelaars (bijvoorbeeld ziekenhuizen of zorgverzekeraars) een argument om extra kortingen te bedingen.

Het derde argument is representatief voor de Nuijten-groep. Hun voorstellen richten zich voornamelijk op weesgeneesmiddelen, met als enige uitzondering de gentherapie Zolgensma. De door de Nuijten-groep berekende KPM-prijzen voor weesgeneesmiddelen zijn vaak hoger dan de maximumprijzen bij de drempelwaarde van EUR 80.000 per QALY die het Zorginstituut hanteert. De empirische basis voor deze resultaten ontbreekt echter grotendeels en de gebruikte kostengegevens zijn grotendeels gebaseerd op aannames.

1.3. Argumenten tegen een KPM bij de prijsbepaling van geneesmiddelen

De volgende argumenten pleiten tegen KPM-prijzen:

1. Alle KPM-voorstellen zijn vatbaar voor de kritiek van de *single-drug fallacy*: prijsverlagingen die worden gebaseerd op hoge (verwachte) winsten van individuele geneesmiddelen, zonder rekening te houden met de bredere gevolgen voor de winstgevendheid van geneesmiddelenontwikkeling. Dit vormt een fundamenteel bezwaar tegen KPM-prijzen. Zelfs als er geen andere bezwaren zouden zijn, zou dit op zichzelf al voldoende zijn om te concluderen dat KPM-prijzen ongeschikt zijn voor innovatieve geneesmiddelen.
2. Op een meer praktisch niveau zijn de benodigde gegevens voor KPM-prijzen vaak niet beschikbaar. KPM-prijzen zijn daarom altijd gebaseerd op aannames over de verschillende kostencomponenten. Omdat deze aannames doorgaans afwijken van de werkelijke kosten, zal dit resulteren in KPM-prijzen die ofwel te hoog ofwel te laag zijn om de kosten te dekken.
3. Als de invoering van KPM-prijzen leidt tot lagere prijzen buiten de VS, kan dit botsen met recente beleidsontwikkelingen in de VS. De afnemende bereidheid in de VS om aanzienlijk hogere prijzen te accepteren dan andere ontwikkelde landen kan farmaceutische bedrijven dwingen om hun prijzen buiten de VS te verhogen. Wanneer EU-landen desondanks proberen de prijzen verder te verlagen, kunnen bedrijven reageren door geneesmiddelen niet langer op de EU-markt aan te bieden.
4. Een KPM gebaseerd op de werkelijke kosten bevat geen prikkel om geneesmiddelen te ontwikkelen met de hoogste waarde voor patiënten en de samenleving. Sommige KPM-voorstellen proberen dit bezwaar te ondervangen door de aanvaardbare winstmarge te koppelen aan innovativiteit of klinisch voordeel. De voorgestelde differentiatie in winstmarges is echter willekeurig en niet gebaseerd op gemeten verschillen in innovativiteit of klinisch voordeel.
5. Een KPM gebaseerd op de werkelijke kosten bevat geen prikkel om de kosten te beheersen. Dit was de reden waarom KPM-prijzen in nutssectoren in de jaren tachtig en negentig werden vervangen door meer geavanceerde vormen van regulering. Dit argument geldt echter alleen als de prijs is gebaseerd op de werkelijke kosten van het betreffende geneesmiddel. De meeste voorstellen voor een KPM voor dure geneesmiddelen zijn gebaseerd op gemiddelde kosten in de sector. Dan is dit bezwaar niet van toepassing.
6. De meeste KPM-voorstellen van de groep Uyl/Manders houden geen rekening met de lange vertraging tussen investering en winst.[1] Dit kan leiden tot een onderschatting van de werkelijke KPM-prijs, omdat de kapitaalkosten niet goed worden meegenomen. Zelfs een hoge winstmarge van bijvoorbeeld 30% is niet altijd hoog genoeg om de kapitaalkosten te dekken. De KPM-voorstellen van de Nuijten-groep houden wel rekening met deze vertraging. Een belangrijke tekortkoming in hun bijdragen is echter dat ze zich nog meer baseren op kostenveronderstellingen dan op empirisch bewijs.
7. De meeste KPM-voorstellen genereren één prijs die voor alle landen gelijk is, ongeacht verschillen in welvaart. Dit is een bezwaar: op basis van rechtvaardigheidsoverwegingen en de economische theorie zijn prijsverschillen op basis van verschillen in welvaart redelijk en zelfs efficiënt. Als een KPM resulteert in een *wereldwijde* prijs die lager is dan de *werkelijke* prijs in een land met een hoog BBP per hoofd van de bevolking (zoals Nederland), betekent dit dus niet dat de werkelijke prijs in dat land te hoog is: minstens een deel van het prijsverschil kan worden gezien als een "solidariteitspremie" voor armere landen.

[1] De enige uitzondering is een recent onderzoek naar het weesgeneesmiddel lumasiran, zie hoofdstuk 6.

1.4. Voor- en nadelen afgewogen

Per saldo lijkt invoering van KPM-prijzen voor geneesmiddelen niet wenselijk. KPM-modellen zoals die nu worden voorgesteld kampen met methodologische en empirische tekortkomingen. Maar zelfs als die zouden kunnen worden opgelost, blijven twee andere bezwaren overeind. Het eerste is de hierboven genoemde *single-drug fallacy*: het risico dat prijsverlagingen op basis van een KPM de winstgevendheid in de sector zodanig verminderen dat investeringen in geneesmiddelenontwikkeling minder aantrekkelijk worden. Dit bezwaar geldt alleen wanneer veel landen tegelijk KPM-gebaseerde prijzen invoeren: toepassing door uitsluitend Nederland zou de prikkel om nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen nauwelijks beïnvloeden.

Het tweede bezwaar geldt ook wanneer KPM-prijzen alleen in Nederland zouden worden gebruikt. Bedrijven beseffen dat lage prijzen in één markt doorwerken in andere markten, waaronder de VS. Dit beperkt de ruimte voor Nederland om lagere prijzen te bedingen dan andere landen. Daarbij komt dat prijzen in Nederland al relatief laag zijn, zelfs zonder rekening te houden met (gedeeltelijk niet-openbare) kortingen (zie Figuur 1.1). Als Nederland dan inzet op nóg lagere prijzen, kan het gevolg zijn dat nieuwe geneesmiddelen niet beschikbaar komen voor Nederlandse patiënten.

1.5. Samenvatting per hoofdstuk

Hoofdstuk 2 bevat een korte geschiedenis van het kostprijs-plusmodel. Het standaard KPM was tussen 1930 en 1980 in de VS het dominante reguleringsmodel voor nutsbedrijven zoals water, energie, openbaar vervoer en telecommunicatie. In de jaren tachtig en negentig werd het model vervangen door andere vormen van regulering. Deze beleidswijziging werd ingegeven door de zwakke efficiëntieprikkels die uitgaan van KPM-prijzen.

Hoofdstuk 3 bespreekt de *single drug fallacy* aan de hand van een hypothetisch voorbeeld. De *single drug fallacy* is een reëel probleem omdat de verdeling van de winstgevendheid bij geneesmiddelen extreem scheef is: op sommige geneesmiddelen worden zeer hoge winsten gemaakt, terwijl andere geneesmiddelen niet eens hun ontwikkelingskosten terugverdienen. Prijsverlagingen bij de meest winstgevende geneesmiddelen kunnen dan de gemiddelde winstgevendheid onder het niveau doen dalen dat nodig is om investeringen in geneesmiddelenontwikkeling aantrekkelijk te houden.

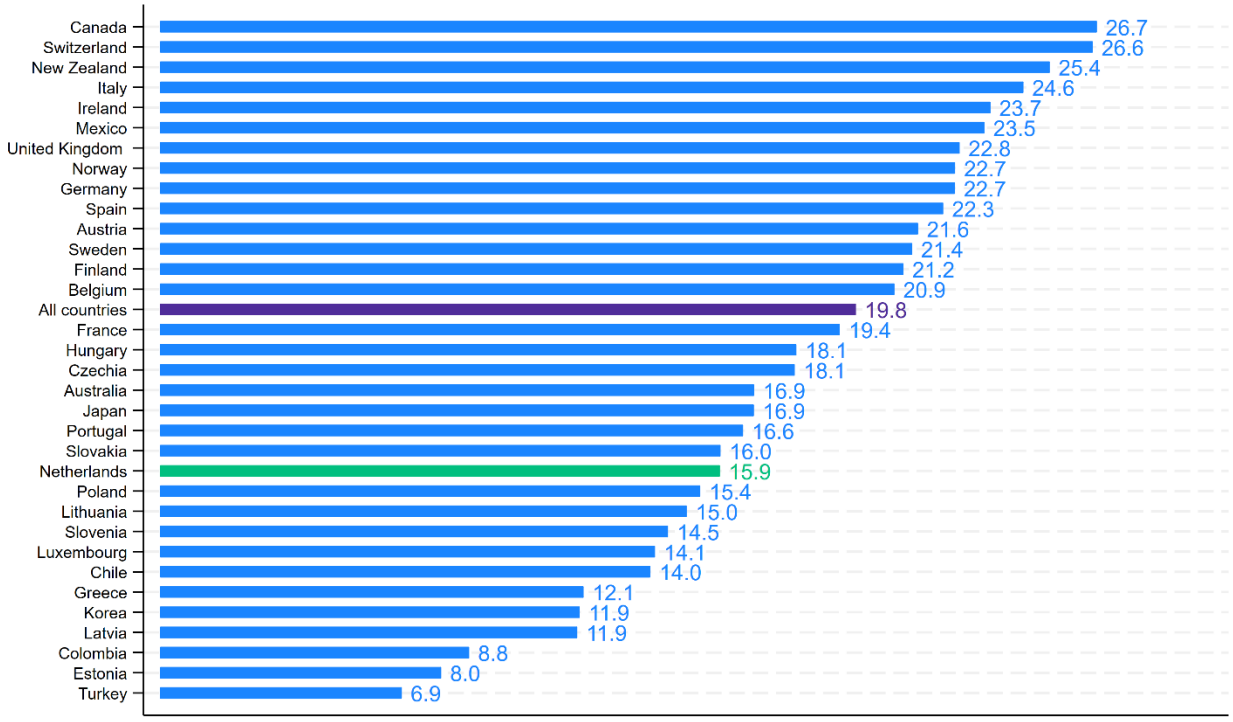
Hoofdstuk 4 gaat in op de ervaringen met regulering van geneesmiddelenprijzen op basis van een KPM in het Verenigd Koninkrijk en Japan. Het Verenigd Koninkrijk reguleert geneesmiddelenprijzen inmiddels niet meer via een KPM, maar Japan nog wel. De belangrijkste les uit dit hoofdstuk is dat de praktische toepassing van een KPM ernstig wordt belemmerd door een gebrek aan betrouwbare kostengegevens.

Hoofdstuk 5 bespreekt de verschillende KPM-voorstellen. De belangrijkste conclusie is dat geen van de KPM-modellen een overtuigende empirische basis heeft, omdat kostengegevens op het niveau van individuele geneesmiddelen vrijwel volledig ontbreken.

Hoofdstuk 6 bespreekt de twee methoden die in de verschillende KPM-voorstellen worden gebruikt om kostengegevens om te zetten in een prijs. De eerste methode, in dit rapport de winstmargemethode (WM) genoemd, gaat uit van de kosten per patiënt per jaar voor de ontwikkeling, productie en distributie van het

geneesmiddel en telt hier een winstmarge bij op. De tweede methode, die bekendstaat als de discounted-cash-flowmethode (DCF), gaat uit van de variabele kosten per patiënt per jaar en bepaalt vervolgens de prijs die nodig is om deze kosten plus de ontwikkelingskosten te dekken. Berekeningen laten zien dat de DCF-methode vaak leidt tot hogere prijzen dan de WM-methode. Hoewel de meeste KPM-voorstellen uitgaan van de WM-methode, verdient de DCF-methode om theoretische redenen de voorkeur. Toezichthouders en professionele beleggers gebruiken doorgaans dan ook de DCF-methode en niet de WM-methode.

Figuur 1.1. Gemiddelde lijstprijs van de 60 meest verkochte geneesmiddelen, in % van de prijs in de VS (2022)



Bron: Gebaseerd op gegevens in Mulcahy et al. (2024). Weergegeven is de gemiddelde prijs van de 60 meest verkochte geneesmiddelen in de VS, 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 de gemiddelde kortingen en terugbetalingen op de lijstprijs op bijna 40%. Dit is iets hoger dan de gemiddelde korting die in Nederland wordt bedongen voor geneesmiddelen in de sluis voor dure geneesmiddelen. Voor Nederland blijft het beeld in figuur 1.1 dus overeind wanneer rekening wordt gehouden met kortingen. Bovendien zouden de prijzen in de VS, zelfs als de kortingen in alle vergelijkingslanden nul zouden zijn, nog steeds veel hoger zijn dan elders. Alle percentages zouden dan met een factor 1,7 (= 1/0,6) moeten worden vermenigvuldigd.

2. Kostprijs-plus modellen: een zeer korte geschiedenis

2.1. Het KPM zoals dat tot ongeveer 1980-1990 werd toegepast op nutsbedrijven

Het standaard KPM was tussen 1930 en 1980 in de VS het dominante reguleringsmodel voor nutsbedrijven zoals water, energie, openbaar vervoer en telecommunicatie (Viscusi et al. 2000). Het model werd vaak aangeduid als winstregulering (*rate of return regulation;* rate of return = rendement op geïnvesteerd kapitaal). Ook veel andere landen pasten een KPM toe voor de regulering van nutsbedrijven. De omzet werd gemaximeerd tot het niveau van de totale kosten plus een vast rendement per eenheid geïnvesteerd kapitaal. De onderstaande vergelijking vat het standaard KPM samen.

Omzet = prijs × hoeveelheid = bedrijfskosten + toegestane winstmarge × bedrag aan geïnvesteerd kapitaal

Bron: Kip Viscusi et al. 2000, p. 362.

Tabel 2.1 bevat een gestileerde illustratie op basis van een hypothetisch gasbedrijf. Het omzetvolume is gegeven verondersteld. De maximaal toegestane omzet is gelijk aan de som van de totale kosten (rij #2) en de toegestane exploitatiewinst (rij #5). Aangenomen is dat de toezichthouder het toegestane rendement heeft vastgesteld op 10 procent van het geïnvesteerde kapitaal. De kostprijs-plus per kubieke meter in rij #7 is gelijk aan de toegestane omzet gedeeld door het verkoopvolume.

Tabel 2.1. Fictief voorbeeld van een KPM voor een nutsbedrijf

	Item	Bedrag (US$)	
1	Verkoopvolume (M3)	1.000.000	
2	Totale kosten	380.000	
	Kosten van aangekocht aardgas		100.000
	Arbeidskosten		200.000
	Afschrijving		50.000
	Belastingen		30.000
3	Geïnvesteerd kapitaal	200.000	
	Boekwaarde van vaste activa (gebouwen, machines, gasleidingen)		180.000
	Werkkapitaal		20.000
4	Toegestaan rendement	10	
5	Toegestane bedrijfswinst (rij 3 × rij 4)	20.000	
6	Toegestane omzet (rij 2 + rij 5)	400.000	
7	Kostprijs-plus per kubieke meter gas (rij 6 : rij 1)	0,40	

Bron: gebaseerd op tabel 12.1 in Viscusi et al. 2000.

Vanaf de jaren tachtig werden KPM prijzen geleidelijk vervangen door meer geavanceerde vormen van regulering. Aanleiding waren de perverse prikkels die uitgingen van het KPM-model: 1. Managers hadden geen prikkel om de bedrijfskosten laag te houden. 2. Managers konden het geïnvesteerde kapitaal verhogen

en zo de winst vergroten (OESO, 1997; Crew & Kleindorfer, 1986). De regulering die in de plaats kwam van KPM-prijzen nam verschillende vormen aan. Een van de meest gebruikte modellen was zogenaamde RPI-X-regulering, waarbij de toegestane omzet werd geïndexeerd aan de hand van de *Retail Price Index (RPI)* – in Nederland de Consumentenprijsindex – en vervolgens naar beneden werd bijgesteld met een factor X omp basis van de verwachte efficiëntiewinst. Stel bijvoorbeeld dat de verwachte inflatie tijdens de reguleringsperiode 4% bedraagt en dat het potentieel voor efficiëntieverbetering (de X) door de toezichthouder wordt geschat op 2%. Dan is de toegestane omzetstijging 2%.

Tot 2021 leidde de ACM voor elektriciteits- en gasnetbeheerders de X-factor af uit benchmarkanalyses van kosten en uit de verwachte productiviteitsgroei. In 2022 werd dit systeem afgeschaft en vervangen door prestatiegerichte regulering: bonussen en boetes op de toegestane prijs, gekoppeld aan prestatie-indicatoren zoals betrouwbaarheid van de dienstverlening (bijvoorbeeld stroomuitval), klanttevredenheid, CO_2-reductie en de tijdigheid van nieuwe aansluitingen. Volgens de ACM was de verschuiving naar prestatiegerichte regulering noodzakelijk omdat de energietransitie aanzienlijke langetermijninvesteringen in netwerkinfrastructuur vereist. Ook andere landen schakelden steeds vaker over op prestatiegerichte regulering. Kortom: in sectoren die het meest geschikt waren voor het KPM, is het afgeschaft vanwege 1. de zwakke efficiëntieprikkels en 2. de eenzijdige focus op kosten.

De volgende conclusies over KPM-prijzen in de nutssector zijn relevant voor de beoordeling van de geschiktheid van KPM-prijzen voor geneesmiddelen:

- KPM-prijzen kennen perverse prikkels wanneer de kostprijs is gebaseerd op de *eigen* kosten van het bedrijf. De meeste voorstellen voor KPM-prijzen voor geneesmiddelen zijn echter gebaseerd op gemiddelde kosten in de sector (of subsector). De efficiëntieprikkel in deze modellen is hierdoor juist zeer sterk.[2]
- De toegestane winst werd berekend als een percentage van het geïnvesteerde kapitaal, niet als een percentage van de omzet (zoals in de meeste KPM-voorstellen voor geneesmiddelen, zie hoofdstuk 4 en 5). Bovendien omvatte de gereguleerde prijs een vergoeding voor de afschrijving van kapitaalgoederen. Dit systeem zorgde ervoor dat de kapitaalkosten werden gedekt.

2.2. KPM-prijzen in andere delen van de gezondheidszorg

De Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) gebruikt kostenmodellen voor gereguleerde onderdelen van de gezondheidszorg om maximumtarieven vast te stellen. In de ziekenhuiszorg omvat het gereguleerde segment onder meer geriatrische revalidatie, complexe zorg in UMCs, bepaalde intensive care-dagen en vruchtbaarheidsbehandelingen, in totaal ongeveer 15-20% van de totale ziekenhuisomzet. De maximumtarieven voor het gereguleerde segment zijn gebaseerd op een omzet-gewogen gemiddelde van de kostprijzen per ziekenhuis; kostprijsgegevens worden verstrekt door ziekenhuizen.[3] Zorgverleners en zorgverzekeraars zijn vrij om afspraken te maken tot 110% van het gereguleerde tarief. De tarieven worden

[2] KPM-prijzen zijn dan in feite een vorm van *yardstick competition*. Dit argument wordt echter nooit aangevoerd door voorstanders van op KPM gebaseerde geneesmiddelenprijzen. Integendeel, zij stellen meestal dat het beter zou zijn om de prijzen te baseren op de werkelijke kosten op bedrijfsniveau. De gebruikelijke reden die wordt aangevoerd voor het toepassen van sectorale gemiddelden is het gebrek aan betrouwbare gegevens op bedrijfsniveau.
[3] https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_739805_22/

jaarlijks geïndexeerd op basis van officiële prijsindexcijfers. Eens in de drie tot vier jaar worden de maximumtarieven herberekend op basis van nieuwe kostprijsgegevens. Door het naast elkaar bestaan van een gereguleerd en een vrij segment kunnen ziekenhuizen hun kosten strategisch toewijzen aan het gereguleerde segment om hogere gemiddelde vergoedingen te verkrijgen. Toch lijkt het systeem relatief goed te functioneren (hoewel ziekenhuizen af en toe klagen dat gereguleerde tarieven te laag zijn). Fouten in gereguleerde tarieven leiden niet tot al te grote problemen, omdat het gereguleerde segment slechts een klein deel van de ziekenhuiszorg vertegenwoordigt. Ook buiten de ziekenhuiszorg worden de prijzen van veel zorgaanbieders door de NZa gereguleerd. Dit geldt bijvoorbeeld voor het grootste deel van de ouderenzorg, tandheelkundige zorg en geestelijke gezondheidszorg. Ook dit lijkt redelijk goed te werken, hoewel het vermoeden bestaat dat de tarieven soms te hoog zijn vastgesteld. Samenvattend kan de beleidsfilosofie in de Nederlandse zorg worden samengevat als vrije prijsstelling waar mogelijk.

3. De *single drug fallacy*

3.1. Inleiding

Met de *single drug fallacy* wordt in dit rapport bedoeld: prijsverlaging op basis van hoge (verwachte) winsten van individuele geneesmiddelen, zonder rekening te houden met de bredere gevolgen voor de winstgevendheid van geneesmiddelenontwikkeling. In de volgende paragraaf wordt de *single drug fallacy* geïllustreerd aan de hand van een hypothetisch voorbeeld. Paragraaf 3.3 laat zien dat het meenemen van een vergoeding voor mislukkingen in de kostprijs de *single drug fallacy* niet altijd ondervangt. Paragraaf 3.4 sluit af met conclusies.

3.2. Een hypothetisch voorbeeld

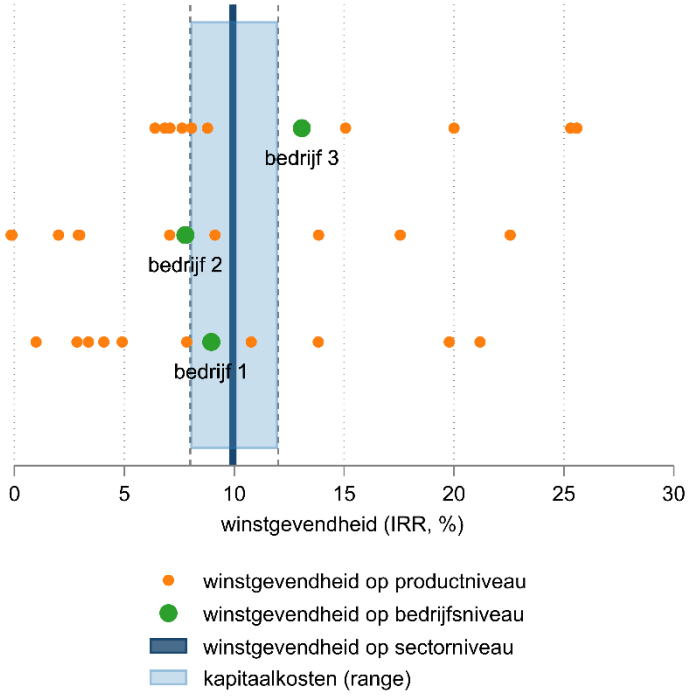
Investeerders weten van te voren niet welk kandidaat-geneesmiddel succesvol zal zijn. Hun beslissingen baseren ze daarom op de verwachte winstgevendheid op het niveau van een breed indicatiegebied zoals oncologie, of een brede categorie geneesmiddelen, zoals weesgeneesmiddelen of celtherapieën. Binnen zo'n breed indicatiegebied mag de gemiddelde verwachte winstgevendheid niet lager zijn dan het door hen vereiste rendement. Het vereiste rendement hangt weer af van het risicoprofiel en van het rendement dat beleggers elders denken te kunnen behalen. Antibiotica is een voorbeeld van een indicatiegebied waarvoor de verwachte winstgevendheid te laag is; er wordt dan ook nauwelijks meer geïnvesteerd in nieuwe antibiotica.

Figuur 3.1 illustreert de *single drug fallacy* aan de hand van hypothetische gegevens. In dit voorbeeld vormen drie bedrijven de hele farmaceutische markt. Paneel A bevat de geneesmiddelenprijzen zonder KPM. Op sommige geneesmiddelen wordt veel meer winst gemaakt dan het vereiste rendement, bij andere geneesmiddelen is het juist andersom. Schattingen van het vereiste rendement (voor inflatie gecorrigeerd) variëren van 8% tot 12% (L.E.K. Consulting, RAND Europe, & SiRM, 2022). Dit is weergegeven met de lichtblauwe band in Figuur 3.1. Kostprijsonderzoek bij de meest winstgevende geneesmiddelen zal steevast concluderen dat de winst (veel) hoger is dan het vereiste rendement, en dat de prijzen daarom te hoog zijn. Kostprijsonderzoek op bedrijfsniveau levert echter een andere conclusie op: in dit fictieve voorbeeld bereikt alleen bedrijf nummer 3 een gemiddelde winstgevendheid die hoger is dan het vereiste rendement. Op sectorniveau ligt de winstgevendheid in dit voorbeeld zelfs binnen de bandbreedte van het vereiste rendement. Of de winsten op sectorniveau in werkelijkheid ook binnen deze bandbreedte liggen, is een grotendeels onbeantwoorde empirische vraag (zie Pomp 2025). Als in werkelijkheid de gemiddelde winstgevendheid langdurig boven het vereiste rendement ligt, zullen gerichte prijsverlagingen minder negatieve gevolgen hebben voor de investeringen in geneesmiddelenontwikkeling dan in het omgekeerde geval.

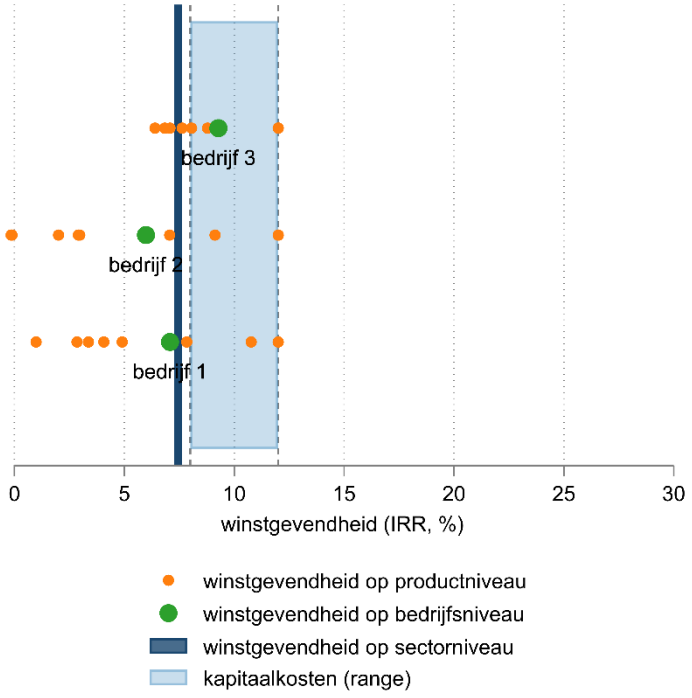
Paneel B laat zien wat er gebeurt met de winstgevendheid op het niveau van individuele geneesmiddelen, bedrijven en de sector als geheel nadat een KPM is ingezet om de prijzen te verlagen van geneesmiddelen met een winstgevendheid hoger dan het vereiste rendement. Voor twee van de drie bedrijven is de winstgevendheid dan gemiddeld lager dan het vereiste rendement. Ook op sectorniveau komt de gemiddelde winstgevendheid onder de bandbreedte van het vereiste rendement te liggen. Investeren in geneesmiddelenonderzoek is niet langer aantrekkelijk.

Figuur 3.1. De *single drug fallacy:* hypothetisch voorbeeld.

A. Prijzen vóór KPM



B. Prijzen na KPM



3.3. Ondervangt een vergoeding voor mislukkingen de *single drug fallacy*?

Zoals bekend sneuvelen veel kandidaat-geneesmiddelen tijdens het ontwikkelingsproces, vaak pas nadat aanzienlijke kosten zijn gemaakt. In onderzoek naar de ontwikkelingskosten van geneesmiddelen is het daarom gebruikelijk om een opslag voor mislukkingen mee te nemen (zie bijvoorbeeld Sertkaya et al. 2024). Sommige KPM-voorstellen nemen de kosten van mislukkingen mee, maar niet allemaal. Hoofdstuk 6 gaat nader in op de economische logica van het meenemen van de kosten van mislukkingen in de kostprijs van een geneesmiddel.

Hier staat de vraag centraal of een opslag voor de kosten van mislukkingen de *single drug fallacy* ondervangt. Het antwoord is afhankelijk van de hoogte van die opslag. KPM-modellen die een opslag voor mislukkingen meenemen, gebruiken hiervoor dezelfde berekeningsmethode als gebruikelijk is in onderzoek naar de ontwikkelingskosten van geneesmiddelen. Een sterk vereenvoudigd cijfervoorbeeld maakt duidelijk hoe deze methode werkt. Stel dat er 10 projecten zijn, dat de kosten per project 1.000 zijn (ook als het project mislukt), en dat de kans op succes voor elk project 10% is. De verwachte ontwikkelingskosten van een nieuwe geneesmiddel, inclusief een opslag voor mislukkingen, zijn dan 10.000: er zijn immers 10 projecten die elk 1000 kosten nodig om 1 project succesvol af te ronden (dat wil zeggen, te laten resulteren in een nieuwe geneesmiddel). Tot zover het voorbeeld.

Stel nu dat dit bedrag van 10.000 wordt gebruikt als een schatting van de ontwikkelingskosten, inclusief de kosten van mislukkingen. Zijn de kosten van mislukkingen dan voldoende meegenomen? Het antwoord luidt ontkennend: de kostendekkende opslag is hoger. De reden is dat niet alle geneesmiddelen voldoende winst genereren om bij te dragen aan de kosten van mislukkingen. Om dit inzichtelijk te maken, zijn de cijfers uit het bovenstaande voorbeeld uitgebreid met cijfers over omzet minus variabele kosten (kosten van productie, verkoop en distributie), zie Tabel 3.1.[4] De KPM-prijs voor geneesmiddel 1 is zo vastgesteld dat alle kosten, inclusief de opslag voor mislukkingen, precies worden gedekt. Dit is het geval bij een prijs van 20: bij deze prijs bedraagt de omzet minus variabele kosten 10.000, precies gelijk aan ontwikkelingskosten plus de opslag voor mislukkingen van 10.000.

Geneesmiddel 2 in Tabel 3.1. heeft dezelfde variabele kosten als geneesmiddel 1, maar slechts 100 betalende patiënten. De prijs van dit geneesmiddel wordt niet gereguleerd met een KPM; de marktprijs van dit geneesmiddel komt uit op 30 (hoe deze prijs tot stand is gekomen doet er niet toe voor dit voorbeeld). Bij deze prijs is de omzet minus variabele kosten 2.000. Dit is 8.000 lager dan de ontwikkelingskosten plus de opslag voor mislukkingen. Gemiddeld is de omzet minus de variabele kosten voor deze twee geneesmiddelen dus te laag om de ontwikkelingskosten, inclusief de opslag voor mislukkingen, volledig te dekken. Dit ondanks het feit dat bij de KPM-prijs voor geneesmiddel 1 een (zeer forse) opslag voor mislukkingen is meegenomen. Om gemiddeld uit te komen op nul had de KPM-prijs voor geneesmiddel 1 geen 20 maar 28 moeten zijn. In dit voorbeeld wordt op geneesmiddel 2 nog genoeg verdiend om de eigen ontwikkelingskosten van 1.000 terug te verdienen, maar niet genoeg om volledig bij te dragen aan het terugverdienen van de ontwikkelingskosten van mislukkingen.

[4] Voor de eenvoud is in dit voorbeeld afgezien van disconteren.

Tabel 3.1. Ontwikkelingskosten en de *single drug fallacy* niet oplost: hypothetisch voorbeeld

Geneesmiddel 1: prijs gereguleerd via KPM	
1. Variabele kosten PPPY	10
2. Patiënten gedurende gehele economische levensduur	1.000
3. KPM-prijs	20
4. Omzet minus variabele kosten	10.000
Geneesmiddel 2: prijs niet gereguleerd via KPM	
5. Variabele kosten PPPY	10
6. Patiënten gedurende gehele economische levensduur	100
7. Marktprijs	30
8. Omzet minus variabele kosten	2.000
Gemiddelde winst per goedgekeurd geneesmiddel (rij 4 + rij 8)/2 - 10.000	*-4.000*

Is het omgekeerde ook mogelijk? Is het denkbaar dat vrijwel alle geneesmiddelen die niet met een KPM worden gereguleerd méér dan genoeg winst maken om volledig bij te dragen aan het terugverdienen van de ontwikkelingskosten? Het antwoord luidt: in theorie wel, in de praktijk niet: veel nieuwe geneesmiddelen genereren te weinig winst om bij te dragen aan de kosten van mislukkingen. Een voorbeeld is het geneesmiddel fingotinib (Jyselica) van het Nederlandse bedrijf Galapagos. De jaaromzet van dit middel is nooit boven de EUR 100 mln uitgekomen. Het is zelfs twijfelachtig of het middel genoeg winst zal genereren om de eigen ontwikkelingskosten terug te verdienen. Meer in het algemeen schatten Wouters et al. (2024) dat bij 30% tot 70% van alle geneesmiddelen die in de periode 1995 tot 2014 op de markt kwamen, na 15 jaar de ontwikkelingskosten inclusief een opslag voor mislukkingen nog niet waren terugverdiend.[5] De kans dat dit daarna nog gebeurt is klein. Tegen die tijd is het octrooi doorgaans verlopen en komen generieke concurrenten op de markt.[6]

Een andere vraag is of de *single drug fallacy* ook een rol speelt bij de best verkochte geneesmiddelen. Denk aan een geneesmiddel dat zo ver in de rechterstaart van de winstverdeling zit, dat niemand verwacht dat zoiets nog een keer gebeurt. Afromen van de winst bij dit geneesmiddel heeft dan geen effect op de winstverwachtingen. Dit is echter een onwaarschijnlijk scenario. Alleen al deze eeuw zijn er 5 geneesmiddelen op de markt gekomen die inmiddels cumulatief meer dan US$ 100 miljard aan omzet hebben gegeneerd.[7] Dit is gemiddeld minstens eens in de 5 jaar (minstens, want er zullen bijvoorbeeld nog een paar anti-obesitasmiddelen bij komen). Zo zeldzaam zijn dit soort uitschieters dus niet.

[5] Dit is de bandbreedte van de gevoeligheidsanalyses in Wouters et al. (2024). In de hoofdanalyse kijken Wouters et al. (2024) naar het aantal jaren totdat de omzet hoger is dan de ontwikkelingskosten. Voor een economische analyse van terugverdientijd is de omzet *minus variabele kosten* relevant.
[6] Bovendien is de bijdrage aan de contante waarde op het moment van markttoegang van winst behaald na het 15e jaar beperkt. Bij een discontovoet van 10,5% reëel die Wouters et al. (2024) is de bijdrage van 1 euro winst in het 16e aar na markttoegang aan de contante waarde op het moment van registratie slechts 20 eurocent.
[7] Het betreft Humira, Revlimid, Eliquis, Keytruda en Avastin.

Beleggers/investeerders zullen ze wel degelijk meenemen in hun winstverwachtingen.

3.4. Conclusies

Een fundamenteel bezwaar tegen de invoering van een KPM voor dure geneesmiddelen is de *single drug fallacy*: prijsverlaging op basis van hoge (verwachte) winsten van individuele geneesmiddelen, zonder rekening te houden met de bredere gevolgen voor de winstgevendheid van investeren in geneesmiddelenontwikkeling. De achterliggende oorzaak is de extreem scheve verdeling van de winstgevendheid: op sommige geneesmiddelen worden enorme winsten gemaakt, terwijl andere geneesmiddelen hun eigen ontwikkelingskosten niet eens terugverdienen.

In theorie valt de *single drug fallacy* te vermijden door bij de ontwikkelingskosten een voldoende hoge opslag voor mislukkingen mee te nemen. Voor het berekenen van de vereiste opslag zijn echter ook gegevens nodig over de winstgevendheid van alle geneesmiddelen die *niet* met een KPM worden gereguleerd. Alleen dan valt immers te beoordelen hoeveel deze geneesmiddelen bijdragen aan het terugverdienen van de kosten van mislukkingen — en alleen dan kan worden vastgesteld hoeveel de gereguleerde geneesmiddelen nog moeten bijdragen aan de kosten van mislukkingen. Onderzoek naar geneesmiddelen toegelaten tot de markt in de periode 1995-2014 laat zien, dat 30% tot 70% van deze geneesmiddelen niet volledig bijdroegen aan de kosten van mislukkingen. Dit tekort zou dus moeten worden meegenomen in de KPM-prijzen, maar geen van de KPM-voorstellen houdt hier rekening mee. Hierdoor is de opslag voor mislukkingen in al deze modellen te laag.

4. Ervaringen met KPM-prijzen voor geneesmiddelen in het Verenigd Koninkrijk en Japan

4.1. Inleiding

Momenteel gebruikt alleen Japan een KPM om geneesmiddelenprijzen vast te stellen.[8] Ook het Verenigd Koninkrijk maakte jarenlang gebruik van een KPM maar dan op bedrijfsniveau, niet voor individuele geneesmiddelen. Hoewel dit model werd afgeschaft in 2019 blijven de ervaringen in het VK relevant, alleen al omdat de afschaffing van het KPM doet vermoeden dat de voordelen niet langer opwogen tegen de nadelen. In dit hoofdstuk worden de Japanse en Britse modellen besproken: hoe werkten deze modellen? Welke voor- en nadelen traden aan het licht? Hebben ze geleid tot lagere geneesmiddelenprijzen?

4.2. Japan

Japan is momenteel het enige land ter wereld dat een KPM toepast om de prijzen voor innovatieve geneesmiddelen vast te stellen. Een goede beschrijving van het Japanse model lijkt niet beschikbaar te zijn in de Engelstalige literatuur of beleidsrapporten. Daarom is het hier gepresenteerde verslag gebaseerd op fragmentarische informatie uit verschillende bronnen. Tussen 2010 en 2020 gebruikte Japan de KPM-methode om prijzen vast te stellen voor meer dan 100 nieuwe geneesmiddelen, ongeveer een kwart van alle nieuwe productvermeldingen in die periode. Voor de overige driekwart werden interne referentieprijzen toegepast, gebaseerd op geneesmiddelen die al op de markt waren. Het Japanse KPM is samengevat in de onderstaande formule:

$$\text{Toegestane prijs} = \text{Kosten}^* \times (1+\text{winstmarge}) \times (1+\text{bonussen}) \times \text{transparantiefactor}$$

* Inclusief afschrijvingen op fysiek kapitaal en R&D

Alle kostengegevens worden aangeleverd door de fabrikant.[9] Hierop wordt een winstmarge van 10% tot 15% toegepast. Vervolgens wordt de toegestane prijs verhoogd met bonussen voor therapeutische waarde of productie in Japan. Deze bonussen kunnen oplopen tot 60% van de basisprijs (de prijs zonder de bonus). Bonussen worden echter weer verlaagd als de toezichthouder oordeelt dat de fabrikant onvoldoende transparant is over de kosten. Deze *transparantiefactor* is het meest interessante element van het Japanse model. Toen de transparantiefactor in 2018 werd ingevoerd lag deze tussen 20% en 100%, maar in 2022 werd de ondergrens verlaagd tot 0% (Asia Group 2023). De reden voor de invoering van de transparantiefactor was de verdenking dat fabrikanten te hoge kostengegevens aanleverden.[10] Aangezien

[8] Spanje en Australië hebben formeel ook een KPM, maar deze modellen worden in de praktijk niet gebruikt. In Spanje zijn de prijzen gebaseerd op externe referentieprijzen en prijsonderhandelingen, zie Chambers & Partners (2024) en RAND Europe (2013). Hetzelfde geldt voor Australië, waar de fabrikant of registratiehouder een beperkt aantal kostengegevens moet aanleveren; opmerkelijk genoeg wordt niet gevraagd naar de R&D-uitgaven.

[9] De fabrikant mag de R&D-uitgaven op drie verschillende manieren bepalen: op basis van het aandeel van Japan in de wereldwijde verkoop; op basis van het aandeel van Japan in het aantal patiënten in klinische proeven voor dit geneesmiddel; of op basis van R&D dat in Japan wordt uitgevoerd.

[10] Dit kan worden afgeleid uit een rapport uit 2017 van adviesbureau L.E.K. Consulting. Citaat: "Inputs driving pricing are largely provided by the manufacturer, are subject to negotiation and can result in very favourable prices for manufacturers, especially when no overseas benchmarks exist to subsequently reduce pricing. For example, Opdivo was priced using the cost-based approach, and

bonussen zeer aanzienlijk kunnen zijn (tot 60 % van de basisprijs), zou dit een sterke stimulans voor transparantie moeten zijn (Kawakami en Masamune 2022). Volledige transparantie zou immers resulteren in een transparantiefactor van 1. In de praktijk was het resultaat echter teleurstellend: uit een evaluatie kort na de invoering in 2018 bleek dat zeven van de acht beoordeelde geneesmiddelen in de laagste categorie vielen, met een transparantiefactor van 0,2 (Gillespie et al. 2018). Ook de verlaging van de minimale transparantiefactor tot 0 had waarschijnlijk geen effect: alle tien producten die tussen april en november 2022 werden beoordeeld en een bonus kregen, kregen vervolgens een transparantiefactor van 0 (Asia Group 2022).

Heeft het Japanse KPM geresulteerd in lagere prijzen? Het antwoord luidt waarschijnlijk ontkennend: geneesmiddelenprijzen waren in Japan waarschijnlijk niet veel lager dan die op de grote Europese markten. Dit blijkt uit twee observaties: 1. Volgens de Japanse regelgeving kan de op KPM gebaseerde prijs worden aangepast als het verschil met de prijzen in een aantal referentielanden te groot is. In de praktijk is dit bijna nooit gebeurd. 2. Uit een prijsvergelijking van 15 geneesmiddelen met Duitsland blijkt dat de prijzen tussen beide landen niet sterk verschilden (Duole et al. 2022).

Uit de Japanse ervaringen met een KPM kunnen de volgende lessen worden getrokken:

1. Dataproblemen vormden een ernstige belemmering. De door bedrijven verstrekte kostengegevens werden vaak niet vertrouwd.
2. Zelfs de sterke stimulans die uitgaat van detransparantiefactor heeft niet geleid tot de door de toezichthouder gewenste transparantie.

De tweede les roept de vraag op of de dataproblemen het gevolg zijn van weigering van farmaceutische bedrijven om transparant te zijn over hun kosten, zoals vaak wordt gedacht. Een andere mogelijke verklaring is dat het simpelweg niet mogelijk is om op productniveau aan de transparantievereisten te voldoen, bijvoorbeeld omdat kosten lang niet altijd eenduidig zijn toe te schrijven aan individuele geneesmiddelen.

4.3. Het *Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS)* in het Verenigd Koninkrijk

In het VK werd in de periode 1978-2019 het *Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS)* gebruikt als reguleringsinstrument. Het PPRS bestond uit vijfjarige overeenkomsten tussen de Britse regering en de *Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI)*. Deelname was vrijwillig, maar bedrijven die niet deelnamen kregen te maken met directe prijsverlagingen. Op het niveau van individuele geneesmiddelen waren bedrijven vrij om bij de markttoelating zelf hun prijzen vast te stellen.[11] Prijsverhogingen na marktintroductie waren alleen toegestaan met goedkeuring van het ministerie van Volksgezondheid.

Onder het PPRS mocht de winst op NHS-verkopen (dus de verkopen binnen het collectieve gezondheidszorgstelsel) niet hoger zijn dan 29,4 procent van het geïnvesteerde kapitaal of 8,4 procent van de NHS-omzet (OFT 2007, blz. 55). Als de omzet in het VK meer dan 3,5 keer het in het Verenigd Koninkrijk

its resulting Japan price was greater than two times the eventual U.S. list price. Thus, this cost-based pricing method may be overhauled in the near term" (L.E.K. Consulting 2017, blz. 11).

[11] Vervolgens keek (en kijkt) NICE naar de kosteneffectiviteit, wat ook van invloed was op de prijsstelling. NICE is de afkorting van het *National Institute for Health and Care Excellence*, dat HTA-richtlijnen ontwikkelt voor de NHS in Engeland (niet voor de rest van het VK).

geïnvesteerde kapitaal bedroeg, gold het tweede bedrag (dit was het geval voor bedrijven met weinig investeringen in het VK. Voor alle andere bedrijven gold een variant van het standaard KPM dat in nutssectoren werd gebruikt (zie hoofdstuk 2):[12]

Maximale NHS-omzet per jaar = afschrijvingen + productie- en marketingkosten + geïnvesteerd kapitaal × toegestane winstmarge

In deze formule hebben alle kosten, ook het geïnvesteerd kapitaal, betrekking op de NHS-omzet. Net als in Japan werden de benodigde gegevens door bedrijven zelf aangeleverd. Alleen investeringen in fysiek kapitaal (gebouwen, machines) werden als geïnvesteerd kapitaal meegeteld, investeringen in R&D niet.

De regel dat de totale winst niet meer dan 29,4 procent van het geïnvesteerde kapitaal mag bedragen lijkt vrij royaal: schattingen van de (voor inflatie gecorrigeerde) kapitaalkosten voor farmaceutische bedrijven variëren tussen 8% en 12% (L.E.K. Consulting et al. 2022). Tegenover dit maximum van 29,4 procent staat echter een zeer beperkte definitie van geïnvesteerd kapitaal hanteerde: zoals al is opgemerkt werden R&D-uitgaven niet meegerekend. De reden was dat het werd niet haalbaar werd geacht om een deel van de wereldwijde uitgaven voor onderzoek en ontwikkeling toe te wijzen aan de verkoop in het VK (en vervolgens aan de NHS): "Such costs cannot be allocated unambiguously across customers: any allocation to a particular customer, such as the NHS, is essentially arbitrary." (OFT 2017, bijlage H, blz. 32).

Tabel 4.1 bevat een voorbeeld van het PPRS-model toegepast op een fictief bedrijf. Hoewel het PPRS geen prijzen van individuele geneesmiddelen vaststelde, hanteerde het dezelfde systematiek als een KPM op productniveau. Voor veel van de kostenposten golden maxima, vaak uitgedrukt als percentage van de omzet. Blijkbaar had de overheid weinig vertrouwen in de door bedrijven verstrekte kostengegevens, net als in Japan waar dit de reden was voor de invoering van een transparantiefactor.

[12] Op papier was er ook een minimumwinstniveau, maar in de praktijk speelde dit nooit een rol: “If a firm's profits exceed the maximum, DH negotiates a repayment or price reductions. If DH is satisfied that a firm's profits are falling below the minimum, the firm may increase prices up to 65 percent of the profit target (13.65 percent of capital or 3.9 percent of sales).” (OFT 2007).

Tabel 4.1. PPRS: voorbeeld voor een hypothetisch bedrijf

	Item	Bedrag	
1	Totale kosten	475.000	
	Productiekosten		100.000
	Distributiekosten		200.000
	Informatiekosten		50.000
	Marketingkosten		30.000
	Algemene kosten		10.000
	R&D		80.000
	Overige kosten		5.000
2	Totaal geïnvesteerd kapitaal	100.000	
	Boekwaarde vaste activa (gebouwen, machines)		80.000
	Werkkapitaal		20.000
3	Toegestane winst per eenheid geïnvesteerd kapitaal (%)	29,8	
4	Toegestane bedrijfswinst (rij 2 × rij 3)	29.800	
5	Toegestane omzet (rij 1 + rij 4)	504.800	
6	Werkelijke omzet	520.000	
7	Terugbetalingsverplichting	15.200	

Bron: Gebaseerd op OFT 2007, bijlage h.

In 2007 publiceerde het *Office of Fair Trading (OFT)* een rapport waarin het PPRS zeer kritisch werd beoordeeld. Het volgende citaat uit het OFT-rapport vat deze kritiek goed samen: "In our view, a profit cap is in principle ill-suited to an innovative sector such as pharmaceuticals, primarily because it provides weak incentives to invest in the most innovative drugs. Furthermore, there are major practical difficulties in assessing profits in the sector, due largely to the increasingly global nature of pharmaceutical costs and the significant levels of intangible R&D investment made by pharmaceutical firms. In practice, the profit control is not constraining the behavior of most firms." (OFT 2007).

Het OFT-rapport bevatte ook kritiek op de wijze waarop een redelijke winst werd bepaald, namelijk als percentage van het geïnvesteerde kapitaal. Als bezwaar noemde de OFT dat deze methode geen rekening houdt met de lange vertraging tussen investering en rendement. Het OFT stelde als alternatief de *discounted cashflow*-methode voor, die in het volgende hoofdstuk wordt beschreven.

Het OFT-rapport noemt als mogelijk voordeel van het PPRS de vrijheid voor bedrijven om hun eigen prijzen vast te stellen: "Under the PPRS, firms have freedom of pricing for New Active Substances (NAS). For firms, this is one of the most positive aspects of the scheme, as it allows them to access the UK market without protracted negotiations over pricing and reimbursement." Dit voordeel is voor discussie vatbaar, omdat de vergoeding afhankelijk was (en nog steeds is) van de beoordeling van de kosteneffectiviteit door NICE.

De belangrijkste aanbeveling in het OFT-rapport is om het PPRS te vervangen door op waarde gebaseerde prijsstelling: "*We recommend that Government reform the PPRS, replacing current profit and price controls with a value-based approach to pricing, which would ensure the price of drugs reflect their clinical and therapeutic value to patients and the broader NHS."* (OFT 2007, blz. 1). Deze aanbeveling is overgenomen: in 2019 werd het KPM-element van het PPRS volledig afgeschaft en vervangen door financiële overeenkomsten met de sector over de maximale uitgavengroei voor geneesmiddelen.[13] Op dat moment speelden KPM-

[13] De Voluntary Scheme for Branded Drugs Pricing and Access (VPAS) (VPAS). De opvolger daarvan, onder de licht gewijzigde naam *Voluntary Scheme for Branded Drugs Pricing, Access and Growth (VPAG)*, is momenteel van kracht. De VPAG loopt tot 2028.

prijzen nauwelijks nog een rol: al in 2007 merkte de OFT op dat "the PPRS price control, rather than the profit control, is currently the major instrument for controlling prices."

De belangrijkste lessen die uit de ervaringen met het PPRS kunnen worden getrokken luiden als volgt:

- Het PPRS was een KPM-model op bedrijfsniveau, niet op productniveau (zoals in Japan en in de hieronder besproken KPM-voorstellen). De datavereisten waren daarom minder streng, aangezien kosten niet aan individuele geneesmiddelen hoefden te worden toegewezen. Niettemin waren dataproblemen en wantrouwen ten aanzien van de door bedrijven verstrekte data een terugkerend probleem, net als in Japan. Om deze reden werden de toegestane kosten vaak gemaximaliseerd op een vast niveau of percentage. Bovendien werd een arbitragecommissie opgericht, die vaak werd ingeschakeld om geschillen over kostengegevens op te lossen.
- Toewijzen van een deel van de wereldwijde R&D-uitgaven aan de NHS werd niet mogelijk geacht. Daarom werd een beperkte definitie van geïnvesteerd kapitaal gehanteerd, exclusief R&D-uitgaven. Deze "oplossing" doet echter geen recht aan het feit dat R&D-uitgaven veruit het grootste onderdeel vormen van de investeringen geneesmiddelenontwikkeling.
- Het PPRS heeft waarschijnlijk weinig effect heeft gehad op de feitelijke geneesmiddelenprijzen (Borell, 1999, Towse, 1999).

5. Beschrijving van individuele KPM-voorstellen

5.1. Inleiding

Dit hoofdstuk gaat nader in op de verschillende KPM-voorstellen die in de afgelopen 10 jaar zijn gedaan. Alle voorstellen voldoen aan de volgende definitie:[14]

> Een kostprijs-plus model (KPM) voor dure geneesmiddelen is een rekenmodel met als inputs kostengegevens en een winstopslag, en als output een prijs (doorgaans per patiënt per jaar).

In deze definitie is opzettelijk niet de term *winstmarge* gebruikt, maar *winstopslag*. De reden hiervoor is als volgt. Hoewel de meeste KPM-voorstellen de kosten vermenigvuldigen met een *winstmarge*, gaan sommige voorstellen uit van de *discounted cash flow* (DCF)-methode die de winstopslag bepaalt aan de hand van de *kapitaalkosten*. Het onderscheid is belangrijk, omdat de twee methoden vaak tot sterk uiteenlopende prijzen leiden. Dit rechtvaardigt een aparte bespreking van de twee methoden in het volgende hoofdstuk. In dit hoofdstuk staan de volgende vragen centraal:

1. Leveren de modellen verschillende prijzen voor verschillende landen of 1 wereldwijde prijs?
2. Houden de modellen rekening met de mate van innovatie of de therapeutische waarde?
3. Welke kostengegevens worden gebruikt en wat is de empirische basis voor deze gegevens?
4. Zijn de KPM-prijzen hoger of lager dan de lijstprijzen of de werkelijke prijzen?

Het hoofdstuk is als volgt opgebouwd. De volgende paragraaf bevat een overzicht van de KPM-voorstellen, en beantwoordt de eerste twee vragen. Paragraaf 5.3 gaat in op vraag 3. Paragraaf 5.4 bevat een vergelijking van de KPM-prijzen met de lijstprijzen of de werkelijke prijzen. Paragraaf 5.5 bevat de conclusies.

5.2. Overzicht van KPM-voorstellen

De belangrijkste kenmerken van de verschillende KPM-voorstellen zijn samengevat in Tabel 5.1.[15] De kolom "Type model" geeft weer hoe de winst is meegenomen in de KPM-prijs, aan de hand van de winstmarge methode (WM) of de *discounted cash flow* (DCF) methode. De meeste voorstellen zijn gebaseerd op de WM-methode; alleen Nuijten et al. (2018) en Nuijten en Vis (2016) gebruiken de DCF-methode. Binnen de KPM-voorstellen die gebruikmaken van de WM-methode, verschilt de toegestane winstmarge aanzienlijk. De empirische basis voor deze verschillen wordt in de volgende paragraaf besproken. Sommige van de voorgestelde modellen kennen bonussen toe op basis van innovatie en klinisch voordeel. R&D-uitgaven worden niet toegewezen aan individuele landen, behalve in het AIM-model. Geen van de modellen

[14] Deze definitie verschilt van die in het overzichtsartikel van Manders et al. (2024). Zij maken een onderscheid tussen de volgende vier modellen: het *cancer drug pricing model*; het AIM model; het *discounted cash flow model*; en het *real option rate of return pricing* model. Al deze modellen vallen onder de hier gehanteerde definitie van kostprijs plus-modellen.
[15] De selectie van studies in Tabel 5.1 is gebaseerd op een internet zoekopdracht, aangevuld met de studies die zijn besproken in Manders et al. (2024). Hoewel volledigheid is nagestreefd, valt niet uit sluiten dat studies ontbreken in Tabel 5.1. Bewust niet opgenomen zijn Gotham et al. (2018, 2019). Zij berekenen de kostprijzen voor generieke geneesmiddelen in ontwikkelingslanden.

resulteert in internationale prijsverschillen, opnieuw met uitzondering van het AIM-model.

Tabel 5.1. Overzicht van KPM-voorstellen*

Auteurs	Type model	Toegestane winst	Bonus(sen)	Internationale toewijzings-sleutel voor R&D?	Prijsver-schillen tussen landen?
Uyl-de Groot & Löwenberg (2018)	WM	Winstmarge van 20%, 30% of 40%	Hoogte winstmarge afhankelijk van klinisch voordeel	Geen	Nee**
Nuijten et al. (2018), Nuijten en Vis (2016)	DCF	Kapitaalkosten 12%; in scenario's 9% en 18%	Nee	Geen	Nee
AIM 2019[16]	WM	Winstmarge van 8%	Bonus van 5% tot 40% op basis van klinisch voordeel	36% toegewezen aan de EU	Optioneel: op basis van het bbp per hoofd
Van den Berg et al. (2021); toepassing van het AIM-model	WM	Winstmarge 8%, 14% in maximaal scenario	Innovatiebonus 10%	42% toegewezen aan EU	Nee
Thielen et al. (2022)	WM	Winstmarge 20% (basisscenario), 10% - 60% in scenario's	Niet expliciet vermeld	Geen	Nee
Manders et al. (2025)	WM	Winstmarge 8%	Geen: repurposed geneesmiddel	Geen	Nee

Opmerkingen: WM = winstmarge; DCF = discounted cash flow.
* Van der Schans et al. (2022) ontbreekt omdat hun paper geen toepassingen bevat.
** De auteurs vermelden deze mogelijkheid in de tekst van hun artikel, maar niet in het model in hun online bijlage.

5.3. De empirische basis voor KPM-prijzen

Deze paragraaf gaat in op de empirische basis voor de KPM-prijzen in de verschillende voorstellen. Achtereenvolgens komen aan bod: winstmarges; kapitaalkosten; prijsverschillen tussen landen; en kostengegevens.

Winstmarges

Binnen de voorstellen die gebruikmaken van de WM-methode verschilt de toegestane winstmarge aanzienlijk, variërend van 8% in sommige voorstellen tot 20%-40% in een ander voorstel; in één geval wordt in één scenario zelfs een winstmarge van 60% toegestaan (Thielen et al, 2022). Het AIM rechtvaardigt de lage winstmarge van 8% als volgt: "The model uses a profit rate of 8% of the total costs (i.e., R&D/patient + production + sales and medical information) as this seems acceptable as return in risky industries".[17] Hierin worden winstmarge en rendement als synoniemen beschouwd. Dit is onjuist: winstmarge is een percentage van de kosten, rendement is een percentage van het geïnvesteerde kapitaal. Uyl-de Groot & Löwenberg (2018) stellen een winstmarges voor van 20%, 30% of 40%. Een empirische basis voor deze waarden wordt niet gegeven. De hoogste winstmarge zou moeten gelden voor geneesmiddelen die hoog scoren op *clinical benefit*.[18]

[16] Beschikbaar op https://fairpricingcalculator.eu
[17] https://fairpricingcalculator.eu.
[18] "Innovation should be stimulated, therefore we link the profit margin to the level of clinical benefit provided by the new drug. Drugs that provide a higher level of clinical benefit, in our model, receive a higher profit percentage. For assessing the clinical benefit, the ASCO Value in Cancer Care Framework or the ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO- MCBS) could be used. In our calculation, we distinguish marginal, moderate and high levels of clinical benefit, using profit margins of 20%, 30% and 40%,

Kapitaalkosten

Het DCF-model is gebaseerd op kapitaalkosten in plaats van een winstmarge. De kapitaalkosten zijn het gemiddelde rendement dat kapitaalverschaffers eisen om te investeren in geneesmiddelenonderzoek. Nuijten et al. (2018) hanteren in hun basisscenario reële kapitaalkosten van 12% (die zij een *hurdle rate* noemen). De literatuur over de kosten van geneesmiddelenontwikkeling hanteert vaak reële kapitaalkosten iets boven de 10%. Een recent rapport voor de Nederlandse overheid hanteert een bandbreedte van 8% tot 12% per jaar (reëel) voor de sector als geheel; voor kleinere biotechnologiebedrijven gaat het rapport uit van hogere kapitaalkosten (LEK consulting 2022).[19] De 12% die Nuijten et al. (2018) hanteren ligt dus aan de hoge kant van de waarden die in de literatuur worden gebruikt.

Prijsverschillen tussen landen

Alleen het AIM-model biedt de gebruiker de mogelijkheid om de prijs tussen landen te variëren, op basis van het gemiddelde BBP per hoofd van de bevolking. Als deze optie in het model wordt geselecteerd, is de op KPM-prijs in armere landen lager dan in rijkere landen. Dit is geen onbelangrijk detail. Vanuit het oogpunt van rechtvaardigheid en ook volgens de economische theorie, zijn prijsverschillen op basis van verschillen in welvaart wenselijk (Danzon et al. 2015).[20] Als een KPM resulteert in een *wereldwijde* prijs die lager is dan de *werkelijke* prijs in een land met een hoog BBP per hoofd van de bevolking (zoals Nederland), betekent dit dus niet dat de werkelijke prijs in dat land te hoog is: minstens een deel van het prijsverschil is een "solidariteitspremie" voor armere landen.

Tabel 5.2. KPM-modellen: kostengegevens gebruikt in toepassingen (US$ tenzij anders aangegeven)

Auteurs	Geneesmiddel	R&D-kosten, mln US$	Productie- sales- en marketingkosten, US$ per patiënt per jaar
Uyl-de Groot & Löwenberg (2018)	Enzalutamide	500	Sales en marketing: 29% van de prijs = 1.950 Productie: 1.50 per capsule
Uyl-de Groot & Löwenberg (2018)	Ruxolitinib	1.100	Sales en marketing: 29% van de prijs = 1.430 Productie: 1.50 per capsule
Nuijten et al. (2018)	Identieke bedragen voor alle weesgeneesmiddelen	590	40% van de prijs
AIM 2019	Bepaald door gebruiker	250 – 2.500	Geen minimum/maximum
Van den Berg et al. (2021)	Mexiletine bij niet-dystrofische myotonie	2,4 – 105	62–82% van de prijs
Thielen et al. (2022)	Libmedly	EUR 500 (200 – 2.200)	Productie EUR 63.000 per patiënt + 30% voor verkoop en marketing
Thielen et al. (2022)	Zolgensma	EUR 3.200 (1.600 – 4.000)	
Manders et al. (2025, preprint)	*Repurposed* Tiratricol	50	20%-30% van de prijs

respectively." (p. 406).

[19] Schattingen van de kapitaalkosten worden altijd op sectorniveau gemaakt, waarbij soms onderscheid wordt gemaakt tussen grote en kleine bedrijven. Kapitaalkosten op geneesmiddelenniveau zijn niet beschikbaar.

[20] Onder economen staat dit principe bekend als Ramsey prijzen. De prijs-kostenmarge is dan omgekeerd evenredig aan de prijselasticiteit van de vraag. Ramsey-prijzen zijn niet gebaseerd op rechtvaardigheidsoverwegingen, maar resulteren uit winstmaximalisatie door bedrijven. Ramsey-prijzen hebben echter wel het maatschappelijk gewenste gevolg dat meer patiënten toegang krijgen tot het geneesmiddel dan bij één wereldwijde prijs.

Kostenveronderstellingen

De meeste voorstellen in Tabel 5.1 bevatten toepassingen voor één of meer geneesmiddelen.[21] Tabel 5.2 bevat een overzicht van de kostengegevens die in deze voorstellen zijn gebruikt. Wat allereerst opvalt is dat de R&D-kosten sterk uiteenlopen. De lage bedragen voor Mexiletine en Tiratricol zijn verklaarbaar: in beide gevallen werd de prijs van een bestaand geneesmiddel verhoogd na registratie als weesgeneesmiddel; voor deze registraties werden nauwelijks extra ontwikkelingskosten gemaakt. Zonder deze twee gevallen ligt de bandbreedte voor de R&D-kosten tussen US$ 500 mln en US$ 3,2 miljard. De laagste bedragen in deze bandbreedte betreffen weesgeneesmiddelen (Nuijten et al. 2018) en Enzalutamide, een van de twee geneesmiddelen die zijn doorgerekend in Uyl-de Groot & Löwenberg (2018). De R&D-kosten in Tabel 5.2 bevatten niet altijd de kosten van mislukkingen. In onderstaand tekstkader wordt betoogd dat dit onterecht is.

Kosten van mislukkingen meenemen bij het bepalen van R&D-kosten?

In hoofdstuk 3 is betoogd dat voor het correct meenemen van de R&D-kosten in een KPM, een opslag gelijk aan de gemiddelde ontwikkelingskosten van producten die de markt niet halen is niet voldoende is. In een aantal KPM-toepassingen wordt echter in het geheel geen rekening gehouden met de kosten van mislukkingen. Dit geldt voor Uyl-de Groot & Löwenberg (2018) bij de bepaling van KPM-prijzen enzalutamide en ruxolitinib, en voor Thielen et al. (2022) bij de bepaling van de KPM-prijs voor Zolgensma,

In de online bijlage motiveren Uyl-de Groot & Löwenberg (2018) hun keuze als volgt: “The estimated costs of R&D of enzalutamide and ruxolitinib amounted to US$473.3 million and US$1,097.8 million, respectively. In these estimations, the costs of drugs that did not make it to the market (the so called abandoned drugs) are not included as the compounds were acquired by the manufacturer.” Dit argument overtuigt niet. Immers, ook aangekochte middelen kunnen nog steeds uitdraaien op een flop. Een goed voorbeeld vormen de betalingen van Gilead aan Galapagos in 2015 en 2019, in totaal zo’n US$ 5 mld. Hiervoor kreeg Gilead de exclusieve rechten op filgotinib buiten Europa. Na een negatief oordeel van de FDA in 2020 zette Gilead de verdere ontwikkeling van het middel stop. Het heeft de miljardeninvestering dus nooit terugverdiend. De kosten van een dergelijke flops moeten worden terugverdiend op andere geneesmiddelen (zelf ontwikkeld of aangekocht).

Thielen et al. (2022) noemen een nader argument om de kosten van mislukkingen niet mee te nemen bij de KPM-prijs voor Zolgensma. "[...] AVXS was founded in the same year it started researching AVXS-101 (i.e., 2013) and had devoted all of its R&D expenses to this therapy at least until 2018." (p. 1251). (AVXS is het bedrijf dat Zolgensma in eerste instantie ontwikkelde). Deze redenering is de *single drug fallacy* uit hoofdstuk 3, maar dan in de vorm van een *single firm fallacy.* Investeerders weten van tevoren niet welk bedrijf succesvol zal zijn. Daarom spreiden zij hun investeringen over een groot aantal bedrijven. Ze investeren alleen in de sector als ze verwachten dat succesvolle bedrijven voldoende winst zullen maken om verliezen op niet-succesvolle bedrijven te compenseren. Dit betekent dat de schatting van 3,2 miljard dollar te laag is, ook al is dit de hoogste waarde in Tabel 5.2.

Ook productie- en marketingkosten variëren aanzienlijk tussen de verschillende voorstellen. Nuijten et al. (2018) gaan ervan uit dat deze kosten 40% van de prijs bedragen. Uyl-de Groot & Löwenberg gaan voor de productiekosten uit van US$ 1,50 per capsule (zonder bronvermelding). Voor sales- en marketingkostenprijs hanteren ze 29% van de productiekosten, op basis van het gemiddelde van tien grote farmaceutische bedrijven in 2014. Thielen et al. (2022) baseren hun schatting van de productie- en marketingkosten voor

[21] De enige uitzondering is het AIM-model; Van den Berg et al. (2021) is een toepassing van het AIM-model.

beide onderzochte geneesmiddelen op schattingen voor een ander geneesmiddel.[22]

5.4. Vergelijking van KPM-prijzen met vergelijkingsprijzen

Tabel 5.3 bevat de KPM-prijzen uit de verschillende voorstellen. Bijna alle studies die de WM-methode toepassen leveren een KPM-prijs op die veel lager is dan de vergelijkingsprijs. De enige uitzondering is de maximale KPM-prijs voor Libmeldy, maar deze maximale KPM-prijs betreft een scenario dat de auteurs niet aanbevelen. In plaats daarvan bevelen zij aan om het basisscenario te gebruiken, waarin de op KPM-prijs slechts 40% van de lijstprijs bedraagt. Aan de onderkant van de KPM-prijzen is mexiletine een uitschieter, met een KPM-prijs van slechts 1 % van de vergelijkingsprijs. Zoals eerder aangegeven werd de prijs voor dit geneesmiddel sterk verhoogd na de registratie van een bestaand geneesmiddel als weesgeneesmiddel.

De KPM-prijzen in Nuijten et al. (2018) leveren een meer divers beeld. Hun KPM-prijzen voor weesgeneesmiddelen zijn gemiddeld hoger dan de vergelijkingsprijs, maar in sommige gevallen juist veel lager (in twee gevallen bedraagt hun KPM-prijs slechts 40% van de vergelijkingsprijzen). De empirische onderbouwing van deze KPM-prijzen is voor discussie vatbaar. Zo gebruiken Nuijten et al. (2018) voor alle geneesmiddelen dezelfde kosten, alleen het aantal patiënten verschilt tussen geneesmiddelen. Als bron voor hun kostengegevens verwijzen Nuijten et al. (2018) naar Nuijten en Vis (2016). In de bijlage bij dat artikel wordt aangenomen dat de productiekosten (*cost of sales*) gelijk zijn aan 40% van de omzet (zonder bronvermelding). Nuijten en Vis (2016) presenteren ook een tabel met de omzetontwikkeling na registratie (zonder bronvermelding). Voor de succeskansen in de verschillende fasen in de ontwikkeling van geneesmiddelen verwijzen Nuijten en Vis (2016) naar Sloand (2014). Dit paper is nooit gepubliceerd en wordt volgens *Google Scholar* alleen in publicaties van de groep Nuijten geciteerd.[23] Voor de kosten per fase verwijzen zij naar Fugel et al. (2016), waarin een bedrag staat van US$ 500 mln voor de totale ontwikkelingskosten (zonder bronvermelding).[24]

Nuijten et al. (2022) komen voor Zolgensma op een prijs die veel hoger is dan de prijs volgens Thielen et al. (2022). Nuijten et al. (2022) bevat geen details over de berekeningen, maar vermeldt slechts: " We applied our Pricing Model to Zolgensma to estimate if the treatment is still cost-effective when priced at €1.9 mln per treatment." (Nuijten et al. (2022), blz. 2).

[22] Hun motivering luidt als volgt: “Manufacturing costs specific to OTL-200 or AVXS-101 were not available from the SEC filings or the literature. Therefore, we assumed those costs to be similar to the production costs of an adeno-associated virus-mediated factor IX gene therapy. Costs for the latter were estimated through a micro-costing (ingredient list) approach, for a recently published cost-effectiveness analysis. Hence, we assumed 63,477 EUR for the production costs of OTL-200 and AVXS-101 per therapy for one patient. Since manufacturing cost estimates were derived from an academic facility, our model considers an additional 30% margin for sales and marketing costs in addition to the production costs, as suggested by Uyl-de Groot and Löwenberg.” (Thielen et al. (2022), p. 1248).

[23] Waarschijnlijk is het een afstudeerproject: op de titelpagina wordt een supervisor genoemd.

[24] Fugel et al. (2016) stellen dat "[...] it is assumed that the development time (including approval time) of an oncology drug requires 8 years and involves clinical out-of-pocket costs (direct costs) of US$500 mln." (blz. 865). Een bron voor deze aanname wordt niet vermeld.

Tabel 5.3. KPM-prijzen en vergelijkingsprijzen (EUR tenzij anders vermeld)

Geneesmiddel	Bron	Vergelijkingsprijs	KPM-prijs	KPM-prijs in % vergelijkingsprijs, minimum	KPM-prijs in % vergelijkingsprijs, maximum
Enzalutamide	Uyl-de Groot en Lowenberg (2018)	VS: $ 88.704; VK: $ 36.288[1]	Tussen $ 2.210 en $ 3.094	2	9
Ruxolotinib	Uyl-de Groot en Lowenberg (2018)	VS: $ 90.000; VK: $ 59.760[1]	Tussen $ 2.614 en $ 18.578	3	33
Eculizumab	Nuijten et al. (2018)	358.000[2]	458.870	128	128
Idursulfase	Nuijten et al. (2018)	600.000[2]	1.076.579	179	179
Lumacaftor/ Ivacaftor	Nuijten et al. (2018)	169.386[2]	65.861	39	39
Ataluren	Nuijten et al. (2018)	270.000[2]	254.464	94	94
Obeticholzuur	Nuijten et al. (2018)	38.021[2]	46.652	123	123
Nusinersen	Nuijten et al. (2018)	240.000[2]	95.860	40	40
Cerliponase alfa	Nuijten et al. (2018)	595.971[2]	799.744	134	134
Velmanase alfa	Nuijten et al. (2018)	800.000[2]	799.744	100	100
Metreleptine	Nuijten et al. (2018)	480.000[2]	509.623	106	106
Mexiletine	Van den Berg et al. (2021)	30.707 –60.730[3]	452	1	1
Libmeldy	Thielen et al. (2022)	2,5 mln – 3,0 mln[4]	1.048.138; Range 499.221 – 3.978.114	17	160 (basisscenario: 40)
Zolgensma	Thielen et al. (2022)	1,9 mln[5]	380.444; Range 242.253 – 640.112	13	34
Zolgensma	Nuijten et al. (2022)	1,9 mln (verwacht)	1,7 mln – 2,6 mln	112	153
Emcitate (Tiratricol)	Manders et al. (2025, preprint)	63.500 – 95.000[6]	2.600 – 9.600	3	15

Noten: De vermelde prijzen zijn de prijzen per patiënt per jaar.
[1] Huidige marktprijzen volgens de auteurs.
[2] Gebaseerd op de Horizonscan 2016 van ZIN.
[3] Lijstprijzen in het VK en Duitsland.
[4] Gebaseerd op een bedrijfspresentatie.
[5] Opgegeven lijstprijs in Duitsland volgens de auteurs.
[6] "Verwachte prijs" van de producent van het geneesmiddel; het artikel vermeldt ook veel hogere prijzen: "Egetis suggests even higher pricing, referring to orphan drugs priced between $375,000–$750,000 PPPY in the US and €250,000–€600,000 PPPY in Europe." (blz. 5).

Ter aanvulling op de prijsvergelijking in Tabel 5.3 bevat het onderstaande tekstkader KPM-prijzen uit Rosenberg et al. (2024) voor het weesgeneesmiddel lumarisan. Zij presenteren KPM-prijzen volgens 4 verschillende berekeningsmethoden. Ook in dit geval levert de DCF-methode een veel hogere prijs op dan de WM-methode.

Vergelijking van vier modellen door Rosenberg et al. (2024)

Rosenberg et al. (2024) vergelijken de resultaten van vier verschillende KPMen voor het weesgeneesmiddel lumarisan. Hun resultaten staan in de onderstaande tabel.

	Prijs per patiënt per jaar × EUR 1000		
Model	Minimum	Gemiddelde	Maximum
1. WM: Nieuw prijsmodel voor kanker (Uyl-de Groot & Löwenberg (2018)	87	126	224
2. WM: AIM-model (2019)	33	104	400
3. DCF: Nuijten et al. (2018)	182	377	748
4. WM: Real option rate of return model Van der Schans et al. (2022)	81	134	273

Bron: Rosenberg et al. (2024), figuur 1.

De verschillen worden deels veroorzaakt door verschillen in de gebruikte inputs (aantal patiënten, kosten en winstmarges). Deze inputs zijn door Rosenberg et al. (2024) overgenomen uit de oorspronkelijke artikelen, die verschillende aannames over deze inputs bevatten. Met andere woorden, Rosenberg et al. (2024) definiëren een *model* als een combinatie van een methode en inputs. De verschillen tussen de drie WM-modellen (nummers 1, 2 en 4) zijn volledig toe te schrijven aan verschillen in inputs, omdat de modellen dezelfde methode gebruiken. Met dit voorbehoud in gedachten is het niettemin opmerkelijk dat het DCF-model een veel hogere prijs oplevert dan de WM-modellen. Het is ook opmerkelijk dat de bandbreedte die door het AIM-model wordt geproduceerd veel groter is dan de bandbreedte die door de andere twee winstmargemodellen wordt geproduceerd.

De onderzoekers achten het model van Nuijten et al. (2018) het meest geschikt voor dit geneesmiddel, omdat alleen dit model rekening houdt met kapitaalkosten. Ze bevelen aan in eerste instantie de ondergrens van de bandbreedte van de berekende KPM-prijzen gebruiken. Ze motiveren dit als volgt: “This model contains many parameters and uncertainty regarding the estimated input variables for each of these parameters results in a wide price range. To overcome this, the minimum DCF scenario could be used as a starting point to establish a benchmark price for initiating price negotiations. By providing transparency on the actual price buildup and incurred costs, the firm could justify a higher price.” Deze aanbeveling lijkt op de transparantiebonus in het Japanse model (zie hoofdstuk4); de transparantiebonus resulteerde daar niet in de door de toezichthouder gewenste transparantie.

5.5. Conclusies

De vragen aan het begin van dit hoofdstuk kunnen als volgt worden beantwoord:

1. Vrijwel alle voorgestelde modellen genereren één prijs die voor alle landen gelijk is, ongeacht verschillen in welvaart. Dit is een probleem, omdat zowel rechtvaardigheidsoverwegingen als de economische theorie pleiten voor prijsverschillen op basis van verschillen in welvaart.
2. Sommige modellen bevatten bonussen voor innovaties of klinische voordelen als opties. De empirische

basis voor deze bonussen ontbreekt.

3. Vaak ontbreekt ook de empirische basis voor de kosten waarop KPM-prijzen worden gebaseerd. Ontwikkelingskosten zijn meestal gebaseerd op gemiddelde schattingen uit de literatuur, waarbij de kosten van mislukkingen niet altijd worden meegenomen. Ook productie- en marketingkosten ontbreken op het niveau van individuele geneesmiddelen. Daarom wordt in alle voorstellen uitgegaan van aannames en gemiddelden.
4. Met uitzondering van de KPM-prijzen voor een aantal weesgeneesmiddelen die door Nuijten en collega's zijn berekend, liggen de KPM-prijzen steeds ver onder de referentieprijzen die in de verschillende publicaties worden gebruikt. Dit zijn soms lijstprijzen en soms werkelijke prijzen.

De derde conclusie komt overeen met de ervaringen in Japan en het VK (zie hoofdstuk 4). Sommige onderzoekers wijten dit dataprobleem aan een gebrek aan transparantie van farmaceutische bedrijven. Een andere verklaring is dat bedrijven zelf ook niet beschikken over (deels historische) kostengegevens op productniveau. Nog een andere mogelijkheid is dat bedrijven anticiperen op de *single drug fallacy* (zie hoofdstuk 3). Als zij de gewenste transparantie bieden, zal dit leiden tot aanzienlijke prijsverlagingen voor de geneesmiddelen waarop de KPM-voorstellen zich richten. Dit zijn vaak de meest winstgevende geneesmiddelen. Dat bedrijven hier niet aan willen meewerken is vanuit bedrijfsbelang begrijpelijk. Maar ook vanuit maatschappelijk perspectief bezien is selectieve prijsverlaging van de meeste winstgevende geneesmiddelen onwenselijk, als dit de winstgevendheid van geneesmiddelenontwikkeling teveel aantast.

6. Winstmarge of kapitaalkosten?

6.1. Inleiding

De plus in een kostprijs-plus model staat voor de winstopslag op de kosten. In de inleiding van het vorige hoofdstuk werd opgemerkt dat de meeste KPM-voorstellen de kosten vermenigvuldigen met een *winstmarge*, maar dat sommige voorstellen uitgaan van de *discounted cash flow* (DCF)-methode waarin wordt gerekend met kapitaalkosten. Dit hoofdstuk gaat nader in op deze twee methoden en laat zien dat ze vaak tot sterk verschillende prijzen leiden. In de volgende twee paragrafen worden de twee methoden beschreven. Daarna volgt in paragraaf 6.4 een vergelijking van de resulterende KPM-prijzen. Paragraaf 6.5 bevat de conclusies.

6.2. De winstmargemethode

De term *winstmargemethode* wordt in de literatuur niet gebruikt, maar geeft goed weer hoe deze modellen de winst meenemen bij de bepaling van de KPM-prijs.[25] De volgende formule vat de WM- methode samen:

KPM-prijs per patiënt per jaar = (R&D-kosten/aantal patiënten + variabele kosten) × (1+winstmarge)

De variabele kosten in deze formule zijn de jaarlijkse kosten per patiënt voor productie, distributie en marketing. Het aantal patiënten is het totale aantal patiënten dat het geneesmiddel gaat gebruiken (tegen betaling) in de jaren waarin het geneesmiddel wordt beschermd door een octrooi of een andere vorm van intellectuele-eigendomsbescherming. Tabel 6.1 bevat een voorbeeld van een KPM-prijsberekening op basis van het basisscenario in de online bijlage Uyl-de Groot en Löwenberg (2018).

Tabel 6.1. Rekenvoorbeeld winstmargemethode

Item	Waarde
1. Aantal patiënten: 100.000 over 10 jaar	1 mln patiëntjaren
2. Ontwikkelingskosten	US$ 2,558 mln
3. Ontwikkelingskosten per patiëntjaar = rij 2 / rij 1	US$ 2,558
4. Overige kosten per patiëntjaar	US$ 650
5. Winstmarge	30%
6. KPM-prijs (rij 3 + rij 4) × (100% + rij 5)	**US$ 4,170**

Bron: Basisscenario in de online bijlage Uyl-de Groot en Löwenberg (2018).

6.3. De Discounted Cash Flow methode

In tegenstelling tot de winstmargemethode bestaat de *Discounted Cash Flow* (DCF) methode niet uit een eenvoudige formule waarbij de KPM-prijs volgt uit een paar optellingen en vermenigvuldigingen van kosteninputs. De DCF-methode werkt als volgt. Het startpunt is een aanname over de prijs van het geneesmiddel. Vervolgens wordt deze prijs gecombineerd met kostengegevens om de contante waarde van

[25] Manders et al. (2024) maken onderscheid tussen vijf methoden, maar elk van deze methoden komt neer op methode 1 of 2, of een hybride methode waarin een (willekeurige) bonus voor "waarde" wordt toegevoegd aan de toegestane winstmarge.

investeringen en winsten (omzet minus variabele kosten) te berekenen. Hierbij worden de kapitaalkosten als disconteringsvoet gebruikt. De kapitaalkosten zijn het minimale rendement dat nodig is om investeerders ertoe te bewegen in de ontwikkeling van geneesmiddelen te investeren. Schattingen van de kapitaalkosten zijn beschikbaar in de literatuur. Als deze contante waarde positief is, dan is de prijs te hoog en omgekeerd. De berekening wordt dan herhaald met een iets lagere of hogere prijs, net zolang tot de contante waarde gelijk is aan nul. In de praktijk worden deze stappen natuurlijk door een computer uitgevoerd.
Samenvattend:

KPM prijs per patiënt per jaar = prijs waarbij de contante waarde van de investeringen en de winsten nul is

Tabel 6.2 bevat een voorbeeld van de DCF-methode voor een hypothetisch geneesmiddel. Dezelfde gegevens zijn gebruikt als in tabel 6.1, aangevuld met een aanname over de kapitaalkosten van 10% per jaar, een waarde die overeenkomt met het gemiddelde van waarden die vaak worden gebruikt in de literatuur over de kosten van geneesmiddelenontwikkeling. Patiëntjaren zijn toegewezen aan jaren na goedkeuring, op basis van een fictief tijdsprofiel van patiënten die het geneesmiddel gebruiken (zie kolom 1). De KPM-prijs in dit voorbeeld is US$ 5.018.[26] Dit is de prijs waarbij de contante waarde van de jaarlijkse omzet minus de jaarlijkse variabele kosten gelijk is aan de ontwikkelingskosten. Als de kapitaalkosten lager waren geweest, zou de KPM-prijs ook lager zijn geweest. Bijvoorbeeld, bij kapitaalkosten van 8% in plaats van 10% is de KPM-prijs US$ 4.600.

Tabel 6.2. Rekenvoorbeeld Discounted cashflow-methode, kapitaalkosten 10%

	1	2	3	4	5
Jaar	**Aantal patiënten**	**Overige kosten per patiëntjaar, US$**	**KPM-prijs per patiëntjaar, US$**	**3. – 2. US$**	**Contante waarde van 1. × 4. mln US$**
1	30.000	600	5.018	4.418	120
2	50.000	600	5.018	4.418	183
3	70.000	600	5.018	4.418	232
4	120.000	600	5.018	4.418	362
5	150.000	600	5.018	4.418	411
6	150.000	600	5.018	4.418	374
7	150.000	600	5.018	4.418	340
8	120.000	600	5.018	4.418	247
9	90.000	600	5.018	4.418	169
10	70.000	600	5.018	4.418	119
Totaal	1.000.000				2.558
Ontwikkelingskosten, mln US$*					**2.558**

* Netto contante waarde van ontwikkelingskosten in het jaar van goedkeuring

De DCF-methode levert een KPM-prijs op die exact hoog genoeg is om alle kosten te dekken, inclusief de

[26] De KPM-prijs is niet afhankelijk van het basisjaar, in dit geval het jaar van goedkeuring: elk ander basisjaar zou tot dezelfde KPM-prijs hebben geleid.

kapitaalkosten.[27] De DCF-methode is iets ingewikkelder dan de WM-methode en vereist ook meer gegevens, namelijk gegevens over het tijdpad van de omzet (en in de meest volledige vorm het tijdpad van de investeringen). Aan deze nadelen moet niet al. te veel belang worden gehecht, omdat de WM-methode ook gebruikmaakt van gegevens (of aannames maakt) over het toekomstige aantal patiënten zoals aangegeven in het vorige hoofdstuk. Bovendien wordt dit nadeel gecompenseerd door een belangrijk voordeel: de DCF-methode houdt rekening met de vertraging tussen investeringen en winsten, de WM-methode dot dit niet. Dit is de reden waarom investeerders altijd DCF-methoden gebruiken om investeringsprojecten te waarderen.[28] Ook de ACM (de Nederlandse mededingingsautoriteit) gebruikte in de recente rechtszaak over buitensporige prijzen door Leadiant de DCF-methode.[29] Gezien de theoretische voordelen van de DCF-methode en het feit dat zowel investeerders als regelgevers deze methode gebruiken, is het opmerkelijk dat de meeste KPM-voorstellen gebaseerd zijn op de WM-methode.

6.4. Hebben verschillen tussen methoden invloed op de op KPM gebaseerde prijs?

Heeft de gebruikte methode invloed op de resultaten? Of worden KPM-prijzen voornamelijk bepaald door de kostengegevens die bij de berekening worden gebruikt? Een eerste antwoord volgt uit de rekenvoorbeelden in de vorige twee alinea's: de KPM-prijs is bijna 20% hoger volgens de DCF-methode dan volgens de WM-methode, bij kapitaalkosten van 10% en een winstmarge van 30%.[30] De WM-methode levert dus, zelfs bij een ogenschijnlijk hoge winstmarge van 30%, een prijs op die te laag is om alle kosten, inclusief de kapitaalkosten, te dekken.

Tabel 6.3 bevat aanvullende vergelijkende resultaten voor de twee methoden, gebaseerd op de gegevens in Uyl en Löwenberg (2018). Het gemiddelde tijdspatroon van de verkoop na registratie is ontleend aan IQVIA (2017), op basis van geneesmiddelen die in de periode 1996-2015 op de markt zijn gekomen.[31] De laatste kolom van Tabel 6.3 laat zien dat de KPM-prijs volgens de DCF-methode bijna twee keer zo hoog kan zijn als de KPM-prijs volgens de WM-methode. Bij relatief lage patiëntenaantallen levert de DCF-methode een veel hogere prijs op, zelfs als de WM-methode een hoge winstmarge van 30% hanteert. Nogmaals: een ogenschijnlijk zeer royale winstmarge kan nog steeds te laag zijn om de kapitaalkosten te dekken.

Bij Enzalutimide zijn de verschillen tussen de twee methoden in klein, maar interessant genoeg levert de WM-methode in dit geval een *hogere* prijs op dan de DCF-methode. De verklaring is, dat voor een geneesmiddel met grote patiëntenaantallen de KPM-prijs grotendeels wordt bepaald door de productie- en distributiekosten, en niet zozeer door de ontwikkelingskosten van het geneesmiddel (de kosten van R&D). Een winstmarge van 30% is dan hoger dan nodig is om de kapitaalkosten te dekken.[32]

---

[27] Dit laat onverlet dat ook voor de DCF-methode de *single drug fallacy* uit hoofdstuk 3 van toepassing is: ook bij de DCF-methode is er geen garantie dat de meegenomen ontwikkelingskosten hoog genoeg zijn om de kosten van mislukkingen op sectorniveau te dekken.

[28] Zie bijvoorbeeld het leerboek over waardering van Koller et al. (2016).

[29] Zie https://uitspraken.rechtspraak.nl/details?id=ECLI:NL:RBROT:2025:1811. Uit deze uitspraak: "De ACM werkt de prijs-kostentest uit in twee varianten: een vergelijking tussen het interne rendement (IRR) en de gewogen gemiddelde kapitaalkosten (WACC) als standaardrendement, en een vergelijking tussen de betaalde prijs en de laagst mogelijke winstgevende prijs." De laagst mogelijke winstgevende prijs baseert de ACM op een DCF-model.

[30] Bij kapitaalkosten van 8% bedraagt het verschil 10%.

[31] Volgens deze gegevens bedroeg de gemiddelde vertraging tussen de goedkeuring en winst 13,5 jaar voor alle onderzochte geneesmiddelen (IQVIA 2017, blz. 4).

[32] Een bijkomende factor is dat Uyl en Löwenberg (2018) uitgaan van ontwikkelingskosten voor Enzalutimide die geen rekening

Tabel 6.3. Vergelijking van KPM-prijzen met behulp van de WM-methode en de DCF-methode

	Winstmargemethode (30%)	Discounted cashflow-methode (kapitaalkosten 10%)	DCF / WM
Basisscenario 1, 100.000 patiënten	4.170	7.161	1,7
Basisscenario 2, 10.000 patiënten	34.099	65.755	1,9
Enzalutamide, 140.000 patiënten	2.873	2.611	0,9
Enzalutamide, 300.000 patiënten	2.693	2.258	0,8
Ruxolitinib, 7.600 patiënten	17.251	32.565	1,9
Ruxolitinib, 76.000 patiënten	3.398	4.444	1,3

Bron: WM-methode: Uyl en Löwenberg (2018);
DCF-methode: eigen berekeningen op basis van gegevens in Uyl en Löwenberg (2018)

6.5. Conclusies

De meeste KPM-voorstellen zijn gebaseerd op de winstmargemethode, waarbij geen rekening wordt gehouden met de timing van investeringen en rendementen. Daardoor is er geen garantie dat de winstmarges die worden gebruikt om KPM-prijzen te berekenen, hoog genoeg zijn om de kapitaalkosten te dekken. Zelfs met een ogenschijnlijk hoge winstmarge van 30% zij bij de winstmargemethode de prijzen soms te laag zijn om de kapitaalkosten te dekken.

houden met de kosten van mislukkingen, zoals aangegeven in het vorige hoofdstuk.

Literatuur

ACM. (2021). *Beëindiging van het methodebesluit en invoering van prestatieregulering voor netbeheerders.*

ACM. (2022). *Visiedocument prestatieregulering en investeringsprogramma's.*

Asia Group. (2022). *Observations on drug pricing and innovation in Japan.*

Berdud, M., Drummond, M., & Towse, A. (2018). *Establishing a reasonable price for an orphan drug* (OHE Research Paper 18/05). Office of Health Economics.

Berg, S. van den, Van der Wel, V., De Visser, S. J., Stunnenberg, B. C., Timmers, L., Van der Ree, M. H., Postema, P. G., & Hollak, C. E. M. (2021). Cost-based price calculation of mexiletine for nondystrophic myotonia. *Value in Health, 24*(7), 925–929. https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.02.004

Bloom, N., & Van Reenen, J. (1998). Regulating drug prices: Where do we go from here? *Fiscal Studies, 19*(3), 321–342.

Borrell, J.-R. (1999). Pharmaceutical price regulation: A study on the impact of the rate-of-return regulation in the UK. *PharmacoEconomics, 15*(3), 291–303.

Chambers and Partners. (2024). *Global practice guide: Pharmaceutical and medical device pricing – Spain.*

Crew, M. A., & Kleindorfer, P. R. (1986). *The economics of public utility regulation.* Springer.

Danzon, P., Towse, A., & Mestre-Ferrandiz, J. (2015). Value-based differential pricing: Efficient prices for drugs in a global context. *Health Economics, 24*(3), 294–301.

Deloitte. (2025). *Be brave, be bold: Measuring the return from pharmaceutical innovation 2025.*

Duole, S., et al. (2022). Cost-based vs value-based: How do Japan's and Germany's pricing frameworks compare? *Value in Health, 25*(12), S254.

Fugel, H. J., Nuijten, M., & Postma, M. (2016). Economic viability of stratified drug approaches: An investor perspective in a cost-contained environment. *New Biotechnology, 33*(6), 860–867.

Gillespie, E., et al. (2018). An initial analysis of the cost-based pricing revisions in Japan. *Value in Health, 21*, S158.

Gotham, D., Barber, M. J., & Hill, A. M. (2019). Estimation of cost-based prices for injectable drugs in the WHO essential medicines list. *BMJ Open, 9*(9), e027780.

Gotham, D., Barber, M. J., & Hill, A. M. (2018). Production costs and potential prices for biosimilars of human insulin and insulin analogues. *BMJ Global Health, 3*, e000850.

Hollak, C. E., Van den Berg, S., Timmers, L., & Canoy, M. (2021). Assessment of the price of a drug. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 165*, 1–5.

International Association of Mutual Benefit Societies. (2019). *A European drug pricing model for fair and transparent prices.* Brussels: AIM.

IQVIA. (2017). *Lifetime trends in biopharmaceutical innovation.*

Joskow, P. L. (1985). *Incentive regulation in theory and practice: Electricity distribution and transmission networks.* MIT Center for Energy and Environmental Policy Research.

Joskow, P. L. (2008). Incentive regulation and its application to electricity networks. *Review of Network Economics, 7*(4), 547–560.

Kasahara, S., Wakutsu, N., & Nakamura, H. (2025). Approval disparities for new drugs in the US and Japan. *JAMA Network Open, 8*(6), e2513640. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.13640

Kawakami, A., & Masamune, K. (2022). The actual status of drug prices and adjustment factors for drug price calculation: Analysis of ultra-orphan drug development in Japan. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 17*, 408.

Koller, T., Goedhart, M., & Wessels, D. (2016). *Valuation: Measuring and managing the value of companies.* McKinsey/Wiley.

L.E.K. Consulting, RAND Europe, & SiRM. (2022). *The financial ecosystem of pharmaceutical R&D.*

Littlechild, S. C. (1983). *Regulation of British Telecommunications' profitability.* Macmillan.

Manders, E. A., Van den Berg, S., De Visser, S. J., & Hollak, C. E. (2024). Drug pricing models: A systematic review and critical evaluation of pricing models in an evolving pharmaceutical landscape. *European Journal of Health Economics*, 1–14.

Manders, E., Keestra, S., Bannenberg, W. J., et al. (2025). *Guiding the willingness to pay for repurposed tiratricol in the treatment of Allan-Herndon-Dudley syndrome using a cost-based-plus pricing framework* (Version 1) [Preprint]. Research Square. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-6821620/v1

Moorkens, E., et al. (2021). The expiry of Humira® market exclusivity and the entry of adalimumab biosimilars in Europe. *Frontiers in Pharmacology, 11*, 591134.

Mulcahy, A. W., Schwam, D., & Lovejoy, S. L. (2024). International prescription drug price comparisons: Estimates using 2022 data. *RAND Health Quarterly, 11*(3).

Nuijten, M., & Vis, J. (2016). Evaluation and valuation of innovative medicinal products. *Journal of Rare Diseases Research & Treatment, 2*, 1–11.

Nuijten, M., Fugel, H. J., & Vis, J. (2018). Evaluation and valuation of the price of expensive medicinal products: Application of the discounted cash-flow method to orphan drugs. *International Journal of Rare Diseases & Disorders, 1*, 005.

NZa. (2017). *Assessment and accountability of the 2017 diagnosis–treatment combination package (RZ17a).*

OECD. (1997). *The price cap regulation of utilities: A review of theory and practical experience.*

Office of Fair Trading. (2007). *The pharmaceutical price regulation scheme: An OFT market study.*

Pomp, M. (2025), *Are pharmaceutical profits excessive? Working paper*.

Prasad, V., & Mailankody, S. (2017). Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Internal Medicine, 177*(11), 1569–1575.

RAND Europe. (2013). *Pharmaceutical pricing: The use of external reference pricing – Spain.*

Rosenberg, N., Manders, E., Van den Berg, S., et al. (2024). Application of four pricing models for orphan drugs: A case study for lumasiran. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 19*, 485.

Schans, S. van der, De Loos, F., Boersma, C., Postma, M. J., & Büller, H. (2022). A novel perspective on pharmaceutical R&D costs: Opportunities for reductions. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes*

Research, 22(2), 167–175.

Sertkaya, A., et al. (2024). Costs of drug development and research and development intensity in the U.S., 2000–2018. *JAMA Network Open, 7*(6).

Sloand, J. (2014). *Assessing the financial viability of stratified drugs using decision tree analysis.* Lehigh University.

Takayama, A., & Narukawa, M. (2016). Pharmaceutical pricing and reimbursement in Japan: For faster, more complete access to new drugs. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science, 50*(3), 361–367.

Thielen, F. W., Heine, R. J., Van den Berg, S., Ten Ham, R. M., & Uyl-de Groot, C. A. (2022). Towards sustainability and affordability of expensive cell and gene therapies? Applying a cost-based pricing model to Libmeldy and Zolgensma. *Cytotherapy, 24*(12), 1245–1258.

Towse, A., & Danzon, P. (1999). Medical innovation: Productivity, risk and regulation. Office of Health Economics.

Towse, A. (1999). A review of the Office of Fair Trading's report on the pharmaceutical price regulation scheme. *PharmacoEconomics, 15*(3), 301–313.

Uyl-de Groot, C. A., & Löwenberg, B. (2018). Sustainability and affordability of cancer drugs: A novel pricing model. *Nature Reviews Clinical Oncology, 15*, 405–406.

Viscusi, W. K., Harrington, J. E., & Vernon, J. M. (2005). *Economics of regulation and antitrust* (4th ed.). MIT Press.

World Health Organization. (2020). Systematic reviews for the update of the WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies. In *WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies*. WHO.