

ANDRÉ KNOTTNERUS EN HANNEKE VAN DE
KLIPPE

Bepaalt wie betaalt? Over ontwikkeling en financiering van medische kennis

INLEIDING

Medisch en gezondheidswetenschappelijk onderzoek naar onderwerpen die commercieel weinig aantrekkelijk zijn dreigt achter te blijven bij onderzoek waarmee wel geld te verdienen valt. Deze bijdrage, die gebaseerd is op een signalement van de Gezondheidsraad,¹ legt uit welke mechanismen daarvoor verantwoordelijk zijn. Ingegaan wordt op de invloed van de wijze van financiering op de onderzoeksagenda, met speciale aandacht voor de rol van de industrie. Hoe is de verhouding tussen kennisbehoefte en daadwerkelijke kennisontwikkeling? Ook wordt aandacht besteed aan de vertekening die bij het uitvoeren van onderzoek kan ontstaan en aan de rol van in het geding zijnde belangen. Mogelijke oplossingen komen aan bod.

DE ONDERZOEKSAGENDA

Wetenschappelijke kennisontwikkeling is essentieel voor de bevordering van de volksgezondheid, maar is geen neutraal fenomeen. Bij de totstandkoming van de onderzoeksagenda – de eerste stap in het proces van kennisontwikkeling – spelen naast het streven naar goede preventie en zorg ook deelbelangen een rol. Gezien de betekenis van kennis voor zorggerelateerde markten hebben commerciële bedrijven aanzienlijke belangen in dit proces. Zij investeren daarom sinds jaar en dag in Research & Development (R&D) en in financiering van onderzoek door derden.

Sturend daarbij zijn niet alleen de maatschappelijke behoeften maar evenzeer de verwachte mogelijkheden om de onderzoeksresultaten en daaruit voortkomende producten winstgevend te vermarkten. Dat is begrijpelijk, want een onderneming moet winstgevend zijn om te kunnen voortbestaan. Dit proces heeft belangrijke vooruitgang gebracht, waaruit blijkt dat maatschappelijk belang en commerciële haalbaarheid in veel gevallen kunnen samengaan. Wanneer echter commerciële belangen de kennisproductie te sterk gaan sturen kan dat de totstandkoming van een maatschappelijk evenwichtige onderzoeksagenda belemmeren. Dat kan gevolgen hebben voor de volksgezondheid.

We zullen vooral ingaan op de invloed van industriële financiers, sponsors genoemd. Maar ook de overheid en charitatieve fondsen financieren onderzoek en ook daarbij kunnen deelbelangen een rol spelen. Zo moet de overheid de vraag beantwoorden welke publieke belangen onderzoeksprioriteit krijgen. Daarnaast kan het feit dat er voor sommige ziekten (zoals hartziekten, kanker, diabetes, reuma, nier- en longziekten) charitatieve fondsen bestaan en voor andere niet, scheefgroei in kennisontwikkeling veroorzaken. Ook deze invloeden verdienen aandacht, maar worden in deze bijdrage slechts beknopt besproken, als onderdeel van het totale krachtenveld en bij mogelijke oplossingen.

PUBLIEKE EN PRIVATE FINANCIERING

Het bevorderen van een goede, evenwichtige kennisontwikkeling wordt in belangrijke mate beschouwd als een overheidstaak. Als uitvloeisel van de Lissabon-akkoorden (2000) hebben de lidstaten van de Europese Unie afgesproken 3% van hun Bruto Nationaal Product (BNP) te gaan besteden aan Research & Development. Een derde hiervan (1%) moet komen uit publieke en twee derde uit private investeringen. De publieke investeringen bedragen

in Nederland echter 0,7 à 0,8% van het BNP. Dat komt neer op een ‘gat’ van ruim 1 miljard euro.² Wat betreft biomedische R&D investeert Europa veel minder dan de Verenigde Staten. In 2004 besteedde de *non-market* sector in de VS bijna 0,40% van zijn BNP aan biomedische R&D en de vijftien ‘oude’ EU-landen gemiddeld slechts 0,17%. De European Science Foundation (ESF) en de European Medical Research Council (EMRC) adviseerden daarom in 2007 de publieke middelen voor medisch onderzoek in Europa binnen tien jaar te verdubbelen.

Ter bevordering van onderzoek naar belangrijke volksgezondheidsthema’s kent Nederland organisaties als ZonMw en de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO). Via ZonMw, de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie, stelt de regering publiek onderzoeksgeld beschikbaar. De RGO is sinds 2008 onderdeel van de Gezondheidsraad en adviseert de regering over maatschappelijke onderzoeksprioriteiten. Dit heeft bijvoorbeeld geleid tot ZonMw-onderzoeksprogramma’s op de gebieden revalidatie, geestelijke gezondheidszorg, *public health*, infectieziekten en ouderenzorg. De Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) en de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) adviseren over respectievelijk financieren fundamenteel ofwel basaal onderzoek, waarbij kennisontwikkeling op zichzelf centraal staat.

Inmiddels wordt onderzoeksfinanciering via de Europese Commissie steeds belangrijker. Zo besteedt het EU-Kaderprogramma 2007-2013 ruim vijftig miljard euro, en voor de periode 2014-2021 wordt een verdere stijging verwacht. Hierbij gaat het om toegepast en in mindere mate om door wetenschappelijke interesse gedreven onderzoek.

Naast onderzoeksfinanciering zijn er indirecte wegen om de onderzoeksagenda te beïnvloeden, bijvoorbeeld via adviseurschappen en bijzondere leerstoelen. Die laatste kunnen ook geïnitieerd worden vanuit het bedrijfsleven. Uit onderzoek van *de Volkskrant* bleek van alle leerstoe-

len aan Nederlandse universiteiten bijna een kwart extern gefinancierd, en daarvan werd weer een kwart door bedrijven betaald.³

Wat is de resultante van al deze invloeden, zijn er aanwijzingen voor onevenwichtige kennisontwikkeling ten aanzien van de volksgezondheid? Om deze vraag te beantwoorden verrichtte de Gezondheidsraad vier *case studies* door middel van literatuuronderzoek en interviews met sleutelpersonen vanuit volksgezondheid, wetenschap en industrie. De thema's waren geneesmiddelenonderzoek, onderzoek naar diagnostica, voedingsonderzoek en *public health*-onderzoek. Daarbij werd ook gebruik gemaakt van een achtergrondstudie van Adams en anderen.⁴ We vermelden hieronder de voornaamste resultaten.

Geneesmiddelen

De farmaceutische industrie agendeert onderzoek vooral als dit voor registratie van een geneesmiddel is vereist. Als echter de kennisontwikkeling rond geneesmiddelen daarvan geheel afhankelijk zou zijn, zou veel kennis die nodig is voor goede patiëntenzorg onderbelicht blijven. Belangrijke kennislacunes betreffen: de ontwikkeling van geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen (weesgeneesmiddelen); de meerwaarde van nieuwe geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk;⁵ de werkzaamheid van geneesmiddelen voor specifieke groepen, bijvoorbeeld kinderen,⁶ ouderen, en patiënten met meer dan één aandoening;⁷ de effecten van geneesmiddelen op de lange termijn; zeldzame maar ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen; methoden voor verantwoorde afbouw van geneesmiddelen; en ten slotte de effecten van bepaalde geneesmiddelen vergeleken met andere geneesmiddelen en interventies (zoals chirurgische interventies, gesprekstherapie, bewegingstherapie, aangepast dieet).

Men kan twijfelen aan het maatschappelijk nut van sommige studies die in opdracht van de industrie worden uitgevoerd, zoals placebogecontroleerd onderzoek naar

de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel voor een aandoening waarvoor al werkzame geneesmiddelen op de markt zijn (*me too*-geneesmiddel). Onderzoek naar de meerwaarde ten opzichte van bestaande middelen sluit veel meer aan bij de behoeften in de patiëntenzorg. Belangrijk is ook onderzoek waarbij farmacologische en niet-farmacologische interventies worden vergeleken, of onderzoek naar protocollen waarvan geneesmiddelen al dan niet een onderdeel zijn, zoals verloskundige technieken, revalidatiemethoden en psychotherapie. Dergelijk onderzoek valt meestal buiten het bereik van industriële sponsoring. Omdat het vaak om meer dan één mogelijke aandoening gaat, is het dikwijls ook lastig financieerbaar vanuit charitatieve fondsen.

Diagnostica

De kennis over diagnostica kent nog meer lacunes dan die over geneesmiddelen. Er zijn vaak wel gegevens over veiligheid, maar veel minder over validiteit (meet een test goed wat deze beoogt te meten) en klinisch nut (is de uitvoering van de test nuttig voor de patiënt, en weegt dit op tegen eventuele belasting en risico's). Dit type onderzoek is bovendien methodologisch complexer dan onderzoek naar de effectiviteit van een therapie.⁸ Omdat de meeste aandacht uitgaat naar innovatieve technieken, zijn nauwelijks middelen beschikbaar voor onderzoek naar alledaagse diagnostiek, zoals anamnese en lichamelijk onderzoek. Voorts zijn de Europese regels voor het in de handel brengen van medische producten zoals diagnostica minder streng dan voor geneesmiddelen. Mede daardoor zijn de industriële investeringen in evaluatie van klinische effecten relatief beperkt.

Er zijn inmiddels nationaal en internationaal initiatieven genomen om de leemten in kennis over geneesmiddelen en diagnostica op te vullen. Voorbeelden zijn diverse ZonMw-programma's en de prioriteitsprojecten van de World Health Organisation (WHO).⁹ Aan sommige initi-

atieven draagt ook de industrie bij. Voorbeelden zijn het Center for Translational Molecular Medicine, TiPharma, en Medicines for Children Research Network.

Voeding

De industrie heeft veel invloed op de agenda van het voedingsonderzoek, doordat zij dit voor een belangrijk deel financiert. Toegepast voedingsonderzoek valt uiteen in contractonderzoek van de industrie en onderzoeksprogramma's van ZonMw gesteund door de ministeries van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en dat van Economie, Landbouw en Innovatie. Kent het onderzoek naar de effecten van voedingsstoffen op 'intermediaire eindpunten' (bijvoorbeeld bloedvetgehalten) al veel witte vlekken, naar de betekenis voor de gezondheid (klinische eindpunten) wordt nagenoeg geen interventieonderzoek gedaan. Dergelijk onderzoek wordt zelden door de voedingsindustrie uitgevoerd of gefinancierd. Het komt ook nauwelijks in aanmerking voor subsidiëring door ZonMw of NWO, vanwege de hoge kosten en omdat het zich gezien de lange looptijd moeilijk in de programmering laat inpassen. Belangrijke thema's blijven dan liggen.

Public health

De mogelijkheden om de resultaten van *public health*-onderzoek te gelde te maken zijn zeer beperkt. Daarom wordt verreweg het meeste onderzoek op dit terrein uit publieke middelen betaald. De overheid bepaalt hier dus de agendering en prioritering. Daarbij kunnen allerlei invloeden een rol spelen, zoals politieke ambities en druk van belangengroepen. Tegelijkertijd is juist op dit gebied de betekenis van onafhankelijke adviesorganen zoals de RGO, die de overheid wijzen op maatschappelijke onderzoeksprioriteiten, relatief groot. *Public health*-onderzoek is sterk afhankelijk van projectgebonden financiering. Lacunes liggen vooral op het terrein van langlopend onderzoek naar de determinanten van een (on)gezonde omgeving en (on)gezond gedrag en daarop gerichte interventies.

MECHANISMEN DIE SCHEEFGROEI BEVORDEREN

De industrie is geneigd niet meer onderzoek te doen dan voor productregistratie is vereist. Beperkte mogelijkheden voor patentering en een geringe behoefte aan commerciële producten zetten soms het onderzoek op achterstand. Voorbeelden zijn het onderzoek naar de invloed van voedingsmiddelen op de gezondheid en naar de effectiviteit van *public health*-interventies. Ook de samenwerkingsverbanden tussen de publieke en private sector – publiek-private partnerships (PPP's), die nuttig zijn om verbindingen te leggen tussen wetenschappelijke vooruitgang, marktinzicht en investeringen in innovatie – richten zich vooral op kennisontwikkeling die (op termijn) economisch valoriseerbaar is. Men spreekt wel van het *crowding out* effect: kennisgebieden waarbij de verkoop van producten en het maken van winst minder aan de orde zijn, blijven in vergelijking met economisch valoriseerbare kennisgebieden achter in ontwikkeling, ongeacht maatschappelijke behoeften.

Voorts worden industriële onderzoeksgelden relatief gemakkelijk verkregen. Niet altijd is er sprake van onafhankelijke *peer review* en competitie met collega-onderzoekers. Daarnaast zijn de vergoedingen die de industrie aan onderzoekers betaalt vaak veel hoger dan die voor publiek gefinancierde studies. Dan dreigt in plaats van het maatschappelijk nut de vergoeding te bepalen of een onderzoek wordt uitgevoerd.

DE UITVOERING VAN ONDERZOEK

Na agendering en prioritering volgt de uitvoering. Ook deze fase is niet immuun voor commerciële invloeden. Gevonden is dat onderzoekspublicaties over producten van bedrijven die het onderzoek betaalden voor deze producten gunstiger resultaten laten zien dan gepubliceerd onderzoek over deze producten bekostigd uit andere

bron.¹⁰ Voorbeelden zijn de derde-generatiepil,¹¹ calcium-blokkers¹² en statines.¹³ Deze trend is ook waargenomen voor systematische reviews,¹⁴ meta-analyses¹⁵ en kosteneffectiviteitsonderzoek.¹⁶ Dit is verontrustend, want als er vraagtekens kunnen worden geplaatst bij gepubliceerde uitkomsten van medisch onderzoek, kan het fundament van medische richtlijnen – en dus van *evidence based medicine* – worden ondergraven. Bovendien moeten aan onderzoek deelnemende patiënten erop kunnen rekenen dat dat onderzoek deugdelijk is en objectief wordt gerapporteerd.

Verklaringen voor de observatie dat het product van de sponsor er vaker goed uitkomt, bewegen zich op drie niveaus.¹⁷ Ten eerste wordt er vaak vergeleken met een placebo (niet-actief middel) en niet met het tot dan toe best werkzame middel. Het nieuwe middel komt dan gemakkelijker goed uit de bus, hoewel de klinische meerwaarde onduidelijk blijft. Ten tweede kan de vergelijking worden beïnvloed doordat vergeleken wordt met een actief middel dat niet optimaal is gedoseerd, of door de proefpersonen/patiënten gunstig te selecteren of uitval niet goed mee te rekenen. Ten slotte kan de neiging bestaan om voor de sponsor gunstige onderzoeksresultaten wel te publiceren en ongunstige niet (publicatiebias). Ook voor tijdschriftredacties kan het aantrekkelijker zijn om artikelen met positieve uitkomsten en gevolgen voor de praktijk te publiceren. Voorts vormt publicatie van gesponsorde trials voor tijdschriften vaak een substantiële bron van inkomsten vanwege de afname van reprints door de sponsor.

Berucht zijn de zogenoemde *seeding trials*, die voor marketingdoeleinden worden gebruikt onder het mom van fase I v -onderzoek: de fase na registratie van een nieuw geneesmiddel waarin onderzoek naar late en zeldzame bijwerkingen gedaan wordt. Vaak ligt er geen wetenschappelijke vraagstelling aan dit onderzoek ten grondslag. Het doel is uitsluitend een nieuw geneesmiddel 'in de pen' van artsen te krijgen. Een voorbeeld is de ADVANTAGE-trial, waarbij rofecoxib en naproxen werden vergeleken.¹⁸ *Seeding tri-*

als zijn vaak te herkennen aan het grote aantal betrokken beroepsbeoefenaren en patiënten, een hoge vergoeding voor de werkzaamheden en onduidelijkheid over het nut van het onderzoek. Vaak gaat het om *me too*-preparaten.

DRUK OP VALORISATIE

Sinds medio jaren tachtig worden universiteiten van overheidswege aangespoord om meer contractonderzoek te doen, mede gelet op de beperkte beschikbaarheid van overheids gelden voor onderzoek. Het onderzoek in opdracht van de industrie nam toe, en academisch-medisch en industrieel onderzoek raakten meer verweven.

Als positieve aspecten van deze ontwikkeling worden genoemd marktgerichtheid en meer geld voor onderzoek, waarbij de noodzaak van garanties voor onafhankelijkheid van de onderzoekers onderkend wordt. Soms zijn academische onderzoekers in staat ook hun eigen academische onderzoeksagenda (*investigator driven research*) uit te voeren met behulp van financiën afkomstig van contractonderzoek.

Keerzijden van deze toegenomen verwevenheid zijn het *crowding out* effect ten aanzien van minder goed valoriseerbaar onderzoek, en het risico dat het relatieve gemak waarmee industriële onderzoeksgelden worden verkregen ten koste gaat van maatschappelijk nut en kwaliteit.

HOE DE PROBLEMEN BIJ ONDERZOEKS- AGENDERING AAN TE PAKKEN?

Bovenbeschreven bevindingen zijn aanleiding tot bezinning op de rol en verantwoordelijkheid van betrokken partijen bij het agenderen en prioriteren van medisch onderzoek.

Artsen/onderzoekers en hun instellingen

Het *crowding out* effect leidt ertoe dat het beperkte potentieel aan onderzoekscapaciteit en beschikbare proefpersonen/patiënten niet steeds wordt aangewend voor onderzoek waaraan vanuit volksgezondheidsoogpunt de meeste behoefte bestaat. Bij de beoordeling van onderzoek met mensen door de Medisch-ethische toetsingscommissie (METC) kan overbodig onderzoek echter worden voorkomen door strikte toepassing van de eis dat aannemelijk moet zijn dat onderzoek tot nieuwe inzichten op het gebied van de geneeskunst leidt. METC's kunnen verlangen dat de noodzaak van een onderzoek blijkt uit een meta-analyse. Zogenaamd niet-WMO-plichtig onderzoek,¹⁹ waaronder veel fase IV-onderzoek en *seeding trials* vallen, wordt echter niet door METC's gezien. Hier hebben artsen/onderzoekers en hun instellingen een extra grote verantwoordelijkheid.

In het algemeen geldt dat artsen/onderzoekers de verantwoordelijkheid voor hun onderzoeksagenda niet kunnen afschuiven op een METC. Bij beslissingen over de belasting van de researchinfrastructuur en de patiëntenpopulatie wegen wetenschappelijke, ethische en maatschappelijke belangen mee. Als onderzoek wordt geagendeerd om aantrekkelijke inkomsten voor een onderzoeksgroep te verwerven, is het de vraag of het belang dat daarmee is gemoeid wel in verhouding staat tot de bezwaren en risico's voor proefpersonen (art. 3 onder c WMO). Het is al met al wenselijk dat artsen, onderzoekers en bestuurders hun onderzoeksagenda regelmatig kritisch met elkaar bespreken.

Het bedrijfsleven

De doelstellingen van wetenschap en bedrijfsleven verschillen. Daar is niets mis mee. Alle partijen zijn echter wel aanspreekbaar op hun maatschappelijke verantwoordelijkheid. Dat betekent bijvoorbeeld dat bedrijven geen onderzoek moeten agenderen dat wringt met de WMO,

zoals onderzoek dat geen nieuwe medische kennis oplevert.

Er zijn steeds meer goede voorbeelden van het invullen van de gezamenlijke verantwoordelijkheid. Zo hebben de aanbevelingen van het WHO-rapport over *Priority medicines* doorgewerkt in de onderzoeksagenda van TiPharma, een publiek-private samenwerking gericht op het ontwikkelen van maatschappelijk gewenste medicijnen, en in die van afzonderlijke farmaceutische bedrijven. Een normatief kader dat hierbij kan helpen is dat van het Maatschappelijk Verantwoord Ondernemen (MVO). Fabrikanten van medische producten kunnen ook bijdragen aan publieke fondsen, zonder voorwaarden te stellen aan de besteding van deze gelden. Een dergelijk gebaar zou ook bijdragen aan verbetering van hun in het verleden nogal geschonden imago.

De overheid

De overheid heeft de grondwettelijke taak maatregelen te treffen ter bevordering van de volksgezondheid. Daarbij hoort het bevorderen van daarop gerichte kennisontwikkeling. De terugtrekkende overheid heeft dat de afgelopen decennia vooral gedaan door onderzoeksgeld beschikbaar te stellen en publiek-private samenwerking te stimuleren. De overheid bleef echter onder de norm voor onderzoeksfinanciering die binnen de EU is afgesproken. Bovendien richt publiek-private samenwerking zich niet op kennis die niet binnen afzienbare tijd economisch kan worden gevaloriseerd. Aan deze kennis is wel degelijk behoefte.

De overheid zou haar rol bij kennisontwikkeling naar een hoger ambitieniveau kunnen tillen. Meer overheidsfinanciering bevordert het evenwicht tussen de verschillende geldstromen en vormt een tegenwicht tegen 'marktfalen' en *crowding out*. Dit past ook bij de taak die universiteiten van oudsher hebben: onafhankelijke kennisontwikkeling met juist aandacht voor niet of minder goed

valoriseerbare kennis. Daarnaast kan de overheid actief bevorderen dat belangrijke kennishiaten worden opgevuld. Hiervan werden al voorbeelden genoemd. Dat kan door tweede-geldstroomgelden te richten op bepaalde gebieden (*earmarking*).

Meer prikkels kunnen worden ingebouwd via bestaande (EU-)regelgeving om het bedrijfsleven tot bepaald onderzoek aan te zetten. Hiervan zijn de volgende voorbeelden te noemen. Allereerst het aanscherpen van registratievoorschriften, bijvoorbeeld door van producenten te verlangen dat zij onafhankelijk onderzoek naar het verantwoord afbouwen van geneesmiddelen overleggen of onafhankelijk fase IV-onderzoek naar langetermijneffecten financieren. Ten tweede het verlenen van belastingvoordeel aan bedrijven die bepaald onderzoek doen, zoals al gebeurt bij onderzoek naar weesgeneesmiddelen. In de derde plaats kan meer octrooibeschermting gegeven worden als aan extra eisen is voldaan. Zo geldt al dat als bij registratie resultaten van een *trial* bij kinderen worden overgelegd, het patent met een half jaar wordt verlengd. Ten vierde kan men de EU-richtlijnen voor diagnostica aanscherpen, zodat deze pas op de markt komen als bewijs voor validiteit en klinisch nut wordt overgelegd. Een tussenstap kan zijn: tijdelijke toelating van een diagnosticum met de verplichting om dat bewijs binnen een bepaalde termijn te leveren. Ten slotte kan wet- en regelgeving op EU- en nationaal niveau bepaalde ontwikkelingen faciliteren. Voorbeelden zijn de Verordening geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en de Verordening weesgeneesmiddelen.

Voorts kan de overheid ervoor zorgen dat valoriseerbare kennis met een groot publiek belang hoog op de researchagenda van publiek-private partnerships komt. Maar omdat het PPP-model ongeschikt lijkt voor het genereren van kennis waarmee geen geld kan worden verdiend, blijft het meeste *public health*-onderzoek aangewezen op publieke en charitatieve fondsen.

De overheid kan de industrie verplichten een bepaald

percentage van de omzet af te staan ten behoeve van publieke onderzoeksfondsen. Italië kent een dergelijke verplichting ten bedrage van 5% procent van het marketingbudget van de farmaceutische industrie, jaarlijks ca. veertig miljoen euro.²⁰ Een gevoelig punt is dat bedrijven op deze wijze meebetalen aan het genereren van kennis waarvan zij zelf de concurrentie kunnen ondervinden. Zo kan bijvoorbeeld een werkzame bewegingstherapie voor overgewicht concurrerend zijn voor een pil tegen overgewicht. Aan de andere kant valt zulks juist onder de algemene maatschappelijke verantwoordelijkheid waarop men wordt aangesproken. Een dergelijke verplichting zou internationaal moeten gelden om te voorkomen dat fabrikanten uitwijken naar andere landen.

Er is nog een andere mogelijkheid voor verruiming van de publieke onderzoeksfondsen. In navolging van de industrie die de samenleving laat meebetalen aan R & D-kosten door deze te verdisconteren in de prijzen, zou een percentage van de jaaromzet van zorgverzekeraars kunnen worden bestemd voor onderzoek dat maatschappelijk hoge prioriteit verdient. Dit leidt in eerste instantie tot een lichte premieverhoging, maar levert op termijn meer effectiviteit, efficiëntie en gezondheidswinst op, en dus premiedaling. Een dergelijke financieringsstroom is bovendien stabiel en minder kwetsbaar voor bezuiniging.

Aantrekkelijk is ook het recente Amerikaanse overheidsinitiatief om *comparative effectiveness research* een krachtige financiële impuls te geven. Immers, door uiteenlopende behandelingen voor eenzelfde ziekte beter te vergelijken kunnen onnodig dure en minder effectieve behandelingen ontmoedigd worden.

HOE VERTEKENING VAN ONDERZOEK TEGEN TE GAAN?

Eerder zijn mechanismen aangegeven die tot vertekening leiden en het vertrouwen in onderzoek ondergraven. Wat

kunnen betrokkenen daaraan doen? Achtereenvolgens behandelen we onderzoekers en hun instellingen, tijdschriften, het bedrijfsleven en de overheid.

Onderzoekers en hun instellingen

Bestaande normatieve kaders zijn de GCP-richtlijnen (Good Clinical Practice), researchcodes van instellingen en ziekenhuizen²¹ en de Verklaring van wetenschappelijke onafhankelijkheid van de KNAW.²² Onderzoekers moeten zich steeds afvragen of de rol van de financier in overeenstemming is met deze uitgangspunten. Voorts kunnen de medische beroepsverenigingen een ethische code opstellen voor onderzoekers, en de onderzoekersopleiding kan meer aandacht besteden aan onderzoeksethiek.

Onafhankelijkheid van onderzoekers is essentieel. Minder belangenverstrengeling betekent minder druk op onderzoekers om de sponsor 'welgevallig' te zijn, en minder kans op *bias*. De verantwoordelijkheden moeten vóór het onderzoek worden vastgelegd. Een goede constructie is die van de Clinical Trial Service Unit in Oxford, waar het onderzoeksdesign, de data-verzameling, -analyse en -interpretatie, en de publicatie geheel in handen zijn van de onderzoekers. Het is belangrijk dat onderzoekers nationaal en internationaal één lijn trekken, want anders kunnen sponsors onderzoekers met flexibeler normen opzoeken. Onderzoekers kunnen medisch onnodig placebogecontroleerd onderzoek weigeren met een beroep op de Verklaring van Helsinki. Ook zijn zij verantwoordelijk voor optimale dosering van middelen waarmee experimentele middelen worden vergeleken.

Dat onderzoek daadwerkelijk in overeenstemming met de GCP-principes is uitgevoerd moet via monitoring worden geverifieerd. Hieraan schort het nog vaak in de praktijk. De kwaliteitsborging door onderzoeksinstellingen moet daarom worden verbeterd.

Onderzoekers moeten geen contracten tekenen op grond waarvan sponsors publicatie van onderzoeksresultaten

taten lang kunnen ophouden of tegenhouden. Ook kunnen zij bedingen dat gegevensbestanden openbaar beschikbaar zijn.²³ METC's toetsen sinds 2008 ook de inhoud van onderzoekscontracten, waarbij zij mede letten op afspraken over openbaarmaking van resultaten.²⁴ Breed gedragen standaardcontracten kunnen onderzoekers hierbij ondersteuning bieden.

Bij fase IV-onderzoek, dat niet altijd door de WMO wordt bestreken, spelen vaak marketingdoeleinden mee. Het is raadzaam dat artsen en onderzoekers beroepsnormen voor dit onderzoek ontwikkelen, en beter leren beoordelen wanneer ze te maken hebben met een *seeding trial*.²⁵

Onderzoekers moeten open zijn over belangenconflicten. Transparantie lost echter niet alle mogelijke voorin genomenheid op.²⁶ Beter is belangenverstrengeling zoveel mogelijk te vermijden, bijvoorbeeld door geen persoonlijk honorarium of financiële ondersteuning voor congresbezoek van sponsors te accepteren, en geen aandelen te hebben in bedrijven van sponsors. Onderzoekers dienen ook geen financieel belang te hebben bij een bepaalde uitkomst van het onderzoek, zoals het Amerikaanse Institute of Medicine (IOM) benadrukt.²⁷

Tijdschriften

Steeds meer medische tijdschriften eisen dat auteurs belangenverklaringen invullen en zij kunnen deze publiceren. Steeds vaker worden ook criteria aangehouden voor rapportage van *trials* en diagnostisch onderzoek.²⁸ Beoordeling van het belang en de kwaliteit van onderzoek door onafhankelijke reviewers is een basisvoorwaarde. Hoofredacties moeten er verder op letten dat ook negatieve uitkomsten van goed onderzoek worden gepubliceerd.

Het International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) heeft besloten alleen nog *trials* te publiceren die vooraf in een openbaar *trial register* zijn aangemeld, met vermelding van de sponsors.²⁹ Daardoor wordt het achterhouden van onwelgevallige onderzoeksresultaten

tegengegaan. Redacties kunnen ook onderzoeksprotocollen opvragen en toegankelijk maken via internet en regels stellen ten aanzien van de onafhankelijkheid van de data-analyse.

Het bedrijfsleven

Industriële sponsors moeten vertekening ten gunste van het eigen product tegengaan. Nefarma, de vereniging innovatieve geneesmiddelen Nederland, steunt openbaarmaking van onderzoeksgegevens uit het register van de Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Sommige bedrijven hebben zichzelf de verplichting opgelegd om de resultaten van al hun onderzoek openbaar te maken via de eigen website. Amerikaanse bedrijven moeten hun *clinical trials* aanmelden bij het openbare register van de National Institutes of Health (NIH).

Hoe minder de sponsor betrokken is bij opzet en uitvoering van een onderzoek, des te geloofwaardiger de uitkomsten. Fabrikanten moeten zich daarom afvragen of zij fase III-onderzoek (*clinical trials*) niet beter geheel aan onafhankelijke onderzoekers kunnen overlaten.³⁰

Sponsors kunnen zich committeren aan de Verklaring van wetenschappelijke onafhankelijkheid van de KNAW volgens welke zij publicatie van onderzoeksresultaten niet mogen beletten, en hoogstens zes maanden mogen opschorten voor verificatiedoeleinden. Overleg is gaande tussen industrie, de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en de Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG) over het terugdringen van *seeding trials*. Dit kan bijvoorbeeld door te voorzien in verplichte toetsing van fase IV-onderzoek. De industrie kan ook richtlijnen voor *good sponsoring practice* opstellen als een vorm van zelfregulering.³¹

De overheid

In Nederland moet medisch onderzoek met mensen worden aangemeld bij de Centrale Commissie voor Mens-

gebonden Onderzoek (CCMO) en sinds 2009 worden de kerngegevens van onderzoeksprotocollen in het openbare CCMO-register geplaatst. Aldus wordt tegengaan dat onderzoeksresultaten worden verzwegen of verkeerd worden voorgesteld.³² In de toekomst zal het CCMO-register ook onderzoeksresultaten opnemen, in navolging van de Amerikaanse FDA Amendment Act 801.³³

Men kan zich afvragen of overheden medisch onnodig placebogecontroleerd onderzoek moeten verbieden. Maar ook minder ingrijpende methoden kunnen effectief zijn, zoals strenger toezicht door METC's of aanscherping van registratie-eisen. Zo kan men vragen om bewijs dat een nieuw middel effectiever is dan al bestaande middelen. Een dergelijke aanscherping kan alleen in EU-verband plaatsvinden. Nationaal kunnen via beperking van de contractvrijheid excessieve betalingen per geïnccludeerde onderzoekspatiënt worden tegengegaan, en kunnen regels worden gesteld betreffende niet-WMO-plichtig fase IV-onderzoek.

De overheid kan ook indirect helpen door uit te dragen dat onafhankelijkheid van onderzoekers essentieel is, en door aan te dringen op ruime aandacht voor wetenschappelijke integriteit en onderzoeksethiek, ook in de opleiding tot arts/onderzoeker.³⁴

Last but not least is de overheid verantwoordelijk voor verbetering van de onderzoeksinfrastructuur, waardoor de uitvoering van onderzoek minder afhankelijk kan worden van industriële sponsoring.

INDIVIDUELE VERANTWOORDELIJKHEID CENTRAAL

Deze bijdrage vestigde de aandacht op scheefgroei binnen de medische onderzoeksagenda ten nadele van onderwerpen die economisch minder goed valoriseerbaar zijn, en op vertekening van onderzoeksresultaten vanwege belangen van sponsors. Mogelijke oplossingen zijn aangedra-

gen en diverse actoren werden aangesproken. Er is veel ruimte voor verbetering en heel wat maatregelen kunnen helpen. Daarbij gaat het om financiering, wetenschappelijke en ethische codes en processen, en regulering in nationaal en internationaal verband. Maar centraal staat de verantwoordelijkheid die individuele onderzoekers moeten waarmaken ten opzichte van patiënten, de samenleving en de wetenschap, en die ook richting moet geven als de omstandigheden qua financiering, regelgeving en externe druk niet optimaal zijn.

NOTEN

- 1 Gezondheidsraad. *Wie betaalt, bepaalt? Signalering ethiek en gezondheid*, 2009/3. Den Haag: Centrum voor ethiek en gezondheid, 2009. Ook verschenen in het Engels als: Health Council of the Netherlands. *He Who Plays the Piper Calls the Tune? Monitoring Report Ethics and Health*, 2009/3. The Hague: Center for Ethics and Health, 2009.
- 2 *De Volkskrant*, 3 januari 2009.
- 3 *De Volkskrant*, 12 april 2008.
- 4 Adams, S.A., R. Wehrens, R. Bal. *Background Study on the Influence of Three Industrial Sectors on Knowledge Development in Biomedical Research*. Den Haag, 2008: Centrum voor Ethiek en Gezondheid (<http://www.ceg.nl>) en Gezondheidsraad (<http://www.gezondheidsraad.nl>).
- 5 Luijn J.C. van, Gribnau F.W., Leufkens H.G. 'Availability of comparative trials for the Union at the moment of market authorization', *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 63(2): 159-162.
- 6 Gezondheidsraad. *Signalering Ethiek en Gezondheid 2003* Gezondheidsraad: rapportage in het kader van het Centrum voor Ethiek en Gezondheid. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003: 2003/08. Internet: www.gr.nl, en Boots I., Sukhai R.N., Klein R.H., Holl R.A., Wit J.M., Cohen A.F. e.a. 'Stimulation programs for pediatric drug research –

- do children really benefit?', *European Journal of Pediatrics* 2007; 166(8): 849-855.
- 7 Gezondheidsraad. *Ouderdom komt met gebreken*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/01
 - 8 Knottnerus J.A., Buntinx F. *The Evidence Base of Clinical Diagnosis. Theory and methods of diagnostic research*. 2nd ed. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell; 2009 en Knottnerus J.A., 'Challenges in dia-prognostic research', *Journal of Epidemiology and Community* 2002; 56(5): 340-341.
 - 9 Kaplan W., Laing, R. *Priority Medicines for Europe and the World*. Genève: World Health Organization, Department of Essential Drugs and Medicines Policy; 2004.
 - 10 Melander H., Ahlqvist-Rastad J., Meijer G., Beermann B. 'Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications', *British Medical Journal* 2003; 326(7400):1171-1173, Turner E.H., Matthews, A.M., Linardatos, E., Tell, R.A., Rosenthal R. 'Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy', *The New England Journal of Medicine* 2008; 358(3): 252-260 en Rising K., Bacchetti P., Bero L. 'Reporting bias in drug trials submitted to the food and drug administration: review of publication and presentation', *PLoS Medicine* 2008; 5(11): e217.
 - 11 Kemmeren J.M., Algra A., Grobbee D.E. 'Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis', *British Medical Journal* 2001; 323(7305):131-4.
 - 12 Stelfox H.T., Chua G., O'Rourke K., Detsky A.S. 'Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists', *The New England Journal of Medicine* 1998; 338(2):101-6.
 - 13 Bero L., Oostvogel F., Bacchetti P., Lee K. 'Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others', *PLoS Medicine* 2007; 4(6):e184.
 - 14 Bekelman J.E., Li Y., Gross C.P. 'Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a

- systematic review', *The Journal of the American Medical Association* 2003;289(4):454-65.
- 15 Lexchin J., Bero L.A., Djulbegovic B., Clark O. 'Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review', *British Medical Journal* 2003;326(7400):1167-70 en Jorgensen A.W., Hilden J., Gotzsche P.C. 'Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review', *British Medical Journal* 2006;333(7572):782.
 - 16 Chauhan D., Miners A.H., Fischer A.J. 'Exploration of the difference in results of economic submissions to the National Institute of Clinical Excellence by manufacturers and assessment groups', *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007;23(1):96-10 en Friedberg M., Saffran B., Stinson T.J., Nelson W., Bennett C.L. 'Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology', *The Journal of the American Medical Association* 1999;282(15):1453-7.
 - 17 Vandenbroucke J.P., Van der Meer J.W. 'Onafhankelijkheid van medici en van medisch onderzoek', *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2009;153(28):1356-8.
 - 18 Hill K.P., Ross J.S., Egilman D.S., Krumholz H.M. 'The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents', *Annals of Internal Medicine* 2008;149(4): 251-258.
 - 19 De WMO is de Wet Medisch wetenschappelijk Onderzoek met mensen van 26 januari 1998. Deze wet regelt de eisen die gesteld worden aan onderzoek waaraan mensen als deelnemen.
 - 20 *Independent Research on Drugs funded by the Italian Medicines Agency*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA); 2007.
 - 21 *Onafhankelijk in wetenschap: researchcode AMC*. Tweede herziene druk. Amsterdam: AMC; 2006.
 - 22 *Wetenschap op bestelling. Over de omgang tussen wetenschappelijk onderzoekers en hun opdrachtgevers*. Amsterdam: KNAW; 2005. Internet: www.knaw.nl.

- 23 Van gegevens verzekerd. *Kennis over de volksgezondheid in Nederland nu en in de toekomst*. Den Haag: Raad voor Gezondheidsonderzoek, 2008. Publicatienr. 58.
- 24 CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontract. *Staatscourant* 2008 (25 november) (905).
- 25 *Fase IV-onderzoek als marketinginstrument: beïnvloeding van voorschrijfgedrag door combinatie van elementen. Marketingdoeleinden bij onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen*. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg, 2009. IGZ 09-26.
- 26 Cain D.M., Loewenstein G., Moore D.A. The dirt on coming clean: perverse effects of disclosing conflicts of interest', *The Journal of Legal Studies* 2005;34:1-25 en Cain D.M., Detsky A.S. 'Everyone's a little bit biased (even physicians)', *The Journal of the American Medical Association* 2008;299(24):2893-5.
- 27 Institute of Medicine (IOM). *Conflict of Interest in Medical Research, Education and Practice*. Washington DC: The National Academies Press, 2009.
- 28 Schulz K.F., Altman D.G., Moher D.'CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials', *Journal of Clinical Epidemiology*. 2010 Aug;63(8):834-40 en Bossuyt P.M., Reitsma J.B., Bruns D.E., Gatsonis C.A., Glasziou P.P., Irwig L.M., Lijmer J.G., Moher D., Rennie D., de Vet H.C. 'Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy', *British Medical Journal* 2003 4;326(7379):41-4.
- 29 Deangelis C.D., Drazen J.M., Frizelle F.A., Haug C., Hoey J., Horton R. e.a. 'Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors', *The Journal of the American Medical Association* 2004; 292(11): 1363-1364.
- 30 Garattini S., Chalmers I. 'Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs', *British Medical Journal* 2009; 338: b1025.

- 31 Knottnerus J.A. *Onderzoekssamenwerking tussen academie en industrie: effecten en neveneffecten*. Amsterdam: Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, 2000.
- 32 Al-Marzouki S., Roberts I., Marshall T., Evans S. 'The effect of scientific misconduct on the results of clinical trials: a Delphi survey', *Contemporary Clinical Trials* 2005; 26(3): 331-337 en Gornall J. 'Industry attack on academics', *British Medical Journal* 2009; 338(14 maart): 626-628. Wood A.J. 'Progress and deficiencies in the registration of clinical trials', *The New England Journal of Medicine* 2009; 360(8): 824-830 en Gornall J. 'Industry attack on academics', *British Medical Journal* 2009; 338(14 maart): 626-628.
- 33 Wood A.J. 'Progress and deficiencies in the registration of clinical trials', *The New England Journal of Medicine* 2009; 360(8): 824-830 en 'Next stop, don't block the doors: opening up access to clinical trials results', *PLoS Medicine* 2008; 5(7): e160.
- 34 *Notitie Wetenschappelijke Integriteit. Over normen van wetenschappelijk onderzoek en een Landelijk Orgaan voor Wetenschappelijke Integriteit (LOWI)*. Amsterdam, Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen en *De Nederlandse gedragscode wetenschapsbeoefening. Principes van goed wetenschappelijk onderwijs en onderzoek*. s.l.: VSNU; 2004.