

*Medisch-wetenschappelijk onderzoek  
en de farmaceutische industrie*

# Ongemakkelijke minnaars

*Pleidooi voor een scheiding van tafel en bed*

**Auteurs**

dr A. Kant, epidemioloog

dr I. Palm, epidemioloog

dr R. van Raak, filosoof

© juni 2001

Tweede-Kamerfractie SP  
Postbus 20018  
2500 EA 's-Gravenhage  
telefoon (070) 318 30 44  
fax (070) 318 38 03  
e-mail [sp@sp.nl](mailto:sp@sp.nl)  
[www.sp.nl](http://www.sp.nl)

omslagontwerp:  
Liesbeth Hoogenboom

Professor van der Woude:

*Academische vrijheid hebben we altijd omschreven  
als het recht van een individu om te schrijven, te publiceren  
wat hij achtte de wetenschappelijke waarheid te zijn.*

(NRC 6 februari 1988)

Sir David Weatherall:

*Academia and industry, increasingly uneasy bedfellows.*

(Lancet 6 mei 2000)

## Ongemakkelijke minnaars

# Samenvatting

In de medische wetenschap is momenteel een discussie gaande over de bemoeienis van de farmaceutische industrie met het medisch onderzoek. Wetenschappers zijn bang dat de industrie te veel de agenda van onderzoek gaat bepalen. Meer in het algemeen vrezen zij dat de industrie een te grote invloed heeft op de uitkomsten van het medisch onderzoek. Gesproken wordt over de industrie en de universiteiten als ‘steeds ongemakkelijker minnaars’.

Hoe innig is de relatie tussen de medische wetenschap en de farmaceutische industrie? En hoe kan de politiek ertoe bijdragen dat onafhankelijk medisch onderzoek verzekerd is? Deze vragen staan in dit rapport centraal. In dit rapport schetsen we ons beeld van en geven we onze visie op de relatie tussen medische wetenschap en de farmaceutische industrie. Daarbij baseren we ons op artikelen uit medische vak-tijdschriften, praktijkvoorbeelden en vele gesprekken die we hebben gevoerd met onderzoekers, leden van medisch ethische toetsingscommissies en vele andere deskundigen.

Opeenvolgende Nederlandse kabinetten hebben zich de laatste decennia steeds meer teruggetrokken als financier van wetenschappelijk onderzoek. Universiteiten zijn in toenemende mate een beroep gaan doen op zogenaamde ‘derde geldstromen’. Vooral in de medische wetenschappen is de derde geldstroom sterk toegenomen. Medische

## Ongemakkelijke minnaars

faculteiten die toponderzoek willen doen kunnen niet meer zonder de sponsoring van commerciële opdrachtgevers. Met name met de farmaceutische industrie zijn de banden sterk. De medisch onderzoekers dreigen daarmee terecht te komen in een fuik. Het gevaar van afhankelijkheid van gelden van het bedrijfsleven en daarmee de beïnvloeding van het onderzoek is groot.

De onafhankelijkheid van medisch onderzoek is van groot belang voor de academische vrijheid en specifiek bij geneesmiddelenonderzoek voor een objectieve beoordeling van medische (bij)effecten van een geneesmiddel, het bewaken van de belangen en de veiligheid van de patiënt en de bewaking van het doelmatig gebruik van collectieve middelen.

In dit rapport wordt een groot aantal voorbeelden gegeven waaruit blijkt dat de farmaceutische industrie als belangrijkste financier van het geneesmiddelenonderzoek ook de richting van het onderzoek bepaalt. Het meeste geld gaat naar onderzoek voor nieuwe middelen die commercieel interessant zijn, voor veelvoorkomende ziekten en voor mensen in rijke landen. Arme markten (ontwikkelingslanden) en kleine markten (zeldzame ziekten) zijn commercieel niet interessant genoeg. Bovendien gaat het hierbij voor een groot deel om zogenaamde *me-too*-middelen: Men zoekt naar een kleine variatie op een bestaand product, dat genoeg afwijkt om een nieuw patent te kunnen verwerven. Soms is een onderzoek zelfs vooral bedoeld om een nieuw middel op de markt te zetten, de zogenaamde *seeding trials*.

Een nieuwe ontwikkeling is dat niet alleen toegepast maar ook fundamenteel wetenschappelijk onderzoek door de farmaceutische industrie wordt gefinancierd, waardoor ook de onafhankelijkheid van deze voorheen zuiver wetenschappelijke vorm van onderzoek onder druk komt te staan. Dit speelt vooral in de biotechnologie, waar zich inmiddels een race voordoet om patenten op kennis over menselijke genen voor commercieel gebruik. Nieuw onderzoek zal daardoor niet alleen

## Samenvatting

van beschikbare wetenschappelijke kennis maar ook van patentposities afhangen.

Uit de verschillende publicaties en voorbeelden in dit rapport blijkt dat de industrie niet alleen de richting maar soms ook de uitkomst van wetenschappelijk onderzoek bepaalt. De onafhankelijkheid van het onderzoek wordt aangetast door hoge vergoedingen, het gedrag van sommige medische opinieleiders, het voortijdig stoppen en niet publiceren van het onderzoek, het uitblijven van kritisch commentaar in vakbladen, juridische dreigementen en overtreding van regels in onderzoek met patiënten (het zogenaamde onzekerheidsprincipe). Er zijn grote verschillen in resultaten tussen gesponsord en niet-gesponsord onderzoek. Zelfs wanneer wordt geput uit hetzelfde onderzoeksmateriaal leidt dit soms tot verschillende uitkomsten. Op het moment dat heranalyses die gesponsord worden door de industrie een ander en commercieel voordeliger antwoord opleveren, komt de geloofwaardigheid van de pharmaco-epidemiologie op het spel te staan.

Deze ontwikkelingen hebben ook ernstige gevolgen voor patiënten, zo laat een recent onderzoek in Lancet zien. De auteurs toonden aan dat in gesponsorde onderzoeken vaker het zogenaamde ‘onzekerheidsprincipe’ wordt geschonden. Dit onderzoeksprincipe betekent dat je echt niet weet of een nieuw middel voordeel heeft, een ethische basisvoorwaarde die is gesteld aan medische experimenten waarin geloot wordt wie het nieuwe middel krijgt (patiëntengroep) en wie niet (controlegroep). Gesponsord onderzoek gebeurt op een zodanige wijze dat het nieuwe product zal winnen. De conclusie is dat patiënten in de controlegroep met opzet slechter worden behandeld om de illusie te versterken dat het nieuwe product effectiever is.

De beroepsgroep, inclusief de artsen die samenwerken met de industrie, zal zelf orde op zaken moeten stellen. Gezien het maatschappelijk belang van onafhankelijk medisch onderzoek zal ook de overheid haar verantwoordelijkheid moeten nemen. Bovendien is het de overheid die het medisch wetenschappelijk onderzoek te veel richting markt heeft

## Ongemakkelijke minnaars

geduwd. Allereerst zal de overheid meer moeten financieren via de eerste geldstroom. Er moet voldoende geld zijn voor basaal wetenschappelijk onderzoek, ook op het gebied van geneesmiddelen, genetica en gentechnologie. Ten tweede moeten buffers worden ingebouwd tussen financiering en onderzoek, bijvoorbeeld via een nationaal Fonds geneesmiddelenonderzoek. Door directe financiële banden met de industrie, zo tonen de in dit rapport genoemd voorbeelden, lopen onderzoekers het risico zodanig te worden beïnvloed dat de kwaliteit van het onderzoek en de veiligheid van patiënten gevaar lopen. Ten derde moet een einde gemaakt worden aan *seeding trials*. In het Reclamebesluit zou derhalve opgenomen moeten worden dat aan het voorschrijven van een geneesmiddel gekoppelde betalingen aan artsen niet zijn toegestaan. Ten vierde moet opnieuw een discussie worden gevoerd over het patentrecht. Bijvoorbeeld over in welke situaties het patentrecht ondergeschikt gemaakt moet worden aan het algemeen belang. Ontwikkelingslanden zullen in elk geval zelf moeten kunnen kiezen of zij een patentwetgeving willen invoeren. Ten vijfde zal wet- en regelgeving aangescherpt moeten worden; voor wat betreft de onafhankelijkheid van medisch ethische toetsingscommissies en de uitbreiding van de toetsingscriteria. Ten slotte moeten regels worden opgesteld die vrijheid van publicatie, transparantie van financiële belangen en openbaarheid van onderzoeksresultaten moeten verzekeren. Met deze aanbevelingen hopen we een bijdrage te leveren om het slechte huwelijk tussen medische wetenschap en farmaceutische industrie te redden.





# Inhoudsopgave

<i>Samenvatting</i>	7
<i>Inhoudsopgave</i>	13
<i>Inleiding: Ongemakkelijke minnaars</i>	15
<b>1. Uitverkoop van de universiteit</b>	<b>19</b>
Derde geldstroom	20
De ondernemende universiteit	22
Academische onafhankelijkheid in gevaar	23
<b>2. De farmaceutische industrie</b>	<b>25</b>
Research & development	25
Marketing	27
Opmerkelijke winsten	29
<b>3. Wiens brood men eet...</b>	<b>31</b>
Me-too-middelen	31
Seeding trials	33
Weesgeneesmiddelen	34
Gentechnologie	36
<b>4. ...diens woord men spreekt</b>	<b>39</b>
Gesponsord en niet-gesponsord onderzoek	39
Vergoedingen	43

<b>4. ...diens woord men spreekt</b>	
Medical opinion leaders	45
De Stopregel	46
Publicatie-bias	47
Kwaliteit vakbladen	48
Juridische stappen en dreigementen	49
Onzekerheidsprincipe	51
<b>5. Conclusies en beschouwing</b>	<b>55</b>
<b>6. Aanbevelingen</b>	<b>61</b>

## Ongemakkelijke minnaars

# Inleiding: Ongemakkelijke minnaars

De innige relatie tussen het medisch wetenschappelijk onderzoek en de farmaceutische industrie is binnen de gezondheidszorg al geruime tijd een bron van discussie. De noodzaak hiervan is toegenomen, nu de overheid zich de laatste twee decennia steeds meer heeft teruggetrokken als financier van wetenschappelijk onderzoek. Universiteiten zijn in toenemende mate een beroep gaan doen op zogenaamde ‘derde geldstromen’ van bijvoorbeeld het bedrijfsleven. Daardoor dreigen universiteiten terecht te komen in een fuik. Het gevaar van afhankelijkheid van gelden van het bedrijfsleven en daarmee van beïnvloeding van onderzoek en onderzoeksbeleid is groot. Is de academische vrijheid in gevaar? In dit rapport geven wij onze visie voor wat betreft het medisch wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek.

Op dit moment wordt ongeveer 90 procent van alle geneesmiddelen ontwikkeld door de farmaceutische industrieën.<sup>1</sup> Veel geneesmiddelen hebben een belangrijke positieve bijdrage geleverd aan de volksgezondheid. Een groot deel van het fundamentele onderzoek dat eventueel kan leiden tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen wordt uitgevoerd door universiteiten en andere publieke onderzoeksinstituten en gefinancierd met overheidsgeld. Het gaat hierbij om basaal wetenschappelijk onderzoek naar bijvoorbeeld werkingsmechanismen. Als deze werking commercieel aantrekkelijk lijkt neemt de industrie

<sup>1</sup> Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 31 maart 2000. Brief aan de Voorzitter van de Tweede Kamer (26800 XVI, nr 80)

## Ongemakkelijke minnaars

vaak het stokje over. Soms gaat het hier om niet meer dan een kleine wijziging aan een door de universiteiten ontwikkeld basisproduct. In de biotechnologie is een ontwikkeling dat niet alleen toegepast maar ook fundamenteel onderzoek door commerciële partijen wordt uitgevoerd of gefinancierd.

De uitgaven aan geneesmiddelen, inclusief de ontwikkelingskosten, worden betaald via de zorgverzekeringen; geld dat is bijeengebracht uit collectieve middelen. Dit is een vorm van solidariteit die wij onszelf en de samenleving opleggen. Mensen die de pech hebben om ziek te worden kunnen op deze wijze worden ondersteund. In deze op basis van solidariteit georganiseerde gezondheidszorg is de farmaceutische industrie een vreemde eend. De farmaceutische industrie probeert een zo groot mogelijk deel van de collectieve zorgmiddelen in de wacht te slepen. Op zich begrijpelijk, dat is immers de marktwerking. Daarmee wordt wel de totale besteding en het doelmatig gebruik van geneesmiddelen onder druk gezet.

### Doelmatigheid

De rijksoverheid streeft al vele jaren naar een doelmatiger gebruik van geneesmiddelen. Uitgangspunt hierbij zou moeten zijn dat een patiënt het beste middel krijgt voor zijn kwaal, niet meer maar ook niet minder. De overheid hoopt doelmatig gebruik te bewerkstelligen door marktwerking in de geneesmiddelensector te stimuleren. Daarbij wordt onvoldoende rekening gehouden met het specifieke karakter van de geneesmiddelenmarkt. In de ‘gewone’ markt beslist de consument zelf of hij bereid is te betalen voor het marginale voordeel van bijvoorbeeld infraroodbesturing bij de keuze van een mobiele telefoon. Op de geneesmiddelenmarkt ontbreekt deze vrije keuze. Patiënten kiezen er niet voor om ziek te worden; dat overkomt je. Nog minder bepalen patiënten van welke zorg ze gebruik kunnen maken, welke geneesmiddelen worden voorgeschreven of wat de voor- en nadelen zijn van duurdere middelen. Gezondheidszorg vraagt om specifieke kennis en kent een hoge mate van acuutheid. Ook de zorgverzekeraars, de financiële beheerders van de solidair

## Inleiding

opgebrachte gelden, zijn niet in staat te bepalen wat nodig is en in welke vorm.

De voorschrijvende artsen maken uiteindelijk de keuze. Maar ook zij worden daarbij beïnvloed. Dat is soms gewenst, bijvoorbeeld als het gaat om het stimuleren door de overheid van doelmatig voorschrijfgedrag; via scholing, farmacotherapeutisch overleg en gebruik van voorschrijfprotocollen. Maar vaak is dit ongewenst, bijvoorbeeld als het gaat om beïnvloeding door de industrie; met agressieve marketing via folders, artsenbezoekers en sponsoring van nascholing.

Voor het bepalen van zijn keuze is de arts afhankelijk van goede onafhankelijke voorlichting en kennis, gebaseerd op onafhankelijke wetenschappelijke informatie. De enige instantie die in staat moet worden geacht om inhoudelijk te bepalen of een bepaalde medicatie bij een specifieke patiënt nodig of nuttig is, is het medisch wetenschappelijk onderzoek. Voor het bewaken van de belangen van de patiënt én voor het beoordelen van het doelmatig gebruik van collectieve middelen is de onafhankelijkheid van het medisch wetenschappelijk onderzoek dus van het grootst mogelijke belang.

### **Onafhankelijkheid**

In de medische wetenschap is op dit moment een discussie gaande over de bemoeienis van de farmaceutische industrie met het medisch onderzoek. Wetenschappers zijn bang dat de industrie te veel de agenda van het onderzoek gaat bepalen. Zij vinden dat er weer meer middelen via de ‘eerste geldstroom’ moeten komen. Prof. Rosendaal, klinisch epidemioloog te Leiden, waarschuwt bijvoorbeeld voor de gevaren van de ‘ondernemende universiteit’ en pleit voor een weg terug ‘naar de onafhankelijke, kritische universiteit, naar het nieuwsgierigheidsgedreven onderzoek. Dat is het soort onderzoek dat vroeger tot de grote ontdekkingen leidde. Nu zijn er vele fundamentele onderzoeksvragen die niet direct geneesmiddelgebonden zijn, maar die blijven liggen omdat de farmaceutische industrie er geen belang bij heeft.’<sup>2</sup> Prof. de Vries, hoogleraar Wetenschapsfilosofie aan de Universiteit van Amsterdam, wijst erop dat in de gentechnologie op dit moment fundamenteel on-

<sup>2</sup> Trouw, 30 januari 2001. Medisch onderzoek gestuurd, met bijlage

## Ongemakkelijke minnaars

derzoek wordt gefinancierd met geld dat via de beurs is verworven. Hij vraagt zich verontrust af ‘in welke opzicht nog van “vrijheid van wetenschap” kan worden gesproken wanneer fundamenteel onderzoek steeds hechter verweven wordt met financiële belangen’.<sup>3</sup> Medische wetenschappers vrezen ook meer in het algemeen dat de industrie een te grote invloed heeft op de uitkomsten van het medisch onderzoek. Sir David Weatherall waarschuwde in Lancet van 6 mei 2000 voor aantasting van de intellectuele onafhankelijkheid. Hij typeerde de verhouding tussen de industrie en de universiteiten als een relatie tussen ‘steeds ongemakkelijker minnaars’.<sup>4</sup>

Dit rapport schetst ons beeld van en geeft onze visie op de stand van zaken in de relatie tussen medische wetenschap en farmaceutische industrie en geeft de visie van de SP. Daarbij baseren wij ons op literatuur, praktijkvoorbeelden en vele gesprekken, waarvan sommige vertrouwelijk. In het eerste hoofdstuk wordt nader ingegaan op het wetenschappelijk onderzoek aan de universiteiten en de financiering daarvan. In hoofdstuk twee staat de rol van de farmaceutische industrie centraal, de belangrijkste financier van het geneesmiddelenonderzoek. In het derde hoofdstuk wordt de stelling verdedigd dat *wie* onderzoek betaalt ook bepaalt *welk* onderzoek wordt gedaan. In hoofdstuk vier blijkt dat deze industrie soms ook de *uitkomst* van het onderzoek bepaalt. Medische onderzoekers slagen er lang niet altijd in om voldoende afstand te houden tot de farmaceutische industrie. Ten slotte volgen enkele conclusies en worden praktische aanbevelingen gedaan om het slechte huwelijk tussen medische wetenschap en farmaceutische industrie te redden.

<sup>3</sup> Volkskrant, 22 februari 2001. Gerard de Vries. Medische wetenschap is steeds afhankelijker van commercie

<sup>4</sup> Lancet, 6 mei 2000. Sir David Weatherall. Academia and Industry, increasingly uneasy bedfellows. 355: 1574



# 1. Uitverkoop van de universiteit

Opeenvolgende Nederlandse kabinetten hebben de universiteit in de aanbieding gedaan, door zich steeds meer terug te trekken als financier van wetenschappelijk onderzoek. Internationaal gezien investeert ons land weinig in kennis. We blijven ver achter bij landen als Duitsland, Frankrijk en de Verenigde Staten. Volgens prof. Stoof, voorzitter van de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum in Utrecht, trekken de belangrijke westerse landen 2,5 tot 3 procent van het bruto nationaal product uit voor wetenschappelijk onderzoek. Nederland blijft steken op een schamele 1,9 procent.<sup>5</sup> De eerste (universiteiten) en tweede (overheid) geldstroom is allang niet meer toereikend. Daarmee worden universiteiten steeds afhankelijker van de derde geldstroom, het zogenaamde contractonderzoek.

In de jaren tachtig nam het aandeel van de eerste geldstroom af van 73 procent in 1980 tot 58 procent in 1990. De derde geldstroom steeg van 15 procent in 1980 naar 27 procent in 1990.<sup>6</sup> In 1998 bedroeg de derde geldstroom voor contractonderzoek ruim 1 miljard; 204 miljoen daarvan (20 procent) was afkomstig van het bedrijfsleven.

Het percentage mensjaren contractonderzoek aan de universiteiten is tussen 1986 en 1997 gestegen van 15 naar 28. Volgens het Centraal Bureau voor Statistiek betaalde het bedrijfsleven in 1990 111 miljoen gulden aan wetenschappelijk onder-

<sup>5</sup> Gelderlander, 29 december 2000. Medisch onderzoek in gevaar

<sup>6</sup> Forum, 23 december 1998. Geld stinkt niet

## Ongemakkelijke minnaars

zoek; in 1997 was dat gestegen tot 178 miljoen. Het meeste van dit contract-onderzoek vindt plaats in de sector gezondheidszorg.<sup>7</sup>

De omvang van de derde geldstroom in de rechtswetenschappen en alfawetenschappen ligt rond de 10 procent en is de afgelopen jaren nauwelijks gestegen. In de technische wetenschappen is het aandeel van de derde geldstroom gestegen van 10 procent in 1980 tot bijna 25 procent in 1994; in de landbouwwetenschappen van 23 procent in 1980 tot ruim 40 procent in 1994. In de medische wetenschappen steeg dit percentage van 27 procent in 1980 tot 40 procent in 1994.<sup>8</sup>

### *Derde geldstroom*

Universiteiten vinden in de derde geldstroom alternatieve bronnen van inkomsten door marktgerichte activiteiten aan te bieden. Er zijn hybride organisaties ontstaan waarbij het op onderdelen onduidelijk is vanuit welke belangen er wordt gewerkt: de wetenschappelijke of de commerciële. De Algemene Rekenkamer publiceerde in 1995 een geruchtmakend rapport over de derde geldstroomactiviteiten van universiteiten. Bij een meerderheid van de universiteiten schoot het financieel beheer van de derde geldstroomactiviteiten tekort. Vaak heeft het centrale bestuur van de universiteit geen idee wat er speelt op het niveau van een faculteit, laat staan op dat van een vakgroep.

De Utrechtse universiteit is het meest uitgesproken in haar banden met het bedrijfsleven. Zij geldt als de uitvinder van de 'strategische alliantie'. De universiteit heeft miljoenencontracten afgesloten met een groot aantal buitenlandse farmaceutische bedrijven, een industrietak waarin astronomische bedragen in onderzoek worden gestoken. Vooral de contracten met Solvay Pharmaceuticals en Glaxo Wellcome hebben in de universitaire wereld veel stof doen opwaaien. Die met Glaxo omdat er maar liefst 20 miljoen gulden mee gemoed is, die met Solvay omdat de samenwerking zeer ver gaat: vier Utrechtse onderzoeksgroepen uit de farmaceutische, geneeskundige en psychiatrische hoek gaan onderzoek doen naar een nieuw medicijn tegen angst en depressies.<sup>9</sup>

<sup>7</sup> Trouw, 30 januari 2001. Medisch onderzoek gestuurd, met bijlage

<sup>8</sup> Intermediair, 29 november 1996. De schnabbelende universiteit

<sup>9</sup> NRC, 24 december 1998. De universiteit gaat in zaken

De minister van Onderwijs sprak in 1999 tijdens het jaarcongres van de VSNU de volgende intentie uit: 'Universiteiten werken steeds meer samen met marktpartijen, vooral in het postdoctoraal onderwijs en het onderzoek. Daar is op zich niets tegen. Integendeel, het postdoctoraal onderzoek en het contractonderzoek zijn groeimarkten voor de universiteit. Ik zal universiteiten wel aanspreken op een goede balans. Het is immers niet de bedoeling dat het bedrijfsleven de inhoud van het onderwijsprogramma bepaalt. De ruimte voor de *artes liberales* is en blijft essentieel.'<sup>10</sup> De minister omarmt de groei van het contractonderzoek, maar ziet hier blijkbaar geen risico's voor de vrijheid van onderzoek. Is dit vertrouwen terecht?

Met name de medische en bèta-technische disciplines verrichten veel onderzoek voor derden. De vraagstelling wordt bepaald door de opdrachtgever en het gaat meestal om toegepast onderzoek. De resultaten zijn gewoonlijk van economisch belang of commercieel toepasbaar. Medische faculteiten die toponderzoek willen doen kunnen niet meer zonder de derde geldstroom van de commerciële opdrachtgevers. De Harvard Medical School stelde jarenlang hoge eisen aan deze vorm van financiering maar heeft deze eisen onlangs moeten versoepelen, omdat artsen anders naar andere universiteiten verdwenen. Ook in Nederland zijn nauwelijks nog medische onderzoekers die buiten het geld van de farmaceutische industrie kunnen.<sup>11</sup> Een nieuwe ontwikkeling is dat niet alleen toegepast maar ook fundamenteel onderzoek door de farmaceutische industrie wordt gefinancierd. Volgens prof. dr. Raaijmakers, directeur van Glaxo Smith Kline, neemt 'meer en meer de industrie nu ook het voortouw bij nieuwe basaal wetenschappelijke ontwikkelingen. De initiatieven liggen met name op het gebied van de genetica en screening van potentiële pharmaca. Daarnaast bestaat er een strategische samenwerking met privaats gefinancierde bedrijven die zijn gespecialiseerd in biotechnologie.'<sup>12</sup>

<sup>10</sup> Minister Hermans, 17 maart 1999. Speech tijdens jaarcongres VSNU

<sup>11</sup> AD magazine, 14 april 2001. Ivan Wolffers. Dokters te koop

<sup>12</sup> Geneesmiddelenbulletin, februari 2001. J.A.M.Raaijmakers, directeur Glaxo Smith Kline. Commentaar

## *De ondernemende universiteit*

De universiteiten omarmen steeds vaker en openlijker het bedrijfsleven. Bij de opening van het academisch jaar in 1998 hadden veel bestuursvoorzitters een gemeenschappelijke boodschap: meer toenadering zoeken tot de markt en het bedrijfsleven. Menig bestuurder ziet in dat jarenlange bezuinigingen van de rijksoverheid op de een of andere manier moeten worden gecompenseerd. Externe financiering wordt noodzakelijk geacht om het universitair onderwijs en onderzoek op niveau te houden.<sup>13</sup> De toename van de banden met het bedrijfsleven is bijvoorbeeld af te lezen aan de explosieve groei van het aantal bijzonder hoogleraren, die in 40 procent van de gevallen door bedrijven worden betaald. Hun aantal is in vier jaar toegenomen van negenhonderd tot elfhonderd, zo blijkt uit onderzoek van de Volkskrant, begin dit jaar.<sup>14</sup>

Vaker dan voorheen gaat het initiatief voor een samenwerkingsverband uit van de universiteit. Een medewerker van Philips merkte hierover op in de Volkskrant: 'De situatie van een aantal jaren geleden heeft zich eigenlijk omgekeerd. Tot voor kort werden innige relaties met het bedrijfsleven onverenigbaar geacht met de academische vrijheid. Nu willen ze eindelijk graag met ons in zee, en houden wij de boot een beetje af. Wij leveren als belastingbetaler immers al een bijdrage aan het onderwijs.' Bestuurders van universiteiten bevestigen in hetzelfde artikel dat hun houding tegenover het bedrijfsleven radicaal is veranderd. 'Een kwestie van voortschrijdend inzicht,' noemt de Tilburgse rector magnificus Van der Duyn Schouten het. Niet iedereen is gelukkig met dit 'inzicht'. Een onderwijsdeskundige van de werkgeversorganisatie VNO/NCW plaatst kanttekeningen bij de voortvarendheid van de universiteiten. 'Ze moeten zich hoeden voor een blinde jacht op sponsors. De universiteit is geen klussencentrale van het bedrijfsleven.'<sup>15</sup>

<sup>13</sup> Forum, 23 december 1998.  
Geld stinkt niet

<sup>14</sup> Volkskrant, 2 maart 2001. Universiteiten vaker te rade bij bedrijven

<sup>15</sup> ibid

## ***Academische onafhankelijkheid in gevaar***

De Alma Mater van weleer neemt de gedaante aan van de ondernemende universiteit. Begrippen als academische vorming en academische vrijheid zijn in het debat over wetenschap en positie van de universiteit op de achtergrond geraakt. De zuivere wetenschap lijkt plaats te maken voor toepassingsgericht onderzoek, academische vrijheid voor ‘klantgerichtheid’. Volgens wetenschapsfilosoof Klukhuhn heeft de universiteit zichzelf uitgeleverd aan het bedrijfsleven en het fundamenteel onderzoek geamputeerd. De ondernemende universiteit zou geen ruimte meer bieden aan de ‘paradox van de ongezochte vondst’: toepasbaarheid is tot doel op zichzelf geworden en niet langer het onbedoelde resultaat van fundamenteel onderzoek. En dat is de dood in de pot, meent Klukhuhn.<sup>16</sup>

Met name in de medische wetenschap zijn de banden met niet onafhankelijke geldschieters, in dit geval de farmaceutische industrie, sterk. ‘*Is academic medicine for sale?*’ Dit vroeg voormalig hoofdredactrice Marcia Angell zich af in een instructieve polemiek in de *New England Journal of Medicine*.<sup>17</sup> De meeste deelnemers aan de discussie over de bemoeienis van de farmaceutische industrie beantwoordden deze vraag positief. Ook is iedereen het erover eens dat artsen en onderzoekers grenzen moeten stellen. Toch blijft de medische wetenschap volgens velen te koop. Prof. Vandenbroucke merkt hierover op in *Trouw*: ‘Ik denk dat naïviteit een belangrijke rol speelt. Een wetenschapper zou, net als een accountant, betaald moeten kunnen worden door het bedrijf waarvan hij het product respectievelijk de boeken objectief doorlicht. Maar die volwassenheid heeft noch de farmaceutische industrie, noch de medische wetenschap.’ Daarbij komt dat de universiteiten het geld hard nodig hebben. Prof. Rosendaal: ‘Er is de laatste jaren door de overheid weinig geld uitgetrokken. Als minister Hermans een ‘enorme impuls’ aan de hele wetenschap geeft, dan heeft hij het over enkele tientallen miljoenen. Dat is helemaal niks. Men heeft bedacht dat wij een ondernemende universiteit moeten zijn die met commerciële bedrijven aan de slag moet.’<sup>18</sup>

<sup>16</sup> Volkskrant, 21 oktober 1999.  
Fundamenteel onderzoek verdwijnt.

<sup>17</sup> *New England Journal of Medicine*,  
18 mei 2000. Marcia Angell.  
Is academic medicine for sale?  
blz. 1516. Met naschrift: *New  
England Journal of Medicine*,  
22 juni 2000; M. Angell, The  
pharmaceutical industry, to whom  
it is accountable, blz.1902; en  
ingezonden brieven: *New England  
Journal of Medicine*, 17 augustus  
2000, blz. 508

<sup>18</sup> *Trouw*, 30 januari 2001. Medisch  
onderzoek gestuurd, met bijlage

## Ongemakkelijke minnaars

## 2. De farmaceutische industrie

Omzet en winst (in miljarden gulden) over 2000 van de tien grootste bedrijven

Bedrijf	Omzet	Winst
Merck	96,7	16,3
Pfizer	70,8	15,6
Johnson & Johnson	69,8	11,5
GSK	65,3	18,2
BMS	51,1	11,3
Novartis	50,1	10,1
Roche	38,6	10,1
Astra-Zeneca	37,9	9,5
Aventis Pharma	35,5	6,8
Lilly	26,0	7,3

De farmaceutische industrie is een bloeiende bedrijfstak van grote internationaal opererende bedrijven. De totale omzet van de tien grootste bedrijven bedroeg in 2000 ruim 500 miljard, de totale winst ruim 100 miljard. Om de hoge winstcijfers van zo'n 20 procent te verzekeren moeten bedrijven een grote creativiteit aan de dag leggen.

### *Research & development*

Om haar enorme winsten veilig te stellen heeft de farmaceutische industrie kaskrakers nodig: medicijnen die het enorm goed doen en een grote patiëntengroep voorzien. Deze zogenaamde *blockbusters* hebben jaaromzetten van 1 miljard dollar of meer. Een bedrijf wil altijd één of meer van dergelijk *blockbusters* in de 'pijplijn' hebben, om regelmatig een aantal nieuwe kaskrakers op de markt te kunnen brengen.<sup>19</sup> De farmaceutische industrie neemt naar eigen zeggen enorme risico's met de ontwikkeling van een nieuw medicijn. Dat kost volgens de industrie rond de 1 miljard gulden en ongeveer vijftien jaar onderzoek. Zij hecht daarom bijzonder veel waarde aan het patentrecht van twintig jaar. Een gevolg hiervan is dat er geen goedkope, merkloze kopieën van een nieuw geneesmiddel mogen worden gemaakt.

<sup>19</sup> Het Financieele Dagblad, 8 januari 2001. Biotech geeft speelveld farmacie ander karakter

## Ongemakkelijke minnaars

De industrie blijkt zeer bedreven in het vinden van creatieve oplossingen als een patent gaat verlopen. Een voorbeeld is *blockbuster* Prozac (in 1999 goed voor een omzet van 2,6 miljard dollar) van Lilly, waarvan het patent binnenkort afloopt. Lilly komt nu met een nieuwe formule: 'Prozac Weekly', speciaal voor patiënten bij wie de depressie is gestabiliseerd maar die nog steeds een onderhoudsdosis nodig hebben. In plaats van dagelijks zou eenmaal per week een pil de therapietrouw vergroten en terugval voorkomen. Voor dit 'nieuwe' medicijn is opnieuw patent verkregen tot mei 2017.<sup>20</sup> Een ander voorbeeld is de *blockbuster* Losec (maagzuurremmerscapsule) van Astra. Bij het aflopen van het octrooi van Losec werden deze capsules van de markt gehaald en vervangen door een nieuw soort tablet, een zogenaamde mups (*multiple unit pellet system*). In antwoord op Kamervragen antwoordde minister Borst dat er geen klinisch relevante verschillen bestaan tussen de twee toedieningsvormen: 'Het is derhalve naar mijn mening goed mogelijk dat vervanging van de ene variant van Losec (capsules) door de andere variant (mups) is ingegeven door commerciële overwegingen van de desbetreffende registratiehouder. Ondernemingen leggen daarbij inderdaad een grote mate van creativiteit aan de dag.'<sup>21</sup>

'Sorry, you will die of market failure'

De farmaceutische industrie probeert met man en macht haar patentrecht en daarmee haar miljardenwinsten veilig te stellen, zelfs als dit ertoe leidt dat mensen in de Derde Wereld geen toegang hebben tot geneesmiddelen die zij dringend nodig hebben. In een flink aantal landen werden voorheen bepaalde patenten niet erkend en specialiseerde de lokale industrie zich in het namaken van merkgeneesmiddelen ('generieke productie'). Nu moeten binnen enkele jaren de meeste ontwikkelingslanden hun wetgeving aanpassen aan de zogenaamde Trade-Related Intellectual Property Rights. Deze TRIPS beschermen de intellectuele eigendomsrechten in alle landen die lid zijn van de WTO. Dit betekent ook een erkenning van de patentrechten. Zolang het patent loopt geldt een verbod op generieke productie of goedkope invoer uit een ander land ('parallele import').

In Zuidelijk Afrika is Aids doodsoorzaak nummer één. Van de 36,1 miljoen mensen met HIV en Aids in de wereld komen er 25,3 miljoen voor rekening van Afrika ten

<sup>20</sup> [www.cnn.com](http://www.cnn.com). FDA approves once-a-week Prozac, February 28 2001; Reuters Health, 27 februari 2001, Lilly's Once-Weekly Prozac Approved by FDA

<sup>21</sup> Kamervragen Kant, 19 november 1999

<sup>22</sup> [www.aids.nl](http://www.aids.nl), Cijfers UNAIDS, de aidsorganisatie van de VN en de WHO, 2000.



## De farmaceutische industrie

zuiden van de Sahara.<sup>22</sup> In oktober 1997 werd door het Zuid-Afrikaanse parlement een nieuwe medicijnwet aanvaard. Deze wet maakt de productie en invoer van goedkope medicijnen mogelijk. Bijvoorbeeld uit India, dat geen patenten erkent en zelf onder eigen naam medicijnen maakt.<sup>23</sup> De farmaceutische industrie probeerde hier echter een stokje voor te steken. Circa veertig westerse farmaceutische bedrijven dienden onmiddellijk een klacht in bij het Zuid-Afrikaanse gerecht. De kern van het conflict was de interpretatie van de TRIPS. De industrie hield een zeer strikte interpretatie aan en beweerde dat de Zuid-Afrikaanse wet in strijd was met de TRIPS. De Zuid-Afrikaanse regering zei de wet getoetst te hebben aan de WTO-afspraken.

Het TRIPS-verdrag laat namelijk een nooduitgang open. Voor de productie van medicijnen waarmee een groot gezondheidsbelang is gediend, mogen regeringen dwanglicenties verstrekken. Dat houdt in dat een bedrijf in dat land het medicijn mag produceren, ook als de octrooihouder daar geen toestemming voor geeft. Ook parallelle import is dan mogelijk. Belangrijke maatschappelijke organisaties als WEMOS, Artsen Zonder Grenzen, Health Action International, Oxfam en Act Up startten een campagne om de toegankelijkheid voor iedereen tot essentiële geneesmiddelen veilig te stellen. Om niet langer te hoeven zeggen 'sorry, you will die of market failure.'<sup>24</sup> Paul Davis van Act Up noemt het 'handhaven van patenten en blokkeren van nagemaakte medicijnen in landen die geen enkel plan hebben om zelf medicijnen te verkopen, moord met voorbedachte rade'. Onder grote druk van deze organisaties hebben de fabrikanten zich uiteindelijk teruggetrokken uit het proces.

## *Marketing*

Als de industrie erin geslaagd is een nieuw middel te ontwikkelen is het commerciële succes vooral nog een kwestie van marketing. Hieraan wordt dan ook veel geld uitgegeven, zeker in verhouding tot de kosten van onderzoek. Zo'n 10 tot 20 procent van de bestedingen bestaat uit *research and development*; de marketingkosten kunnen oplopen tot zo'n 40 procent.<sup>25</sup> In de farmaceutische sector is bovendien sprake van een agressieve marketing. Dit gebeurt via folders, artsenbezoekers, cadeaus, sponsoring van congresbezoeken en pseudo-onderzoeken waarvoor artsen betaald krijgen, de zogenaamde *seeding trials*. Er bestaan wel regels om de ongewenste beïnvloeding aan ban-

<sup>23</sup> Reuters, 9 februari 2001.  
Indian Firm Offers Aids Cocktail  
for \$1 a day

<sup>24</sup> Artsen zonder grenzen,  
campagnekrant

<sup>25</sup> Durmab South African Aids  
Conference, 11 July 2000. Richard  
Laing, Department of International  
Health, School of Public Health,  
Boston University,

## Ongemakkelijke minnaars

den te leggen, maar deze zijn niet scherp en eenduidig en worden veelvuldig overschreden. De farmaceuten blijken zeer creatief in het zoeken naar sluiptwegen om hun producten aan de man te brengen.

In het najaar van 1998 heeft de SP-fractie met veel mensen uit de praktijk over dit probleem gesproken: woordvoerders uit medisch-ethische toetsingscommissies (METC); artsorganisaties (KNMG en LHV); redacties van farmaceutische weekbladen; arts-onderzoekers en hoogleraren; medisch directeuren van ziekenhuizen en vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie. Op grond hiervan heeft de SP-fractie in november 1998 een plan opgesteld met vijf ‘medicijnen’ om de ongezonde marketingpraktijken te stoppen:

1. Aanscherping van het Reclamebesluit voor reclame van geneesmiddelen én een betere controle op de naleving van die regels.
2. Handhaving en aanscherping van de controle van het verbod op publieksreclame, die nu steeds openlijker plaatsvindt.
3. Een verbod op sponsoring van nascholing door de farmaceutische industrie.
4. Uitbannen van de commerciële artsbezoeker.
5. Het oprichten van een Nationaal Fonds Geneesmiddelenonderzoek, om vanuit de overheid meer greep te krijgen op geneesmiddelenonderzoek.

De minister reageerde op de meeste voorstellen positief. Een aanpassing van het Reclamebesluit was in voorbereiding, het toezicht zou worden aangescherpt, wat betreft de artsbezoekers zou gekeken worden of aanscherping van het Reclamebesluit nodig was en inzake de nascholing zou een ‘globaal inventariserend onderzoek’ plaatsvinden. Zij was ook bereid een project te starten om de marketingpraktijken van de farmaceutische industrie in kaart te brengen.<sup>26</sup> Deze projectgroep is inmiddels gestart en zou in mei 2001 rapporteren over haar bevindingen. Ook zijn extra mensen bij de inspectie voor de Volksgezondheid aangesteld voor het toezicht op marketingpraktijken. Zij zijn voortvarend aan het werk gegaan. Volgens inspecteur Ter Steege

<sup>26</sup> Minister Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 24 november 1998. Brief aan de Voorzitter van de Tweede Kamer.

worden de wettelijke regels door de farmaceutische industrie met voeten getreden. Hij heeft inmiddels al verscheidene zaken aangespannen tegen ongeoorloofde publieksreclame en verregaande fêtering van artsen.<sup>27</sup>

### ***Opmerkelijke winsten***

Steeds vaker worden vraagtekens geplaatst bij de grote risico's die de farmaceutische industrie zegt te lopen bij de ontwikkeling van medicijnen. Het is in dit kader interessant om de onderzoeks- en ontwikkelingskosten te vergelijken met de winsten. Marcia Angell wijst erop dat de laatste jaren de farmaceutische industrie veruit de meest winstgevende sector was in de VS. Volgens het gezaghebbende blad Fortune behaalde de farmaceutische industrie in 1999 een gemiddelde winst op de omzet van 18,6 procent. De banken stonden op de tweede plaats met 15,8 procent; bij de overige sectoren varieerden de winst tussen 12,1 en 0,5 procent. 'Een sector waarin de winst niet alleen hoger ligt dan die van elke andere sector in de VS, maar zelfs hoger dan zijn eigen onderzoeks- en ontwikkelingskosten, kan toch moeilijk als erg risicovol worden beschouwd,' vindt zij<sup>28</sup>

Vervolgens stelt Angell dat je ook nauwelijks kunt spreken van het beeld van de farmaceutische industrie als vrijemarkteconomie. 'De farmaceutische industrie krijgt juist buitengewone overheidsprotectie en -subsidie. Een groot deel van het fundamentele onderzoek dat eventueel kan leiden tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen wordt gefinancierd door de National Institutes of Health. Gewoonlijk raken de geneesmiddelenproducenten pas bij de ontwikkeling betrokken als de resultaten van het onderzoek doen vermoeden dat er een goede kans op praktische toepasbaarheid bestaat. Verder geniet de sector aanzienlijke belastingvoordelen. Niet alleen de onderzoeks- en ontwikkelingskosten zijn fiscaal aftrekbaar, maar ook de enorme marketinguitgaven. Het gemiddelde percentage van de omzet dat de grote Amerikaanse industrieën tussen 1993 en 1996 aan belasting moesten betalen, bedroeg 27,3 procent. In diezelfde periode schijnt de farmaceutische

<sup>27</sup> Trouw, 31 maart 2000.

De vergulde pil

<sup>28</sup> Geneesmiddelenbulletin, februari 2001. M. Angell. Aan wie is de farmaceutische industrie verantwoordig verschuldigd? De auteur verwijst naar: Fortune, 17 april 2000, How the industries stack up; Wall Street Journal, 16 november 1998, Drug dependency: US has developed an expensive habit: now, how to pay for it?

## Ongemakkelijke minnaars

industrie slechts 16,3 procent aan belasting te hebben betaald. En het belangrijkste is misschien nog wel dat de geneesmiddelenproducenten van de regering ruimhartige octrooibeschermt krijgen voor hun nieuwe geneesmiddelen.<sup>29</sup>

<sup>29</sup> Geneesmiddelenbulletin, februari 2001. M. Angell. Aan wie is de farmaceutische industrie verantwoordig verschuldigd?

### 3. Wiens brood men eet...

De industrie betaalt en bepaalt voor het grootste deel het geneesmiddelenonderzoek. Het meeste geld gaat naar onderzoek voor nieuwe middelen die commercieel interessant zijn, voor veelvoorkomende ziekten en voor mensen in rijke landen. Afzet en winst zijn dan gegarandeerd. Oude middelen, waarvan het octrooi is verlopen maar die vaak goed én goedkoper zijn, worden niet verder onderzocht. Van groot belang is verder dat de beroepsgroep haar greep verliest op het stellen van prioriteiten voor onderzoek, zo constateerden enkele specialisten in 1999 in Medisch Contact. Niet alleen de individuele artsen zitten in de houdgreep van de industrie, maar de hele geneeskunde dreigt erin verstremgeld te raken.<sup>30</sup> In het medisch wetenschappelijk onderzoek overheersen commerciële belangen steeds vaker, bijvoorbeeld doordat onderzoek in dienst staat van het verwerven van patenten (de zogenaamde *me-too*-middelen); onderzoek vooral een marketingfunctie heeft (de zogenaamde *seeding trails*) en onderzoek naar commercieel minder interessante middelen uitblijft (zoals naar de ‘weesgeneesmiddelen’). Veelbetekenend is ook de patentenoorlog die op dit moment wordt gevoerd in de gentechnologie.

#### ***Me-too-middelen***

<sup>30</sup> Medisch Contact, 8 januari 1999.  
Buis et al. Arts en farmaceutische industrie: een onafscheidelijk duo?

Een belangrijke vraag in medisch wetenschappelijk onderzoek is of kleine verbeteringen klinisch relevant zijn en opwegen tegen de vaak

## Ongemakkelijke minnaars

hoge kosten. Soms ontwikkelt de industrie belangrijke nieuwe geneesmiddelen die een aanwinst zijn voor de gezondheidszorg. Voor een groot deel gaat het ook om zogenaamde *me-too*-middelen, waarbij fabrikanten proberen een graantje mee te pikken van geneesmiddelen die het goed doen en een grote patiëntengroep voorzien. Juist bij deze semi-innovatieve middelen wordt voor de hogere kosten vaak weinig nieuws geboden. Het is bovendien de vraag of de kleine verbeteringen werkelijk bestaan, of het gevolg zijn van vertekend onderzoek.

Dat de industrie heel creatief kan zijn in de presentatie van onderzoeksgegevens over deze ‘verbeteringen’ blijkt bijvoorbeeld uit een artikel van Stephen Hall in The New York Times Magazine van maart 2001.<sup>31</sup> Hij ontdekte dat het in de Verenigde Staten meest verkochte antihistaminicum Claritine (van Schering-Plough) slechts bij ongeveer de helft van de patiënten enig effect vertoonde. Het middel was op de markt gebracht met reusachtige reclamecampagnes. Dit zou het eerste en enige antihistaminicum zijn dat geen slaperigheid veroorzaakte. Hall vond dat het middel was uitgetest in ‘minimale’ doses. Ten opzichte van een placebo vertoonde het middel in zeer grote *trials* uiteraard enige effectiviteit. Gezien de lage dosis gaf het weinig of geen slaperigheid, maar hielp het slechts bij de helft van de patiënten. De meeste patiënten zouden een dubbele dosis moeten hebben. Dit zou echter weer aanleiding kunnen geven tot slaperigheid en daarmee zou het sterkste punt voor marketing verloren gaan.

Het is maar ten dele juist dat de Amerikaanse farmaceutische industrie zo innoverend is, zo meent ook dr. Angell in haar afscheidsartikel als waarnemend hoofdredacteur van de New England Journal of Medicine: ‘Sommige van de recent ontwikkelde geneesmiddelen voorzien inderdaad in belangrijke en tot dan toe onvervulde medische behoeften. Maar de conclusie dringt zich op dat veel andere nieuwe geneesmiddelen weinig anders bijdragen aan het therapeutisch arsenaal dan onkosten en verwarring. Neem bijvoorbeeld het grote aantal sterk op elkaar gelijkende geneesmiddelen ter verlaging van de cholesterolspiegel. De ontwikkeling van werkelijk vernieuwende geneesmiddelen is een

<sup>31</sup> The New York Times Magazine, 11 maart 2001. Stephan Hall. Prescription for profit

moeilijk en risicovol proces. De productie van me-too-middelen of kleine variaties op bestaande producten is veel makkelijker. Een nieuwe variant hoeft om winst op te leveren alleen maar voldoende van het bestaande middel te verschillen om een nieuw octrooi te rechtvaardigen. De rest is een kwestie van marketing.<sup>32</sup> Een Nederlandse internist merkt in een reactie op dit artikel op: ‘Men kan zich terecht afvragen of wij in Nederland echt tien ACE-remmers, zes angiotensine II-antagonisten en elf dihydropyridine-calciumantagonisten nodig hebben. Kunnen we niet zonder een aantal van de 15 slaapverwekkende benzodiazepine-achtigen, de 28 antipsychotica of 20 antidepressiva?’<sup>33</sup>

### *Seeding trials*

Soms is het onderzoek zelfs vooral bedoeld om een nieuw middel op de markt te zetten, de zogenaamde *seeding trial*. Het gaat er dan slechts om het geneesmiddel ‘in de pen van de arts’ te krijgen. Vooral bij post-marketingonderzoeken komt dit vaak voor. Dit blijkt bijvoorbeeld uit een onderzoek van MSD dat het Farmaceutisch Weekblad en Radio 1 in oktober 1998 in de openbaarheid brachten.<sup>34</sup> Het betrof een onderzoek naar een migraine-middel onder huisartsen, die 150 gulden per patiënt (naar later bleek 75 gulden) zouden krijgen. Volgens vele critici was hier sprake van pure marketing, die werd gepresenteerd als onderzoek.

Het onderscheid tussen echt en pseudo-wetenschappelijk onderzoek is niet altijd duidelijk. Zeker niet voor individuele artsen. In een aantal ziekenhuizen is dit al geruime tijd onderwerp van discussie. Soms wijzen de medisch ethische toetsingscommissies van ziekenhuizen onderzoeken af, maar meestal besluit men tot aanpassingen van het protocol waarin de opzet van het onderzoek is vastgelegd.<sup>35</sup> De Inspectie voor de Volksgezondheid heeft geen volledig inzicht in de schaal waarop in Nederland *seeding trials* worden uitgevoerd. Wel worden hierover bij de inspectie met grote regelmaat klachten ingediend.<sup>36</sup>

<sup>32</sup> Geneesmiddelenbulletin, februari 2001. M. Angell. Aan wie is de farmaceutische industrie verantwoording verschuldigd?

<sup>33</sup> Geneesmiddelenbulletin, februari 2001. A. Kerremans. Commentaar

<sup>34</sup> Radio 1 journaal, 8 november 1998, 13.00 uur

<sup>35</sup> Gesprekken Kamerfractie SP met medisch ethische toetsingscommissies, najaar 1998

<sup>36</sup> Kamervragen Kant inzake MSD-onderzoek, 12 oktober 1998

## Ongemakkelijke minnaars

Tijdens een Kamerdebat in maart 1999 stelde de minister van Volksgezondheid dat betaald huisartsenonderzoek eigenlijk verboden zou moeten worden. Een verbod op wetenschappelijk onderzoek is echter niet eenvoudig. De minister beloofde te informeren bij het Centraal College ter Beoordeling van Geneesmiddelen welke mogelijkheden het heeft om een einde aan deze praktijken te maken, bijvoorbeeld door onderzoek waarvoor betaald is niet in de beoordeling van een nieuw geneesmiddel te betrekken. Het College zei hiertoe geen mogelijkheden te hebben.<sup>37</sup> Ook toetsing is volgens de minister bij postmarketingonderzoek niet verplicht, niet voor de huisartsen, noch voor de specialisten, als een dergelijk onderzoek niet valt onder de Wet op Medisch- wetenschappelijk onderzoek (WMO). Wel acht de minister het wenselijk postmarketingonderzoek, voor zover dat niet valt onder de WMO, op vrijwillige basis voor te leggen. De WMO is echter niet het enige instrument. Vermenging van onderzoek en marketing kan ook worden tegengaan door aanscherping van het Reclamebesluit.<sup>38</sup>

## Weesgeneesmiddelen

Commercieel minder interessante geneesmiddelen worden slechts moeizaam ontwikkeld, zoals de *orphan drugs* of ‘weesgeneesmiddelen’. Dit zijn middelen voor zeldzame ziekten. De industrie vindt dat de overheden extra voorzieningen moeten treffen voor ‘weesgeneesmiddelen’. De Europese Commissie heeft een actieprogramma voor zeldzame ziektes opgesteld. Het Europees Parlement en de Raad van Europa hebben op 16 december 1999 een Verordening inzake weesgeneesmiddelen aangenomen.<sup>39</sup> Door deze richtlijn vervallen de registratiekosten, is er een belastingaftrek voor *research and development*kosten en wordt tien jaar marktexclusiviteit verzekerd. In de Verenigde Staten is al in 1983 de Orphan Drug Act ingevoerd. Een geneesmiddel kan vanaf een bepaalde fase de *orphan drug designation* krijgen. Dan worden voor de producent een aantal voordelen van kracht, zoals het vervallen van registratiekosten, belastingaftrek voor onderzoeks- en ontwikkelingskosten en een zeven jaar durende markt-

<sup>37</sup> Nota naar aanleiding van nader verslag WOG, 21 juli 1999

<sup>38</sup> Kamervragen Kant inzake inspectie, september 1999

<sup>39</sup> EG, nummer 141/2000



exclusiviteit. In Beleggers Belangen wijst algemeen directeur Hersbach van Pharming de beleggers op de voordelen van de Orphan Drug Act: ‘Bij twee producten, lactoferrine en alpha-glucosidase voor de behandeling van de ziekte van Pompe, zitten wij in fase I van het formele klinische onderzoek. In fase II wordt het middel getest op patiënten en in fase III nog eens maar dan uitgebreider. Die laatste fase wordt door de *orphan drug designation* die we van de FDA hebben gekregen versneld, onder andere doordat er kleinere (steek)proeven gehouden hoeven te worden. Dat scheelt al gauw een paar jaar, wat heel veel is als je het hebt over een normale doorlooptijd van zeven à acht jaar. Een product is dus eerder op de markt.’

Deze overheidssteun inspireert de farmaceutische industrie opnieuw tot grote creativiteit. Het is opmerkelijk dat enkele weesgeneesmiddelen onvoorzien veel meer omzet behaalden tengevolge van een aanzienlijk grotere markt dan aanvankelijk voorzien was.<sup>40</sup> Het lijkt erop dat industrieën er steeds meer toe overgaan om alle mogelijke medicijnen te betitelen als ‘weesgeneesmiddelen’. De registratie daarvan is immers veel gemakkelijker: men hoeft geen *clinical trial* op te zetten (alleen farmacologische werkzaamheid aan te tonen) en er bestaat geen limiet op de prijs. Een middel wordt als ‘weesgeneesmiddel’ voor een bepaalde subgroep op de markt gezet, maar in de praktijk door middel van marketing veel breder gebruikt.

#### Tropische ziekten

Een ander voorbeeld van een commercieel ‘oninteressante’ markt is de Derde Wereld. De farmaceutische industrie investeert nauwelijks in medicijnen voor tropische ziekten, zoals malaria en tuberculose. Het gaat hier om een arme markt waar relatief weinig te verdienen valt. Een uitzondering vormt rivierblindheid. Deze ziekte bleek goed te behandelen met een diergeneesmiddel dat ontwikkeld was voor de markt in de VS en dat het bedrijf Merck beschikbaar heeft gesteld. Bewoners van de Sahel hadden het geluk dat ze leden aan een ziekte waar ook Amerikaanse honden last van hadden.<sup>41</sup>

Van de 1200 nieuwe medicijnen die tussen 1975 en 1997 zijn ontwikkeld, waren er maar elf bestemd voor tropische ziekten.<sup>42</sup> De WHO schat dat jaarlijks 56 miljard dollar wordt besteed aan onderzoek naar geneesmiddelen. Minder dan

<sup>40</sup> Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 31 maart 2000. Brief aan de Voorzitter van de Tweede Kamer (26800 XVI, nr 80)

<sup>41</sup> Publieksdebat, 16 december 1999. Jeffrey Sachs. De wetenschap mobiliseren: medicijnen voor ontwikkeling

<sup>42</sup> Publieksdebat, 16 december 1999. Ellen 't Hoen. Evenwicht tussen het belang van volksgezondheid en dat van de industrie

## Ongemakkelijke minnaars

tien procent daarvan is bestemd voor ziekten die meer dan negentig procent van de wereldbevolking treffen.<sup>43</sup>

De econoom Jeffrey Sachs stelt voor dat rijke landen en filantropische instellingen de handen ineenslaan en een fonds vormen dat farmaceutische bedrijven een afzetgarantie biedt voor nog te ontwikkelen vaccins: 'Dat wil zeggen dat het fonds bereid is op termijn een malaria- of aidsvaccin te kopen tegen een redelijke prijs, maar pas als de effectiviteit daarvan is komen vast te staan. En dat het bereid is dat vaccin in grote hoeveelheden in de ontwikkelingslanden te distribueren.' De financiering en coördinatie zou kunnen plaatsvinden via de Global Alliance for Vaccines and Immunisation. Dit is een fonds van publieke en non-profit instellingen. Deelnemers zijn onder andere de WHO, Wereldbank, Unicef, Rockefeller Foundation en Gates Foundation.<sup>44</sup> Minister Herfkens heeft laten weten dit een aantrekkelijk voorstel te vinden, waar serieus naar gekeken zou moeten worden.<sup>45</sup>

## *Gentechnologie*

Farmaciebedrijven besteden een fors deel van hun onderzoeksbudget aan biotechnologie. Research werd in eerste instantie gedaan door onderzoekers buiten de sector. Op het moment dat de resultaten veelbelovend leken en er veel geld nodig was voor de verdere ontwikkeling van medicijnen trad de farmacie op als financier en kocht zij onderzoekers uit. Inmiddels hebben ook 'durfkapitalisten' de biotechnologie ontdekt, waardoor voor ondernemende onderzoekers een alternatieve geldbron beschikbaar is gekomen. Een aantal van hen is medicijnen gaan produceren. Bedrijven als Amgen, Genentech en Biogen hebben inmiddels een aantal 'kaskrakers' op de markt gebracht. Bovendien hebben zij nog veel in de 'pijplijn'.<sup>46</sup> Veel gentechbedrijven zijn ontwikkeld in een race tegen de klok, om zoveel mogelijk patenten binnen te halen en zoveel mogelijk producten op de markt te brengen. Deze bedrijven lijken soms meer belangstelling te hebben voor patenten dan voor patiënten. Het risico is levensgroot dat economische belangen het

<sup>43</sup> Vrij Nederland, 22 april 2000. Eveline Herfkens. De tweedeling in de wereld geldt ook voor medicijnen

<sup>44</sup> Medisch Contact, 7 januari 2000. We moeten de vicieuze cirkel van ziekte en armoede doorbreken. Jeffrey Sachs over medicijnen voor de Derde Wereld; 55: 8-10

<sup>45</sup> Vrij Nederland, 22 april 2000. Eveline Herfkens. De tweedeling in de wereld geldt ook voor medicijnen

<sup>46</sup> Het Financieele Dagblad, 8 januari 2001. Biotech geeft speelveldfarmacie ander karakter

zullen winnen van gezondheidsaspecten, dierenwelzijn en veiligheid.<sup>47</sup>

‘Wie zal willen verdedigen dat de publieke zaak gediend is met een geneeskunde waarin researchlijnen worden bepaald door onderhandelingen tussen in patentrecht gespecialiseerde advocaten?’ zo vraagt ook Gerard de Vries, hoogleraar Wetenschapsfilosofie aan de UvA.<sup>48</sup> ‘In welk opzicht kan nog van ‘vrijheid van wetenschap’ worden gesproken als fundamenteel onderzoek steeds hechter wordt verweven met financiële belangen?’ Dat onderzoek naar het menselijk genoom behalve uit publieke gelden voor een belangrijk deel ook gefinancierd is met private middelen, zal volgens De Vries nadelige gevolgen hebben voor de gezondheidszorg en de onafhankelijkheid van het onderzoek: ‘Nieuw is dat fundamenteel onderzoek wordt gefinancierd door kapitaal dat is aangetrokken met een expliciet winstoogmerk. Middelen voor het onderzoek naar het menselijk genoom zijn via de beurs verworven. De financiers ervan zijn niet primair in kennis geïnteresseerd maar in rendement. Hun winstverwachtingen worden gevoed door de gedachte dat de verworven kennis belangrijke medische innovaties zal voortbrengen. (...) De farmaceutische industrie heeft in de afgelopen jaren op grote schaal patenten aangevraagd voor kennis over menselijke genen. Het gaat daarbij niet om patenten op het gen zelf – dat is een natuurlijk gegeven en als zodanig niet patenteerbaar – maar om de beschrijving van genen (of delen daarvan) in termen van hun functie en het potentieel gebruik van die informatie ten behoeve van geneesmiddelen en diagnostiek. Veel universiteiten hebben dat voorbeeld gevolgd. Zij willen niet de revenuen laten lopen die anderen zouden binnenhalen. The Guardian berichtte in november 2000 dat op dat moment 161.195 patenten waren toegekend of aangevraagd die betrekking hebben op menselijke genen of delen daarvan, waarvan 34.500 – 27 procent – in de direct daaraan voorafgaande maand.’<sup>49</sup>

Deze vercommercialisering heeft ingrijpende gevolgen op termijn voor het geneeskundeonderzoek. De Vries: ‘De weg die leidt tot nieuw onderzoek is opgekocht door financiers en aan die weg wordt nu tol

<sup>47</sup> Socialistische Partij, juni 2000. Genetische technologie. Een beknopt overzicht van de ontwikkelingen, mogelijkheden en moeilijkheden van genetische technologie en de conclusies die de Socialistische Partij daaraan verbindt

<sup>48</sup> Volkskrant, 22 februari 2001. Gerard de Vries. Medische wetenschap is steeds afhankelijker van commercie

<sup>49</sup> ibid

## Ongemakkelijke minnaars

geheven. Dat zal consequenties hebben voor de richting en voortgang van het onderzoek. Wie onderzoeksvragen wil formuleren zal niet alleen meer naar de beschikbare wetenschappelijke kennis moeten kijken, maar ook naar patent-posities. Er zal onderzoek afvallen. Niet omdat het wetenschappelijk oninteressant is of onuitvoerbaar wordt geacht, maar omdat het strijdig is met belangen die door patenten worden afgedekt.' De Vries waarschuwt voor het in zijn ogen kinderlijke geloof dat de financiers van risicokapitaal de belangen van de mensheid als geheel voorstaan: 'De situatie is niet denkbeeldig dat tegen de tijd dat we bij zinnen komen, de geneeskunde zich geconfronteerd ziet met een situatie die vergelijkbaar is met wat nu in de informatica-wereld bestaat. Overall Windows – niet omdat dat het beste product is, maar omdat de zaken nu eenmaal zo gelopen zijn. Een kwestie van marketing en financiering.'<sup>50</sup>

### De rol van de verzekeraars

Niet alleen het wetenschappelijk onderzoek, maar ook het gebruik van de geneeskunde raakt steeds meer verweven met financiële belangen. De risicogeorieerde geneeskunde zal steeds belangrijker worden. Het Genetic and Insurance Committee besliste eind 2000 dat Britse verzekeraars voor een beperkt aantal ziekten genetische tests van hun klanten kunnen eisen. De Nederlandse verzekeraars zullen dit voorbeeld volgen: 'Zo raakt de geneeskunde steeds meer verweven met de financiële wereld en ontstaat een nauwelijks meer te ontrafelen genetisch-medisch-financieel complex,' aldus professor de Vries: 'Aan de kant van de productie van kennis bepalen risico-kapitaal en patent-posities de richting van het onderzoek. Bij het gebruik van kennis in de zorg, gaan de belangen van de verzekeraars een steeds grotere rol spelen.'<sup>51</sup>

<sup>50</sup> Volkskrant, 22 februari 2001.  
Gerard de Vries. Medische wetenschap is steeds afhankelijker van commercie

<sup>51</sup> ibid

## 4. ...diens woord men spreekt

De onafhankelijkheid van het onderzoek wordt aangetast door hoge vergoedingen, het gedrag van sommige medische opinieleiders, het voortijdig stoppen en niet publiceren van onderzoek, het uitblijven van kritisch commentaar in vakbladen, juridische dreigementen en overtreding van regels in onderzoek met patiënten (het zogenaamde onzekerheidsprincipe). Er zijn grote verschillen in resultaten tussen gesponsord en niet-gesponsord onderzoek. Deze verschillen hangen samen met de commerciële belangen van de farmaceutische industrie.

### *Gesponsord en niet-gesponsord onderzoek*

#### Derde-generatiepil

Onderzoek rond de derde-generatiepil is een recent voorbeeld van onderzoek waarbij de onafhankelijkheid van onderzoekers in het geding is. Er is al geruime tijd een wetenschappelijk debat gaande over de vraag of de derde-generatiepil in vergelijking met de iets oudere tweede-generatiepil nu wel of niet als bijeffect een verhoogd risico van veneuze trombose heeft. Prof. Vandenbroucke gaf in een lezing voor de Gezondheidsraad in 1999 een overzicht van alle onderzoeksresultaten tot dan toe. Uit alle niet-gesponsorde onderzoeken bleek dat de derde-generatiepil zeker een tweevoudige verhoging geeft van het risico op

## Ongemakkelijke minnaars

veneuze trombose, bovenop het basisrisico dat elke pil al heeft. De gesponsorde auteurs concluderen daarentegen dat er niets aan de hand is: het relatieve risico is volgens hen voor beide soorten pil gelijk.<sup>52</sup>

Opmerkelijk is dat de resultaten tussen gesponsord en niet-gesponsord onderzoek soms ook verschillen terwijl uit hetzelfde gegevensmateriaal wordt geput. Zo vond Farmer in een heranalyse uit 1999 van gegevens uit Britse huisartspraktijken, die door Farmer waren aangekocht met subsidie van fabrikanten van de derde-generatiepil Organon, Wyeth en Schering, geen verhoogd risico. De oorspronkelijke analyse door Jick (in 1995) liet wel een duidelijk verhoogd risico voor de derde-generatiepil zien. De heranalyse werd in *British Medical Journal* door prof. Skegg sterk bekritiseerd. Waarschijnlijk lag het 'gunstige resultaat' aan de selectie van de praktijken (die al dan niet in het verleden hebben bewezen goede wetenschappelijke registratie te leveren), en de acceptatie van de diagnoses (waarin Jick veel scherper is).<sup>53</sup> Door dergelijke 'ruis' werd in het onderzoek geen verhoogd risico meer gevonden. In 2000 kwam Farmer met een soort herhaling van de heranalyse uit 1999 en hij vond opnieuw geen verhoogd risico. Het onderzoek werd ondanks de kritiek op de eerste heranalyse gepubliceerd in *British Medical Journal*. Later nam hoofdredacteur Smith alsnog afstand van de gehanteerde (statistische) analysemethode van de tweede heranalyse van Farmer en van de resultaten hiervan.<sup>54</sup>

Op 2 maart onthulde het VPRO-programma Argos een tot dan toe geheim gebleven gesponsord onderzoek, namelijk van Wyeth. In dit onderzoek werd een twee- tot meer dan driemaal verhoogd risico van veneuze trombose gevonden in vergelijking met de tweede-generatiepil. Deze Wyeth-studie is het eerste gesponsorde onderzoek dat de conclusies van de niet-gesponsorde onderzoeken bevestigt. De Leidse hoogleraar Rosendaal en hoofdredacteur Smith van *British Medical Journal* uitten in het programma scherpe kritiek op het feit dat Wyeth de studie onttrokken heeft aan het wetenschappelijk debat. Prof. Rosendaal noemt de door het bedrijf opgegeven reden dat het onderzoeks-

<sup>52</sup> J.P. Vandenbroucke, 30 september 1999. Gezondheidsraadlezing

<sup>53</sup> *British Medical Journal*, 22 juli 2000. D.Skegg. Third generation oral contraceptives. 321: 190-1

<sup>54</sup> *British Medical Journal*, 11 november 2000. Editorial footnote, 1172

...diens woord men spreekt

resultaat niets toevoegt aan het wetenschappelijk debat, niet legitiem en in strijd met elke vorm van beroepsethiek.<sup>55</sup>

Binnenkort komt de European Medicines Evaluation Agency (EMA), dat de toelating van geneesmiddelen op de Europese markt toetst, met een oordeel over de derde-generatiepil. Zij heeft de industrie gevraagd een onderzoek te laten uitvoeren naar de biochemische verschillen tussen de tweede- en derde-generatiepillen. Organon trad op als coördinerend sponsor bij dit onderzoek. Het onderzoek is afgerond, maar de resultaten blijven geheim. Opnieuw was het Argos dat het onderzoeksprotocol te pakken kreeg en dit voorlegde aan een aantal wetenschappers. Prof. Rosendaal concludeerde dat alle stromen van informatie en alle beslissingen via de sponsor verliepen: 'Dat betekent dat de sponsor overal als een spin in het web zit. Dat wijst niet op wetenschappelijke onafhankelijkheid.' Ook prof. Mike Greaves (British Journal of Hematology) vond het vreemd dat de onderzoeksgegevens via het bedrijf liepen. Hij stoorde zich ook aan het feit dat de studie niet is gepubliceerd voordat ze binnen EMA werd besproken: 'Deze studie vraagt zeker om een beoordeling door onafhankelijke vakmensen. Dat is een fundamentele voorwaarde. We hebben hier te maken met een studie die door de industrie gesponsord is en voor een deel door de industrie wordt uitgevoerd. En die studie wordt dan zonder enig weerwoord, geïnterpreteerd door de autoriteiten. Dat is niet erg transparant. Dat geeft reden tot zorg over de valide interpretatie van de resultaten. Als dit naar een medisch tijdschrift was gestuurd, dan hadden drie of meer onafhankelijke experts hier naar gekeken.'<sup>56</sup> Naar aanleiding van de onderzoeken rond de derde-generatiepil zijn meerdere malen Kamervragen gesteld over de onafhankelijkheid van medisch onderzoek.<sup>57</sup>

<sup>55</sup> Argos, 2 maart 2001

<sup>56</sup> Argos, 27 april 2001

<sup>57</sup> Kamervragen Kant inzake de derde-generatiepil 9 juni, 23 augustus, 21 november 2000 en 7 maart 2001

### Calciumblokkers

Een ander voorbeeld waarbij de innige relatie tussen onderzoekers en sponsors kennelijk de uitkomst van onderzoek bepaalde zijn de calciumblokkers. Prof. Rosendaal is betrokken geweest bij een onderzoek waaruit bleek dat bepaalde bloeddrukverlagende middelen, de zo-

## Ongemakkelijke minnaars

genaamde calcium-antagonisten, de kans op een hartinfarct verhoogden, terwijl ze bedoeld waren om deze te verlagen.<sup>58</sup> Door een Canadese groep is een enquête gehouden onder auteurs van artikelen over de relatie tussen het gebruik van calciumblokkers en de kans op een hartinfarct. Zij vroegen deze auteurs in een anonieme enquête aan te geven of men de laatste jaren geld voor onderzoek, congresbezoek of anderszins had ontvangen van farmaceutische industrieën en met name van producenten van calcium-antagonisten. Vervolgens zette men dit uit tegen de conclusies in de artikelen van die onderzoekers. Het bleek dat degenen die op een of andere wijze sponsoring hadden ontvangen, zelden iets negatiefs over deze middelen schreven. 96 procent van de auteurs van studies met positieve uitkomsten bleek een financiële relatie te hebben met een fabrikant van calciumblokkers. Van de studies met negatieve conclusies over deze middelen bleek slechts 37 procent van de auteurs betaald te worden door een fabrikant.<sup>59</sup>

Indien voor de industrie ongunstige resultaten gevonden worden door onafhankelijk onderzoekers, vertonen de reacties van de producenten een vast patroon. Prof. Rosendaal beschrijft dit patroon in zijn inaugurale reden. De eerste is ontkenning: als het nieuws van de bijwerking bekend wordt gemaakt verschijnt iemand van de firma in de media om dit te ontkennen. Deze vertegenwoordiger voert aan dat de bijwerking onbewezen is. Vervolgens zoekt men een geleerde die dat 'bevestigt'. Dan volgen een aantal relativeringen: in de trend van 'het zou ook kunnen dat'; 'er zitten veel meer kanten aan dit probleem'; 'er zijn ook andere problemen' en 'onderzoekers creëren paniek en dat is veel erger'. Als dit onvoldoende effect heeft onderneemt men hardere actie: er worden symposia georganiseerd met discussies tussen zorgvuldig geselecteerde panelleden; er worden supplementen bij tijdschriften geschreven door eveneens nauwkeurig geselecteerde auteurs en artsenbezoekers worden op grote schaal langs huisartsen gestuurd om te zeggen dat er niets aan de hand is. Als ook dit niet voldoende helpt wordt een tactiek van uitstel gehanteerd: er wordt vaak besloten dat er meer onderzoek moet worden gedaan naar de bijwerkingen en er wordt bedreigd met rechtszaken. Op deze wijze worden rookgordijnen op-

<sup>58</sup> Journal of the American Medical Association, 1995. B.M.Psaty et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. 274: 520-525

<sup>59</sup> New England Journal of Medicine, 1998. H.T. Stelfox et al. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. 338: 101-106



...diens woord men spreekt

getrokken waardoor alleen nog een handjevol specialisten in staat is het debat te volgen en zeker niet de voorschrijvend arts.<sup>60</sup>

## ***Vergoedingen***

De industrie betaalt vergoedingen voor het uitvoeren van onderzoek. Daarbij gaat het om honderden tot duizenden gulden per patiënt. Van dit geld worden veel goede dingen gefinancierd, zoals publicaties en promoties. Vergoedingen leiden er echter ook toe dat onderzoekers/specialisten soms te makkelijk medewerking geven aan onderzoek. De normen voor relevant onderzoek en wetenschappelijk gehalte worden dan te ruim geïnterpreteerd en patiënten worden te veel en te lang in onderzoek gehouden. Vergoedingen kunnen bovendien de neutraliteit van een onderzoek(er) aantasten.

Medisch ethische toetsingscommissies die onderzoek toetsen op criteria die in de Wet op Medisch-wetenschappelijk onderzoek zijn vastgelegd hebben geen of weinig zicht op deze vergoedingen. Veel commissies vragen er wel naar, maar er is geen informatieplicht. Zij hebben ook niet de indruk dat de opgegeven informatie altijd conform de waarheid is. De geldstromen zijn niet altijd goed controleerbaar.<sup>61</sup> Contracten met de farmaceutische industrie worden afgesloten door de directie van een ziekenhuis (Raad van Bestuur), een aparte BV, met de specialist zelf of één van de honderden stichtingen. Veel afdelingen vormen een stichting en gebruiken het geld bijvoorbeeld voor de aanschaf van apparatuur.

Ook minister Borst van VWS heeft geen totaalbeeld van de hoogte en frequentie van vergoedingen die artsen krijgen voor het meewerken aan klinisch geneesmiddelenonderzoek, zo blijkt uit haar antwoord op Kamervragen in 1998. Zij verwijst naar een nieuwe richtlijn over klinisch onderzoek die in Europees verband wordt voorbereid. Naar het zich laat aanzien zal deze richtlijn onder andere eisen dat de medisch ethische toetsingscommissies de vergoeding aan de onderzoekende

<sup>60</sup> F. Rosendaal, 18 december 1998. De waarheid ligt zelden in het midden, oratie

<sup>61</sup> Gesprekken met medisch ethische toetsingscommissies, najaar 1998

## Ongemakkelijke minnaars

arts betrekken in hun beoordeling. De achterliggende gedachte daarbij is dat de onderzoekende arts mogelijk zodanig wordt beïnvloed dat de kwaliteit van het onderzoek en de veiligheid van de patiënten in gevaar kan komen.<sup>62</sup> In 1999 pleitte de minister op Europees niveau voor meer transparante en derhalve beter toetsbare vergoedingen.<sup>63</sup> In antwoord op Kamervragen in 1999 deelde ze mee dat de Europese richtlijnen nog volop in bespreking zijn in de Europese raads werkgroep. In deze voorlopige tekst is de mate waarin onderzoek en proefpersoon worden beloofd voor deelname aan onderzoek als toetsingselement opgenomen.<sup>64</sup> Een nieuwe richtlijn wordt binnenkort vastgesteld.<sup>65</sup>

Dergelijke richtlijnen zullen niet voldoende zijn. De industrie heeft verschillende andere instrumenten om onderzoekers gunstig te stemmen. Prof. Rosendaal somde er begin dit jaar enkele op in het dagblad Trouw. Er worden forse honoraria betaald aan een geleerde die lezingen houdt over de vermeende verworvenheden van een geneesmiddel. Vaak krijgen hele onderzoeksafdelingen sponsorgeld voor internationaal congresbezoek, al gauw zo'n honderdduizend gulden. Soms wordt een compleet onderzoek betaald door een bedrijf, of anders 'overbetaald', zodat de afdeling ook nog andere onderzoekers kan aanstellen. In hetzelfde artikel bestempelt Van Gijn, hoofdredacteur van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, overbetalen als 'omkopen': 'Ook dat is onethisch. Het extra verdiende geld gaat in een onderzoeksfonds, want de meeste (onderzoekers) kopen er toch maar geen zeilboot van. Maar om die inkomsten te behouden moet je telkens aan nieuw onderzoek meedoen. Zo maak je je organisatie afhankelijk van die inkomstenbron.'<sup>66</sup>

Prof. Van Schayck, hoogleraar huisartsgeneeskunde en wetenschappelijk directeur van onderzoeksinstituut ExTra van de medische faculteit in Maastricht, vertelt in het eerdergenoemde Trouw-artikel hoe hij door de industrie 'flink te grazen' is genomen. Een farmaceutisch bedrijf sponsorde een onderzoek van hem naar astmamiddelen. Een uitkomst van dat onderzoek was dat die middelen bij bepaalde groepen patiënten de kwaal leken te verergeren. De resultaten zouden worden gepresenteerd op een wetenschappelijk congres en het bedrijf bood aan de poster te maken. Op het

<sup>62</sup> Kamervragen Kant inzake MSD-onderzoek, 12 oktober 1998

<sup>63</sup> Nota naar aanleiding van nader verslag WOG, 21 juli 1999

<sup>64</sup> Kamervragen Kant inzake inspectie, september 1999

<sup>65</sup> Europees Parlement, 22 november 2000. Aanbeveling voor tweede lezing inzake het voorstel voor een richtlijn van het Europees Parlement en de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik

<sup>66</sup> Trouw, 30 januari 2001. Medisch onderzoek gestuurd, met bijlage

...diens woord men spreekt

congres ontdekte hij dat het bedrijf had geknoeid met de tekst. De interpretatie van de onderzoeksgegevens werd net iets anders verwoord, waardoor het allemaal wat minder ernstig leek. De professor heeft de poster ter plekke verscheurd. Hetzelfde bedrijf zette hem later onder druk om niet meer over dat onderzoek te publiceren.<sup>67</sup>

## ***Medical opinion leaders***

*Medical opinion leaders*, ofwel mols, zijn de artsen die in hun vakgebied gelden als dé deskundigen. Zij zijn goud waard voor de farmaceutische industrie. In kleine specialismen zijn het er maar enkelen. Als een meerderheid van hen een industrie goedgezind is kan dat zeer veel geld opleveren. Binnen de neurologie zijn er vijf medische opinieleiders in de behandeling van migraine. Tot voor kort stonden ze alle vijf op de loonlijst van MSD, behalve een forse vergoeding voor lezingen op nascholingen ontvingen zij jaarlijks 20.000 gulden van MSD voor adviezen over marketing van een nieuw middel tegen migraine, stelt onderzoeksverslaggever Bouma in Trouw.<sup>68</sup> Deze praktijken kwamen aan het licht tijdens een zaak die de Inspectie voor de Volksgezondheid tegen MSD had aangespannen vanwege het fêteren van huisartsen op nascholingsbijeenkomsten. Een van de neurologen signaleerde tegenover de inspectie dat zijn rol dubieus is: ‘Toehoorders bij een lezing weten niet dat ik een contract heb met MSD. Ze zien mij als onafhankelijk: ik denk niet dat zij mij koppelen aan een bepaald bedrijf. Daarom is dit zo’n verraderlijke vorm van belangenverstrengeling, niemand vermoedt iets en toch staat de neuroloog op de loonlijst.’ Een tweede neuroloog: ‘De risico’s van belangenverstrengeling zijn er. Ik voel ook geregeld de zuigkracht van MSD om meer voor ze te doen dan ik al doe. Maar ik vind dat ik mijn positie als onafhankelijk deskundige voldoende in het oog houd. Wij laten ons heus niet omkopen door een pillendraaier uit Haarlem of Zeist.’ Beide neurologen zijn grote voorstanders van openheid over nevenfuncties.<sup>69</sup>

<sup>67</sup> Trouw, 30 januari 2001. Medisch onderzoek gestuurd, met bijlage

<sup>68</sup> Trouw, 9 februari 2001. Joop Bouma. De MOL is goud waard

<sup>69</sup> ibid

Prof. De Jonghe, hoogleraar klinische psychiatrie aan de UvA, opinie-leider op het gebied van angsten en depressies, spreekt al tien jaar op

## Ongemakkelijke minnaars

nascholingscursussen huisartsen toe. Hij is een pleitbezorger van een nieuwe en dure vorm van antidepressiva, de zogenaamde SSRI's, en noemt de oude en goedkope TCA's verouderd. Deze visie staat haaks op de standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) die de TCA's als eerste middel aanbeveelt. De Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV) eist dat cursussen voor huisartsen die NHG-standaard als leidraad nemen. Met financiële steun van de fabrikant van anti-depressiva Wyeth Lederle schreef De Jonghe populaire en goedverkopende boekjes over depressiviteit. Huisarts H. van der Linde, die tot voor kort voor de LHV nascholingscursussen inhoudelijk beoordeelde, heeft grote moeite met de relatie tussen De Jonghe en de industrie: 'Vijf jaar geleden organiseerde ik een kadertraining voor de coördinatoren van de LHV-nascholing. Wij wilden commerciële nascholingspakketten leren beoordelen op bruikbaar materiaal. Drie farmaceutische firma's stuurden mij totaal verschillende onderwijspakketten over depressie die tot mijn grote verbazing alledrie geschreven waren door De Jonghe en zijn collega Swinkels, universitair hoofddocent aan het AMC. De onderwijspakketten waren toegeschreven op de antidepressiva die deze drie farmaceutische firma's op de markt brengen.'<sup>70</sup>

### *De stopregel*

Veel bedrijven laten in hun onderzoekscontracten opnemen dat zij op elk moment en zonder opgaaf van reden een onderzoek naar een nieuw geneesmiddel (de *trial*) mogen stoppen. De officiële rechtvaardiging van deze 'stopregel' luidt dat het geld kan opraken. De praktijk laat zien dat industrieën *trials* stopzetten wanneer de resultaten commercieel nadelig kunnen zijn. In Lancet verschenen twee redactionele commentaren waarin uitgebreid wordt beschreven dat stopzetting ook gebeurt omwille van beurskoersen, waarbij dus alle pijn en moeite van de patiënten voor niets is geweest. Het betrof hier Bristol-Myers-Squib<sup>71</sup> en Hoechst-Marion-Roussel.<sup>72</sup> In British Medical Journal van maart 2001 wordt het stopzetten van een *trial* met fluvostatine (Novartis) beschreven. De auteurs beschrijven dat dit om marketingstrategi-

<sup>70</sup> Trouw, 9 februari 2001. Joop Bouma. De MOL is goud waard

<sup>71</sup> Lancet, 7 juni 1997. Good manners for the pharmaceutical industry, blz. 1635

<sup>72</sup> Lancet, 19 juli 1997. A curious stopping rule from Hoechst-Marion-Roussel, blz.155

...diens woord men spreekt

sche redenen gebeurde. Zij vinden dat de industrie hiermee het aangegane morele contract met patiënten schaadt en afbreuk doet aan de medische wetenschap.<sup>73</sup>

Ook in Nederland is dit verschijnsel bekend. Zo vertelt prof. Van Gijn in het dagblad Trouw over een onderzoek naar een medicijn om acute beroertes te behandelen: ‘Dat onderzoek werd halverwege stopgezet door de fabrikant omdat de resultaten tegenvielen.’ Emeritus prof. Van der Does noemt in hetzelfde artikel een onderzoek van MSD aan de universiteit van Rotterdam. ‘We hadden er speciaal een onderzoeksgroep voor gevormd,’ herinnert de toenmalige hoogleraar huisartsgeneeskunde zich. MSD brak het onderzoek echter voortijdig af, waarbij het openlijk toegaf dat onderzoek ‘niet meer nodig’ was omdat het medicijn al zo goed verkocht.’<sup>74</sup>

### ***Publicatie-bias***

De farmaceutische industrie voorkomt soms ook dat haar onwelgevalig onderzoek wordt gepubliceerd. Een voorbeeld hiervan is het eerdergenoemde niet gepubliceerde onderzoek van Wyeth over de derdegeneratiepil. Niet publiceren van ongewenste studieresultaten kan een van de oorzaken zijn van de verschillen in onderzoeksresultaten tussen gesponsorde en niet-gesponsorde onderzoeken.

In dit Wyeth-onderzoek bleken minstens twee van de drie met naam genoemde onderzoekers de eindversie van het onderzoeksverslag nooit onder ogen te hebben gehad en zich daarom ook niet verantwoordelijk te voelen voor de conclusies. Adjunct-hoofdredacteur Smith van British Medical Journal zegt verbaasd te zijn over deze gang van zaken. Deze mensen worden genoemd als onderzoekers, maar blijken dit niet te zijn.<sup>75</sup>

Een ander instrument van een bedrijf om gunstige onderzoeksresultaten te verspreiden is door onderzoek meermalen te publiceren. In 1999 publiceerde Journal of the American Medical Association (JAMA) een

<sup>73</sup> British Medical Journal, 10 maart 2001. Lievre et al. Premature discontinuation of clinical trial for reasons not related tot efficacy, safety, or feasibility

<sup>74</sup> Trouw, 30 januari 2001. Medisch onderzoek gestuurd, met bijlage

<sup>75</sup> Argos, 2 maart 2001

## Ongemakkelijke minnaars

kritisch stuk over een reeks publicaties uit *clinical trials*, gesponsord door de firma Pfizer. Een aantal onderzoekers die een meta-analyse wilden uitvoeren over het effect van een anti-schimmelmedicatie kregen de indruk dat resultaten verschillende malen waren gepubliceerd, telkens door verschillende auteurs. Dat wekt dan de indruk van ‘heel veel positief onderzoek’. Verder onderzoek bevestigde dat er sprake was van herhaalde publicatie, telkens gesponsord door Pfizer.<sup>76</sup> In de bijbehorende *editorial* in hetzelfde nummer van JAMA beschrijft redacteur Rennie dat hier slechts sprake kan zijn geweest van opzet.<sup>77</sup>

## Kwaliteit vakbladen

Het is van groot belang dat medische vakbladen hun onafhankelijkheid bewaren. Artsen die deze bladen raadplegen rekenen op objectiviteit. Een vakblad als The New England Journal of Medicine (NEJM) laat elk artikel van tevoren beoordelen door een panel van deskundigen die opgave moeten doen van eventuele commerciële belangen. Vervolgens vraagt de redactie andere deskundigen om een commentaar, dat natuurlijk onafhankelijk moet zijn. De redactie heeft echter recent laten weten de onafhankelijkheid van de becommentariërende artsen niet langer te kunnen garanderen. Artsen die goed thuis zijn in een bepaald onderzoeksveld en toch geen commerciële bindingen hebben blijken nauwelijks nog te vinden.<sup>78</sup>

Uit een onderzoek dat Sheldon Krimpsky van Tufts University in 1992 deed naar veertien biomedische tijdschriften bleek dat 15 procent van de auteurs een duidelijk financieel belang bij hun publicatie had. In 1996 was dat aandeel gegroeid tot een derde.<sup>79</sup> In Britse en Amerikaanse tijdschriften moeten de schrijvers van wetenschappelijke artikelen opgeven of ze commerciële belangen hebben. Ivan Wolffers maakte in het Algemeen Dagblad het belang hiervan duidelijk met onder andere het volgende voorbeeld. In de British Medical Journal van 29 april verscheen een Rotterdamse studie naar de effectiviteit van Viagra, een product van Pfizer. Aan het einde van het artikel kun je

<sup>76</sup> Journal of the American Medical Association, 10 november 1999. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis, blz. 1752

<sup>77</sup> Journal of the American Medical Association, 10 november 1999. Fair conduct and fair reporting of clinical trials

<sup>78</sup> Algemeen Dagblad, 14 april 2001.

<sup>79</sup> HP/De Tijd, 9 juni 2000. Peter Bugel. De volle ruif van de farmaceutische industrie

...diens woord men spreekt

lezen: 'Het onderzoek werd gesteund door een onbeperkte bijdrage van Pfizer BV in Nederland. Alle auteurs hebben vergoedingen ontvangen van Pfizer voor het bijwonen van symposia of honoraria voor consultancy en lezingen, of beide.' Bij die vergoedingen moet je volgens Wolffers denken aan bedragen in de orde van twee- tot tienduizend gulden. Dezelfde week verscheen in de Telegraaf een interview met Van Busschbach, één van de onderzoekers: 'Met Viagra gaat de kwaliteit van het leven met tien procent omhoog, zo hebben we becijferd. Dus zou het voor iedereen in het ziekenfonds moeten zitten.' Het onderzoek werd vooral gebruikt om het nut van Viagra duidelijk te maken en te lobbyen voor opname in het ziekenfonds, concludeert Wolffers.<sup>80</sup>

Ook toezichhoudende instanties zijn niet altijd integer, zo blijkt uit een zeer recent artikel uit Lancet van Richard Horton. Volgens hem verworden de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) en in het bijzonder het Center for Drug Evaluation and Research (CDER) tot dienaren van de industrie. Het artikel gaat over het middel Lotronex (GlaxoSmithKline), dat door de fabrikant werd teruggetrokken nadat tientallen mensen ernstige complicaties kregen en vijf mensen overleden waren. Volgens Horton was al maanden eerder duidelijk dat er mensen met ernstige complicaties waren en had het middel eerder teruggetrokken moeten worden. Volgens Horton wordt dit in de hand gewerkt door financiële afhankelijkheid van het FDA, aangezien de industrie betaalt voor snellere beoordeling.<sup>81</sup>

### ***Juridische stappen en dreigementen***

De farmaceutische industrie grijpt, indien de beschreven methoden niet voldoende opleveren, ook naar juridische middelen om haar belangen veilig te stellen. Bijvoorbeeld toen Engeland maatregelen nam nadat uit onderzoeken was gebleken dat de derde-generatiepil de kans op trombose verdubbelde ten opzichte van de tweede-generatiepil. Organon voerde en won procedures hierover in zowel Engeland als

<sup>80</sup> Algemeen Dagblad, 14 april 2001. Ivan Wolffers. Dokter te koop

<sup>81</sup> Lancet, 17 mei 2001. Lotronex and the FDA: a fatal erosion of integrity. 357: 9268

## Ongemakkelijke minnaars

Duitsland. Dergelijke procedures kunnen ertoe leiden dat overheden minder kritisch worden in de beoordeling van nieuwe medicijnen. Een ander voorbeeld is de rel rond aidsvaccin-onderzoeker James Kahn, die recentelijk een onderzoek publiceerde waarin hij conclusies trok die zijn opdrachtgever – een Californisch biotechnologiebedrijf – niet zinde. Het bedrijf dreigt Kahn nu met een proces en eist miljoenen dollars schadevergoeding.

Soms slagen bedrijven erin publicatie tegen de wil van de onderzoekers te voorkomen. Onderzoekers die een hormoonpreparaat van Boots onderzochten en betaald werden door deze firma, vonden zulke ongunstige resultaten dat Boots wilde afzien van publicatie. Toen de onderzoekers toch wilden doorzetten, reageerde Boots met een tegenaanval. Boots meldde de werkgever van de onderzoekers, de universiteit van Californië, dat het onderzoek ver beneden de maat was en wees de onderzoekers erop dat in het contract een toestemmingsplicht van de sponsor was opgenomen. De onderzoekers trokken zich twee weken voor de publicatie terug. Daarop volgde een juridisch conflict dat zich zeven jaar voortsleepte. Universiteiten zijn helemaal niet toegerust op dergelijke juridische procedures. De meeste onderzoekers zullen zich wel drie keer bedenken om stopzetting van publicatie door de sponsor aan te vechten, meent Ivan Wolffers.<sup>82</sup>

British Medical Journal deed in 2000 uitgebreid verslag van een incident tussen de hoogste baas van de firma Glaxo-Wellcome en de Britse overheid. Het anti-griep-product van Glaxo-Wellcome werd niet betaald door de Britse overheid. Daarop dreigde de directeur van Glaxo-Wellcome dat deze Britse firma het 'land zou verlaten' en dat dit veel banen zou kosten. Een belangrijk punt van onenigheid tussen Glaxo-Wellcome en de Britse overheid was de indicatie: risicopatiënten. De overheid meende dat de werkzaamheid van het antigriepmiddel vrij beperkt was (een kwart ziektedagen minder) en uitsluitend bewezen was bij voorheen gezonde mensen en niet bij risicopatiënten, zoals CARA patiënten. Glaxo bestreed dit en stelde dat een bredere werking wel was aangetoond. Enkele weken later bleek dat het product een nevenwerking had bij CARA patiënten: het wordt namelijk via een inhaler toegediend en CARA patiënten kunnen dit niet verdragen.<sup>83</sup>

<sup>82</sup> Algemeen Dagblad, 14 april 2001. Ivan Wolffers. Dokter te koop

<sup>83</sup> <http://www.bmj.com/cgi/content/full/319/7215/942/a> en [319/7216/1024](http://www.bmj.com/cgi/content/full/319/7216/1024) en [320/7231/334/b](http://www.bmj.com/cgi/content/full/320/7231/334/b)



## ***Onzekerheidsprincipe***

In een artikel in Lancet van augustus 2000 concluderen onderzoekers dat in gesponsorde onderzoeken veelvuldig het zogenaamde onzekerheidsprincipe wordt geschonden. Dit principe is van belang om mogelijke gevaren voor ernstig zieke patiënten in onderzoek te beperken. Het stuk in Lancet betreft een onderzoek waaruit blijkt dat *randomised clinical trials* naar de behandeling van multiple myeloma die gesponsord worden door de farmaceutische industrie vaker een positief resultaat laten zien. Onderzoek naar de behandeling van multiple myeloma betaald uit publieke middelen laat vaker een evenwicht zien tussen positief en negatief.<sup>84</sup> Het basisprincipe van een *randomised controlled trial* (een medisch experiment, meestal naar de werkzaamheid van geneesmiddelen) is dat de patiënten door loting in twee groepen worden verdeeld: de ene groep krijgt het nieuwe, uit te testen product, de andere is de controlegroep (en krijgt een oud product of een placebo). Dit druist eigenlijk in tegen alle medische en menselijke gevoel: niet inzicht en kennis bepalen wie wat krijgt, maar het domme toeval. Om te mogen 'loten' met mensen die ernstig ziek zijn is een ethische basisvoorwaarde vastgesteld: je moet 'echt niet weten' of het nieuwe middel een voordeel heeft. Dit is het onzekerheids- of *equipoise* principe. Als er werkelijk sprake is van onzekerheid kan het resultaat van een *trial* zowel de ene als de andere kant opgaan. Achteraf bezien moet over een groot aantal *randomised trials* over alle mogelijke nieuwe producten gemiddeld 50 procent uitvallen in het voordeel van de nieuw producten en 50 procent niet.

De auteurs in Lancet toonden op basis van onderzoeken in de haematologie aan dat de 50-50 verwachting inderdaad teruggevonden wordt in onderzoek dat betaald is uit publieke middelen. Daar was men aan het begin van het onderzoek dus 'echt onzeker' over de effecten. In industrie gesponsord onderzoek was de verhouding echter 75-25: daar was men niet echt onzeker en heeft men aan het begin van het onderzoek het ethische onzekerheidsprincipe geschonden. Gesponsord onderzoek gebeurt klaarblijkelijk op zodanige wijze dat het nieuwe

<sup>84</sup> Lancet, 19 augustus 2000.  
B. Djulbegovic et al. Uncertainty principle and industry-sponsored research. 356: 635-38

## Ongemakkelijke minnaars

product zal ‘winnen’. Dit betekent ook dat de controlegroep minder goed behandeld wordt en dus zal ‘verliezen’.

Hoe slaagt men er bij industrie-gesponsord onderzoek in vaker effecten van nieuwe medicijnen te vinden? De auteurs onderscheiden verschillende wegen. Een eerste weg is door een *randomised trial* uit te voeren over een product waarvan men uit vooronderzoek al weet dat het goed werkt. De *randomised trial* heeft dan uitsluitend publicitaire waarde. Patiënten in de controlegroep krijgen op commerciële gronden een minder goede behandeling. Een tweede – vaak bewandelde – weg is door de controlegroep een behandeling te geven die zeker minder goed werkt, bijvoorbeeld door aan de controlegroep een medicatie van de concurrent te geven in een te lage dosering. In de helft van alle gesponsorde onderzoek naar de werking van NSAIDs was het vergelijkingsproduct in een te lage dosering gegeven.<sup>85</sup> Patiënten in de vergelijkingsgroep kregen bewust te weinig medicatie. Een derde weg is een vergelijking met een placebo. Vaak gaat het dan om een aandoening die echt behandeld moet worden en waarvoor al goede producten bestaan. Wederom zijn de patiënten in de placebo-controlegroep in het nadeel. De auteurs tonen in het artikel aan dat dit gebruik van placebo veel minder gebeurt in onderzoek dat gesponsord is uit publieke middelen. Een vierde weg is patiëntselectie of selectie van onderzoek: door (gedeelten) van onderzoek achter te houden. In vrijwel alle contracten die de industrie maakt met onderzoekers staat een clause dat de industrie het onderzoek mag stopzetten ‘zonder opgaaf van redenen’ (de al eerder genoemde stopregel).

Op Kamervragen naar aanleiding van bovenbeschreven artikel uit Lancet antwoordde de minister dat uit dit specifieke onderzoek geen algemene conclusies kunnen worden getrokken over de betrouwbaarheid van door de industrie gesponsorde onderzoeken. Wel zou ze het zeer verontrustend vinden indien bij herhaling van soortgelijk onderzoek opnieuw de suggestie naar voren zou komen dat door de industrie gesponsord onderzoek niet objectief is.<sup>86</sup> Ook na nieuwe voorbeelden, naar voren gebracht in Kamervragen, meent de minister echter dat

<sup>85</sup> New England Journal of Medicine, 18 mei 2000. Bodemheimer. Uneasy Alliance. 342: 1539-44

...Diens woord men spreekt

ingrijpen niet nodig is. Ze wijst op de bestaande mechanismen om kwaliteit en onafhankelijkheid van medisch onderzoek te waarborgen. Onderzoek in het kader van registratie wordt beoordeeld door de bevoegde registratieautoriteiten en op hun verzoek gecontroleerd door de toezichthoudende instantie (de Inspectie voor de Volksgezondheid).<sup>87</sup>

<sup>86</sup> Kamervragen Kant inzake de derde-generatiepil, 23 augustus 2000

<sup>87</sup> Kamervragen Kant inzake de derde-generatiepil, 21 november 2000

## Ongemakkelijke minnaars

## 5. Conclusies en beschouwing

De onafhankelijkheid van medisch onderzoekers is van groot belang voor de academische vrijheid en specifiek bij geneesmiddelenonderzoek voor een objectieve beoordeling van medische (bij)effecten van een geneesmiddel, het bewaken van de belangen en de veiligheid van de patiënten en het doelmatig gebruik van collectieve middelen.

Zowel de farmaceutische industrie als de medische wetenschap willen innovatie. De vele voorbeelden in dit rapport laten echter zien dat het een illusie is te denken dat zij ook altijd gelijke belangen hebben. Het *Leitmotiv* voor farmaceutische bedrijven is de vergroting van het eigen marktaandeel. Dit loopt niet altijd parallel met het belang van de zorg in het algemeen en van de patiënten in het bijzonder, en kan hier zelfs strijdig mee zijn. Het geneesmiddelenonderzoek moet daarom transparanter worden en meer afstand nemen van de industrie. Deze onafhankelijkheid is van belang voor:

1. een objectieve beoordeling van de medische effecten en bijeffecten van een geneesmiddel;
2. de veiligheid van de patiënt(en);
3. de beoordeling van de inzet van collectieve zorgmiddelen;
4. de garantie dat ook noodzakelijk onderzoek wordt gedaan dat commercieel niet interessant is.

## Ongemakkelijke minnaars

Medisch wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe medicaties vindt momenteel vooral plaats voor grote en rijke markten. Arme markten (ontwikkelingslanden) en kleine markten (zeldzame ziekten) zijn commercieel niet interessant genoeg. Bovendien gaat het hierbij voor een groot deel om zogenaamde *me-too*-middelen. Men zoekt naar een kleine variatie op een bestaand product, dat genoeg afwijkt om een nieuw patent te kunnen verwerven. Klinische onderzoeken zijn vaak meer gericht op het aantonen van kleine voordelen die dienst kunnen doen in reclamecampagnes dan op het vinden van medisch belangrijke resultaten.

Een nieuwe ontwikkeling is dat niet alleen toegepast maar ook fundamenteel wetenschappelijk onderzoek door de farmaceutische industrie wordt gefinancierd, waardoor ook de onafhankelijkheid van het fundamentele onderzoek onder druk komt te staan. Dit speelt vooral in de biotechnologie, waar zich inmiddels een race om patenten voordoet voor kennis over menselijke genen met het oog op potentieel gebruik ten behoeve van geneesmiddelen. Bij onderzoeksvragen spelen niet alleen wetenschappelijke kennis, maar ook patentposities een belangrijke rol. Dit betekent dat aan onderzoek soms niet begonnen wordt, niet omdat het wetenschappelijk oninteressant of onuitvoerbaar wordt geacht, maar omdat het strijdig is met de patentbelangen.

Niet alleen de richting, maar ook de uitkomsten van onderzoeken dreigen in een aantal gevallen te worden gestuurd door de farmaceutische industrie. Duidelijke voorbeelden zijn de relaties die voor een aantal geneesmiddelen zijn gevonden tussen de uitkomst van onderzoek naar bijwerkingen en wel of geen sponsoring. Zelfs wanneer wordt geput uit hetzelfde onderzoeksmateriaal leidt dit soms tot verschillende uitkomsten, zo toonden de onderzoeken van Farmer. De geloofwaardigheid van de pharmaco-epidemiologie en zelfs van de epidemiologie wordt op het spel gezet wanneer heranalyses die gesponsord worden door de industrie een antwoord opleveren dat financieel voordelig is voor de industrie.

In een artikel in Lancet van augustus 2000 werd het achterliggende mechanisme zichtbaar: in gesponsorde onderzoeken wordt vaker het onzekerheidsprincipe geschonden. De conclusie van de auteurs is vernietigend: patiënten in de controlegroep worden met opzet slechter behandeld om de illusie te versterken dat het nieuwe product effectiever is. Deze situatie werpt niet alleen een smet op het industrie gesponsorde onderzoek, maar op alle innovatieve geneesmiddelenonderzoek dat in samenwerking met de industrie gebeurt. Zij is een aantasting van de geloofwaardigheid van de moderne geneeskunde. Het betreft hier immers geen *seeding trial*, het pseudo-onderzoek waarin men artsen wat geld of reizen toestopt om het nieuwe middel voor te schrijven. Het gaat om ‘serieuze’ *trials* die worden gepubliceerd in vaktijdschriften. Artsen die vaak samenwerken met de industrie moeten dringend orde op zaken stellen. Dit geldt met name voor de invloedrijke opinion leaders. Een belangrijke rol is hiervoor weggelegd voor de medisch ethische toetsingscommissies, die erop moeten toezien dat het onzekerheidsprincipe niet geschonden wordt.

Tegelijk moeten meer buffers worden ingebouwd tussen arts-onderzoekers en industrie. Door directe financiële banden met de industrie, zo tonen de in dit rapport genoemde voorbeelden, lopen onderzoekers het risico zodanig te worden beïnvloed dat de kwaliteit van het onderzoek en de veiligheid van de patiënten gevaar loopt. Behalve vergoedingen voor onderzoek kunnen de banden ook bestaan uit honoraria voor lezingen ten behoeve van geneesmiddelen. Deze banden zijn soms ondoorzichtig en worden ook niet getoetst door de medisch ethisch toetsingscommissies. Met name *medical opinion leaders* blijken goud waard voor de farmaceutische industrie. Soms maken deze deel uit van raden van advies voor marketing van een nieuw medicijn, uiteraard tegen forse vergoedingen. Instruerend is het genoemde voorbeeld van de Amsterdamse psychiater die boekjes schrijft betaald door de industrie waarin zeer dure antidepressiva worden gepromoot. Dergelijke nauwe commerciële banden zijn ongewenst, omdat ze een onafhankelijk wetenschappelijk oordeel in de weg kunnen staan. Op

## Ongemakkelijke minnaars

z'n minst zal over dergelijke financiële banden volledige openheid moeten komen.

Ook het stopzetten van onderzoek door de industrie als de resultaten commercieel niet interessant zijn moet worden voorkomen. Een dergelijke 'stopregel' wordt vaak in het contract bedongen, omdat het onderzoek anders naar elders dreigt te gaan. De industrie probeert onderzoek soms ook te onttrekken aan het wetenschappelijk debat door ongewenste onderzoeksresultaten niet te publiceren. Het komt voor dat onderzoek uitsluitend aan registratieautoriteiten ter beschikking wordt gesteld en niet openbaar wordt gemaakt. Een studie moet beoordeeld kunnen worden door onafhankelijke vakmensen en mag niet zonder enig weerwoord ter beoordeling van de autoriteiten komen. Dit is des te gevaarlijker als het gaat om gesponsord onderzoek. In de VS heeft de consumentengroep Public Citizen dergelijke praktijken aangekaart en bewerkstelligd dat alle informatie waarop beslissingen gebaseerd worden 24 uur van tevoren op Internet wordt gepubliceerd.

In Nederland zien de medisch ethische toetsingscommissies in het kader van de Wet op Medisch-wetenschappelijk Onderzoek toe op de uitvoering van onderzoek. Daarnaast zijn er Europese richtlijnen voor *good clinical practice*. Hierin staan de voorwaarden waaraan klinisch onderzoek moet voldoen: er moet een ethische commissie zijn; de deelnemende patiënt moet goed geïnformeerd zijn en het onderzoek moet gemonitord worden. Maar andere belangrijke zaken worden echter niet genoemd: hoeveel de onderzoeker betaald krijgt; wie over het protocol beslist en dat de onderzoeksresultaten voor iedereen toegankelijk moeten zijn. Volgens professor Van Gijn, komt dat omdat de farmaceutische industrie de grootste hand heeft gehad heeft in deze richtlijnen. De Europese overheden hebben zich naar zijn overtuiging zand in de ogen laten strooien door de farmaceutische bedrijven.<sup>88</sup>

Prof. Van Schayck vindt dat er gedragsregels moeten komen om de rechten en plichten van sponsors vast te leggen. De code voor *good*

<sup>88</sup> Trouw, 30 januari 2001. Medisch onderzoek gestuurd, met bijlage



*clinical support* moet worden uitgebreid tot een soort modelcontract voor fatsoenlijk onderzoek. Daarin zal bijvoorbeeld een verbod moeten worden opgenomen op het voortijdig afbreken van onderzoeken en op het verhinderen van publicatie van uitkomsten.<sup>89</sup> In Europees verband wordt op termijn een nieuwe richtlijn over klinisch geneesmiddelenonderzoek vastgesteld. Nederland kan voor die tijd alvast de bestaande regels voor de bescherming van wetenschappelijk onderzoek aanscherpen. Behalve de genoemde publicatie-*bias* en de stopregel zal men vóór de uitvoering van een gesponsorde *randomised control trial* in ieder geval ook moeten kijken of aan het onzekerheidsprincipe is voldaan.

Ondanks de vele voorbeelden waaruit blijkt dat de afhankelijkheid van medisch onderzoek in gevaar is vindt de minister van Volksgezondheid ingrijpen tot nog toe niet nodig. Ze wijst op de bestaande mechanismen om kwaliteit en onafhankelijkheid van medisch onderzoek te waarborgen, zoals de beoordeling van onderzoek in het kader van registratie door de bevoegde registratieautoriteiten en door de toezichthoudende instantie, de Inspectie voor de Volksgezondheid. Ook toezichthoudende instanties blijken niet altijd integer te zijn, blijkt uit het voorbeeld uit *Lancet* van 21 mei 2001.

De minister wijst er ook op dat onderzoek dat in wetenschappelijke tijdschriften wordt gepubliceerd bovendien een wetenschappelijke toetsing door de beroepsgroep ondergaat. Maar ook dit mechanisme kan haperen. Zo is bijvoorbeeld een groot probleem dat niet alle onderzoek wordt gepubliceerd. Alle onderzoek dat aangeboden wordt voor registratie moet daarom vooraf ter beschikking komen voor het wetenschappelijk debat. Ook is financiële transparantie noodzakelijk en moeten auteurs in wetenschappelijke tijdschriften opgeven welke commerciële belangen zij hebben. Funest voor het wetenschappelijk debat is dat het steeds moeilijker wordt om onafhankelijke artsen te vinden om onderzoek te becommentariëren. Artsen die goed thuis zijn in een bepaald onderzoeksveld en geen commerciële bindingen hebben blijken nauwelijks nog te vinden.

<sup>89</sup> Trouw, 30 januari 2001. Medisch onderzoek gestuurd, met bijlage

## Ongemakkelijke minnaars

Professor Weatherall wees er in Lancet van 6 mei 2000 terecht op dat academici en industrie steeds ongemakkelijker minnaars zijn. De toenemende druk op universiteiten om het bed te delen met de industrie heeft niet altijd een goede nachtrust voor elk van de partners tot gevolg, zo luidt zijn commentaar. Waarom laten de medische onderzoekers zich zo gemakkelijk verleiden? Dat heeft onmiskenbaar te maken met de terugtrekkende overheid. Doordat overheidsfinanciering van het medisch wetenschappelijk onderzoek achterblijft raken onderzoekers steeds meer verstrikt in de fuik van de industrie. Het is de vraag of contractonderzoek dat wordt gefinancierd door de farmaceutische industrie te rijmen valt met wetenschappelijke onafhankelijkheid. Onafhankelijkheid betekent dat de onderzoeker zelf zijn probleemstelling bepaalt en er geen tijdslimiet is voor een onderzoek. Contractonderzoek betekent een vaste, van buitenaf gegeven probleemstelling en een vaste (korte) tijdslimiet. En als het even kan financieel voordelige conclusies.

De verleiding voor de contractonderzoeker om naar een bepaalde conclusie toe te schrijven zal zeker ook aanwezig zijn. In geval van een voor de opdrachtgever onaangename conclusie zal een vervolgoopdrachten mogelijk uitblijven. Bovendien is er nog een menselijk aspect. ‘Artsen die deelnemen aan een onderzoek zijn geneigd hun opdrachtgevers naar de mond te praten,’ zo meent cardioloog Six: ‘Dat ligt nu eenmaal in het karakter van de mens. Er ontstaan vaak vriendschappelijke banden tussen onderzoekers en industrie. Zo’n bedrijf organiseert commerciële symposia over de hele wereld en nodigt een onderzoeker uit om een praatje te houden over een bepaald geneesmiddel. Hoe vaker je erover praat, hoe meer je er zelf in gaat geloven. Totale onafhankelijkheid is een illusie.’<sup>90</sup>

<sup>90</sup> Intermediair, 29 november 1996.  
De schnabbelende universiteit.

## 6. Aanbevelingen

### 1 Meer financiering via de eerste geldstroom

Om te voorkomen dat de farmaceutische industrie te zeer vragen en uitkomsten van onderzoek dicteert moeten universiteiten voldoende middelen krijgen. Zij dienen hun eigen agenda van nieuwsgierigheids-gedreven onderzoek te kunnen volgen. Er moet voldoende financiering zijn voor basaal wetenschappelijk onderzoek, ook op het gebied van geneesmiddelen, genetica en biotechnologie.

### 2 Nationaal Fonds Geneesmiddelenonderzoek

Het zou goed zijn als er een buffer wordt geschapen tussen financiering en onderzoek.

Dit zou kunnen door middel van een neutraal coördinerend fonds waarbij overheid en wetenschappers meer greep krijgen op het stellen van prioriteiten voor alle geneesmiddelenonderzoek. De farmaceutische industrie betaalt aan dit fonds voor door haar gewenst patiënt-onderzoek. Dit fonds verdeelt het onderzoeksgeld over universiteiten en ziekenhuizen en bepaalt of het om relevant onderzoek gaat dat niet in strijd is met de wetenschappelijke prioriteiten.

### 3 Geen betalingen voor voorschrijven geneesmiddel aan artsen

Een arts mag geen betaling ontvangen die gekoppeld is aan het voorschrijven van een geneesmiddel aan een patiënt, noch in het kader van een onderzoek noch los daarvan. Hiermee kan een rem worden gezet op de zogenaamde *seeding trials*, waarbij het doel is via een pseudo-

## Ongemakkelijke minnaars

onderzoek een geneesmiddel ‘in de pen’ van de arts te krijgen. Een dergelijke methode moet worden gezien als marketingtechniek. In het Reclamebesluit Geneesmiddelen kan derhalve worden opgenomen dat dit niet is toegestaan.

### **4 Opheffen patentrecht indien een patent in strijd is met het algemeen (volksgezondheids)belang**

Er moet een discussie komen in welke situaties het patentrecht ondergeschikt gemaakt moet worden aan het algemene belang, zowel met betrekking tot de wetenschappelijke vooruitgang als volksgezondheidsbelangen. Bijvoorbeeld de patenten van farmaceuten en andere commerciële financiers op beschrijving van genen in termen van hun functie en het gebruik van die informatie ten behoeve van geneesmiddelen en diagnostiek. Dat andere onderzoekers moeten gaan betalen, zowel voor deze wetenschap als voor de patiënten belangrijke kennis, is onacceptabel. Discussie moet ook plaatsvinden over de vraag of het wel terecht is dat farmaceutische bedrijven een marktmonopolie krijgen voor nieuwe geneesmiddelen waarvan de eerste fasen van onderzoek zijn uitgevoerd door publieke onderzoeksinstituten en met geld van de overheid. Ook in strijd met het algemeen belang is, dat middelen waarvan een patent verlopen is, in een marginaal andere vorm op de markt gebracht worden om ze opnieuw patenteerbaar te maken. Dit jaagt de kosten van geneesmiddelen onnodig op. Het patentrecht is op dit punt te ruimhartig.

### **5 Geen verplichtende werking patentwetgeving**

Ontwikkelingslanden moeten zelf kunnen kiezen of zij een patentwetgeving willen invoeren. Dat betekent dat de verplichtende werking van het TRIPs-verdrag van de WTO voor ontwikkelingslanden geschrapt moet worden.

### **6 Geneesmiddelenfonds voor ontwikkelingslanden**

De Wereldbank en het IMF zouden een deel van hun middelen moeten inzetten voor het (publiek) ontwikkelen van medicijnen en medische begeleiding voor ontwikkelingslanden. Van de farmaceutische indus-

trie kan een bijdrage worden gevraagd, bijvoorbeeld door 5 procent van de opbrengst van nieuwe geneesmiddelen voor de rijke markt in een fonds te storten voor de ontwikkeling van geneesmiddelen en vaccins voor arme markten.

### **7 Onafhankelijke medisch ethische toetsingscommissies en uitbreiding criteria**

Alle patiëntenonderzoek, inclusief alle postmarketingonderzoek, dient te worden getoetst door een regionale toetsingscommissie. Onderzoeken zoals op het gebied van genetica moeten worden beoordeeld door de centrale landelijke toetsingscommissie. De leden van de toetsingscommissies mogen geen commerciële belangen hebben of anderszins banden onderhouden met de farmaceutische industrie. Naast de gebruikelijke wetenschappelijke en ethische toets moeten de commissie ook toetsen op:

- a de proportionaliteit van de vergoedingen;
- b de medisch maatschappelijke toegevoegde waarde van en behoefte aan het te onderzoeken middel;
- c het ontbreken van een stopclausule;
- d of er bij een *randomised trial* in voldoende mate is voldaan aan het onzekerheidsprincipe.

### **8 Garantie van publicatievrijheid**

Onderzoekers moeten wettelijke bescherming krijgen van hun recht op het publiceren van onderzoeksresultaten. Er moet een einde komen aan de mogelijkheid van farmaceuten om onderzoekers onder druk – bijvoorbeeld door het dreigen met juridische stappen – te doen afzien van publicatie, waardoor onderzoek onttrokken wordt aan de medisch wetenschappelijke discussie. De opdrachtgevers zijn vervolgens vrij om zich in deze discussie te mengen.

### **9 Transparantie commerciële banden onderzoekers**

Naar Amerikaans en Engels voorbeeld dienen ook in Nederlandse medische vaktijdschriften de schrijvers van wetenschappelijke artikelen op te geven of ze commerciële belangen hebben. Beoordelaars

## Ongemakkelijke minnaars

(*peer-review*) van wetenschappelijke artikelen moeten geheel onafhankelijk zijn. Ook voor lezingen en nascholingen en voor artikelen in de populaire pers dient volledige openheid te zijn over de eventuele nevenfuncties en de financiële of andere banden met de industrie van sprekers en auteurs.

### 10 Registratie onderzoek verplicht openbaar

Alle onderzoek dat ten behoeve van registratie wordt aangeboden dient beschikbaar te zijn voor het wetenschappelijk debat. Alle informatie waarop beslissingen worden gebaseerd dient vooraf voor iedereen beschikbaar te worden gemaakt, bijvoorbeeld via Internet.