

# Wie betaalt, bepaalt?

Over financiering en het ontwikkelen van medische kennis



**Signalering ethiek en gezondheid 2009**

**CENTRUM VOOR ETHIEK EN GEZONDHEID**

*Wie betaalt, bepaalt?*

Uitgave van het Centrum voor ethiek en gezondheid  
ISBN 978-90-78823-10-0

Auteursrecht voorbehouden

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. *Wie betaalt, bepaalt?*

Signalering ethiek en gezondheid, 2009/3. Den Haag: Centrum voor ethiek en gezondheid, 2009

Publicatienummer Gezondheidsraad: 2009/18

U kunt deze publicatie downloaden van [www.ceg.nl](http://www.ceg.nl) / [www.gr.nl](http://www.gr.nl) / [www.rvz.net](http://www.rvz.net)

Aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Meneer de minister,

Het initiatief voor het signalement dat ik u hierbij aanbied, is genomen door de Beraadsgroep Gezondheidsethiek & -recht van de Gezondheidsraad. Het signalement verkent de invloed van (industriële) sponsoring op het ontwikkelen van medische kennis, en de ethische vragen die daardoor worden opgeroepen. Het gaat vooral om het stadium van agendering en prioritering (welke kennis moet worden ontwikkeld) en het stadium van de ontwikkeling van die kennis door onderzoek.

Aan de hand van case studies wordt getoond dat de biomedische kennis zou scheefgroeien, als kennisontwikkeling te zeer afhankelijk zou zijn van het industriële onderzoek. De case studies betreffen geneesmiddelenonderzoek, onderzoek naar diagnostica, voedingsonderzoek en public health onderzoek. De onderzochte kennisgebieden blijken alle de gevolgen te ondervinden van wat het *crowding out effect* wordt genoemd: het verschijnen dat kennisgebieden waarop de verkoop van producten en het maken van winst niet of minder aan de orde zijn, in vergelijking met economisch valoriseerbare kennisgebieden in ontwikkeling achterblijven, al bestaat er maatschappelijk wel degelijk behoefte aan deze kennis.

Deze bevindingen leiden tot ethische vragen, onder meer naar de mate waarin het geschetste effect leidt tot onevenwichtige keuzen en uitkomsten op het gebied van kennisontwikkeling en naar mogelijke grenzen aan de vrijheid om onderzoeksprioriteiten te stellen. Over dergelijke vragen zou meer discussie moeten plaatsvinden.

Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Postbus 19404  
2500 CK Den Haag  
**Tel** 070 - 340 50 60  
**Fax** 070 - 340 75 75  
**E-mail** [info@ceg.nl](mailto:info@ceg.nl)  
**URL** [www.ceg.nl](http://www.ceg.nl)

Datum  
9 december 2009  
Uw brief van  
-  
Uw kenmerk  
-  
Ons kenmerk  
6106.5-001  
Doorkiesnummer  
070-3405918  
Onderwerp  
Aanbieding signalement

Wat betreft de invloed van industriële sponsoring op onderzoek: uit de literatuur blijkt dat onderzoek naar een product van een bedrijf dat door dat bedrijf wordt betaald, voor dat product gunstiger resultaten oplevert dan onderzoek naar datzelfde product bekostigd uit andere middelen. Deze vertekening ten gunste van het product van de sponsor is verontrustend, ook omdat het vertrouwen in onderzoek erdoor kan worden ondergraven. Een belangrijke ethische vraag is dan ook wat de implicaties hiervan zijn voor het handelen van de diverse betrokken partijen: onderzoekers en hun instellingen, tijdschriften en hun redacties, het bedrijfsleven en de overheid.

Tenslotte geeft het signalement suggesties voor de wijze waarop men de gesignaleerde problemen het hoofd zou kunnen bieden. Steeds gaat het daarbij om de vraag welk aandeel de betrokken partijen kunnen hebben in mogelijke oplossingen. De overheid kan op onderdelen een sturende invloed uitoefenen.

Dit signalement verschijnt in de serie Signalering ethiek en gezondheid van het CEG. Het is opgesteld onder verantwoordelijkheid van de Beraadsgroep Gezondsethiek & -recht. Het werd getoetst door de Raad voor Gezondheidsonderzoek en de Beraadsgroep Geneeskunde. De case study over voedingsonderzoek werd besproken met de Beraadsgroep Voeding en die over public health onderzoek met de Beraadsgroep Maatschappelijke Gezondheidszorg.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J.A. Knottnerus', with a long, sweeping horizontal stroke extending to the right.

Prof. dr. J.A. Knottnerus

# Inhoudsopgave

	<b>Samenvatting</b> .....	7
<b>1</b>	<b>Inleiding</b> .....	11
1.1	Achtergrond .....	11
1.2	Vraagstelling, doelstelling .....	13
1.3	Aanpak .....	13
1.4	Verantwoording .....	14
<b>2</b>	<b>Industriële sponsoring en de onderzoeksagenda</b> .....	15
2.1	Agendering en prioritering .....	15
2.2	Financiering .....	16
2.3	Klinisch onderzoek .....	18
2.4	Public Private Partnerships .....	22
2.5	Case study: geneesmiddelenonderzoek .....	23
2.6	Case study: onderzoek naar diagnostica .....	32
2.7	Case study: voedingsonderzoek .....	36
2.8	Case study: public health onderzoek .....	40
<b>3</b>	<b>Industriële sponsoring en onderzoek</b> .....	45
3.1	Invloed van sponsoring op de onderzoeksagenda .....	45
3.2	Ethische vragen over onderzoeksagendering .....	47
3.3	Invloed van sponsoring op kennisontwikkeling door onderzoek .....	47
3.4	Onderzoek voor marketingdoeleinden: seeding trials .....	50
3.5	Ethische vragen over kennisontwikkeling door onderzoek .....	50
<b>4</b>	<b>Handreiking aan de betrokken partijen</b> .....	53
4.1	Bevindingen in hoofdlijnen .....	53
4.2	Hoe de problemen bij onderzoeksagendering aan te pakken? .....	54
4.3	Hoe vertekening van gesponsord onderzoek tegen te gaan? .....	59
	<b>Literatuur</b> .....	67
	<b>Bijlage 1</b> .....	71
	<b>Bijlage 2</b> .....	73
	<b>Bijlage 3</b> .....	75



# Samenvatting

Dit signalement verkent de invloed van de financier (met name de industrie) op het ontwikkelen van medische kennis, en de ethische vragen die daardoor worden opgeroepen. Daarbij gaat het vooral om het beslissen op welke gebieden kennis moet worden ontwikkeld en om de daadwerkelijke ontwikkeling van die kennis door onderzoek. Waar in het vervolg wordt gesproken over 'sponsoring' en 'sponsor' wordt daarmee 'financiering' en 'financier' van onderzoek bedoeld. Het signalement is gebaseerd op een achtergrondstudie van prof. dr. R. Bal c.s. in opdracht van de Gezondheidsraad en op literatuurstudie en interviews met deskundigen. De Beraadsgroep Gezondheidsethiek & -recht van de Gezondheidsraad stelde het signalement op. Het verschijnt onder auspiciën van het Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG), een samenwerkingsverband van de Gezondheidsraad en de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. De Gezondheidsraad is verantwoordelijk voor de inhoud.

## Invloeden op de onderzoeksagenda

In hoofdstuk 1 wordt benadrukt dat ook andere dan industriële sponsors, bijvoorbeeld de overheid en charitatieve fondsen, onderzoek financieren en daardoor invloed uitoefenen op de researchagenda. Bij besluitvorming door de overheid over agendering en prioritering van uit de publieke middelen te betalen onderzoek (welk publiek belang moet prioriteit krijgen?) kunnen ook deelbelangen en compromissen een rol spelen. Ook het feit dat er voor sommige ziekten charitatieve fondsen bestaan en voor andere niet, kan zorgen voor scheefgroei in de kennisontwikkeling. Dergelijke thema's verdienen eveneens aandacht, maar komen in dit signalement slechts beperkt aan de orde.

## Industriële sponsoring

Hoofdstuk 2 verkent de invloed van industriële sponsoring op de samenstelling van de researchagenda. Juist in dit eerste stadium van kennisontwikkeling komt het normatieve karakter ervan scherp tot uiting. Het bedrijfsleven is geneigd vooral onderwerpen op te pakken en kennisgebieden te ontwikkelen waarvan verwacht mag worden dat er op afzienbare termijn geld mee kan worden verdiend. Dat is begrijpelijk, omdat een onderneming nu eenmaal winstgevend moet zijn om te kunnen voortbestaan. Bij de samenstelling van de industriële researchagenda speelt de maatschappelijke behoefte aan kennis primair een rol waar deze behoefte samenvalt met commerciële haalbaarheid. Commerciële haalbaarheid en maat-

schappelijk belang kunnen goed samengaan, maar de biomedische kennis zou scheefgroeien als kennisontwikkeling te zeer afhankelijk zou zijn van het industriële onderzoek. Dat zou ook negatieve consequenties hebben voor de kwaliteit van preventie en zorg.

De waarschuwing voor eenzijdige kennisontwikkeling wordt onderbouwd met vier *case studies*: geneesmiddelenonderzoek; onderzoek naar diagnostica; voedingsonderzoek; *public health* onderzoek. Op deze gebieden worden leemten in de ontwikkelde kennis in kaart gebracht. Ook wordt aandacht gevraagd voor mogelijke keerzijden van de toegenomen verwevenheid van industrieel en klinisch onderzoek. Een risico is dat de hoogte van de door de industrie betaalde vergoedingen bij de samenstelling van de klinische researchagenda veel gewicht in de schaal legt, hetgeen ten koste kan gaan van aandacht voor maatschappelijk nut en kwaliteit. Mogelijkheden en beperkingen van *Public Private Partnerships* (PPP's), waarbij de publieke en private sector gezamenlijk onderzoeksprojecten tot uitvoering brengen, worden besproken. Het PPP-model is vooral toegesneden op onderzoek waarbij er een kans bestaat dat de uitkomsten (op termijn) economisch valoriseerbaar zijn. Het model biedt geen soelaas voor onderzoek waarvan de uitkomsten zeker niet commercieel te vermarkten zijn, zoals bij veel onderzoek naar collectieve *public health* interventies het geval is.

### **Scheefgroei biomedische kennis**

Hoofdstuk 3 vat de voornaamste resultaten van de vier *case studies* samen. De onderzochte kennisgebieden ondervinden alle de gevolgen van het *crowding out effect*: kennisgebieden waarop de verkoop van producten en het maken van winst niet, althans minder, aan de orde zijn, blijven in vergelijking met economisch valoriseerbare kennisgebieden achter in ontwikkeling, al bestaat er vanuit maatschappelijk oogpunt wel degelijk behoefte aan deze kennis. De volgende factoren spelen hierbij een rol:

- 1 De industrie is geneigd niet meer onderzoek te doen dan voor registratie van een nieuw product is vereist, zoals bij geneesmiddelen en diagnostica;
- 2 De mogelijkheden voor patentering zijn op bepaalde terreinen beperkt, bijvoorbeeld bij onderzoek naar de invloed van voedingsmiddelen op de gezondheid;
- 3 Soms bestaat er in een bepaald domein weinig behoefte aan commerciële producten, zoals op het gebied van *public health*.

Deze bevindingen roepen ethische vragen op, onder meer naar de mate waarin het *crowding out effect* leidt tot onevenwichtige of zelfs onrechtvaardige keuzen en uitkomsten op het gebied van kennisontwikkeling, mogelijke grenzen aan de vrijheid om eigen onderzoeksprioriteiten te stellen, en de verantwoordelijkheid van de overheid en anderen om bij te sturen. Over deze en dergelijke vragen zou meer discussie moeten plaatsvinden.

In het proces van kennisontwikkeling volgt na het stadium van agendering en prioritering het stadium van het doen van onderzoek. Uit de internationale literatuur is bekend dat onderzoek naar een product van een bedrijf dat door dat bedrijf wordt betaald, voor dat product gunstiger



resultaten oplevert dan onderzoek naar datzelfde product bekostigd uit andere middelen. Deze vertekening ten gunste van het product van de sponsor is verontrustend, ook omdat het vertrouwen in onderzoek erdoor kan worden aangetast. Verklaringen voor het feit dat bij gesponsord onderzoek het product van de sponsor er significant vaker goed uitkomt, bewegen zich op drie niveaus: vergelijken met placebo in plaats van met een werkzaam middel; selectief publiceren van voor de sponsor gunstige onderzoeksresultaten; een gunstige vergelijking kiezen, bijvoorbeeld door het middel waarmee wordt vergeleken, inadequaat te doseren.

De in de literatuur aangetroffen uitkomsten ten gunste van het product van de sponsor geven eveneens aanleiding tot ethische vragen. Welke implicaties hebben deze uitkomsten voor het handelen van de diverse actoren, zoals artsen/onderzoekers en hun instellingen, wetenschappelijke tijdschriften en hun redacties, sponsors/fabrikanten en de overheid? Daarover moeten de betrokkenen de discussie aangaan.

## **Suggesties voor oplossingen**

In het vierde en laatste hoofdstuk worden suggesties gedaan voor de wijze waarop men de gesignaleerde problemen het hoofd zou kunnen bieden. Steeds gaat het daarbij om de vraag welk aandeel de genoemde actoren kunnen hebben in mogelijke oplossingen. De overheid kan op onderdelen een sturende invloed uitoefenen, maar ook attitudeverandering door de professionals en de rol van het bedrijfsleven zelf zijn belangrijk.

Het potentieel aan researchcapaciteit en beschikbare proefpersonen/patiënten in biomedisch onderzoek is beperkt. Gezien de uitkomsten van de *case studies* en het *crowding out effect* valt te vrezen dat de beschikbare capaciteit niet steeds wordt aangewend voor het genereren van kennis waaraan vanuit volksgezondheidsoogpunt de meeste behoefte bestaat. Om deze reden zouden de genoemde actoren zich gezamenlijk moeten bezinnen op hun rol en verantwoordelijkheid bij het financieren, agenderen en prioriteren van biomedisch onderzoek. Verschillende opties voor het tegengaan van het *crowding out effect* door de betrokken partijen worden besproken. Betrokkenen zouden ervan doordrongen moeten zijn dat zogenoemde *seeding trials* (dat zijn gesponsorde *trials* met als enig doel een reeds geregistreerd product in de pen van de voorschrijvend arts te krijgen) geen nieuwe kennis opleveren en daarom wetenschappelijk niet te rechtvaardigen zijn.

Vertekening van onderzoeksresultaten bij industriële sponsoring kan worden bestreden door te voorkomen dat een onderzoeksopzet a priori gericht is op het vinden van een voor de sponsor gunstig onderzoeksresultaat. Ook daaraan kunnen de betrokken partijen een bijdrage leveren, elk op hun eigen wijze. In dit opzicht is de laatste jaren het nodige in gang gezet. Placebogecontroleerd onderzoek moet, indien er al een geaccepteerde andere behandeling is, verder worden teruggedrongen; onderzoeksresultaten die de sponsor tegenvallen, moeten

ook worden gepubliceerd; het middel waarmee wordt vergeleken, moet optimaal worden gedoseerd.

De belangrijkste waarborg tegen de bedoelde vertekening is de onafhankelijkheid van de onderzoeker. Hoe minder belangenverstremming tussen sponsor en onderzoeker, des te kleiner de noodzaak voor de onderzoeker de sponsor 'welgevallig' te zijn en des te kleiner de kans op *bias* in de onderzoeksresultaten. Belangenverstremming kan bijvoorbeeld ontstaan door het accepteren van persoonlijke beloningen of andere vormen van financiële ondersteuning, zoals voor congresbezoek en daaraan gerelateerde kosten. Artsen/onderzoekers moeten zich tegenover de sponsor zelfbewuster, met meer afstand, dus onafhankelijker opstellen. Verder is een belangrijke ontwikkeling dat lopende onderzoeken in toenemende mate via trialregisters openbaar worden gemaakt en dat daarin belangenverstremming en sponsoring moeten worden gemeld.

# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

Wetenschappelijke kennis en kennisontwikkeling zijn van groot belang voor de bevordering van de volksgezondheid en de zorg en het daarop gerichte overheidsbeleid. De Gezondheidsraad heeft tot taak regering en parlement te adviseren over de stand van wetenschap op het gebied van de volksgezondheid. Sinds de Gezondheidsraad in 2008 met de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) is gefuseerd, maakt ook het adviseren over de prioriteiten van het gezondheidsonderzoek deel uit van de taak van de raad. De Gezondheidsraad beoordeelt dus niet alleen de inhoud, betrouwbaarheid en kwaliteit van reeds beschikbare kennis, maar adviseert ook over de maatschappelijke 'researchagenda' die aangeeft aan welke nieuwe kennis er behoefte is en hoe deze tot stand kan komen.

Kennisontwikkeling is geen neutraal, op zichzelf staand fenomeen. Ook normatieve processen beïnvloeden de totstandkoming van de researchagenda. Naast algemeen maatschappelijke waarden en normen, bijvoorbeeld het streven naar goede zorg, spelen deelbelangen een rol. Ook commerciële invloeden doen zich gelden. Immers, gezien de grote betekenis van wetenschappelijke kennis voor zorggerelateerde markten – bijvoorbeeld op het gebied van geneesmiddelen, diagnostica en voedingsmiddelen met gezondheidsclaims – hebben commerciële bedrijven aanzienlijke belangen bij het tot stand komen van medische en gezondheidswetenschappelijke kennis. Deze bedrijven houden zich dan ook sinds jaar en dag bezig met *Research & Development* (R&D) en het sponsoren (financieren) van wetenschappelijk onderzoek. Daarbij is niet alleen de maatschappelijke behoefte sturend, maar evenzeer de vooraf ingeschatte mogelijkheden om de te verwerven kennis en de daaruit voorkomende producten winstgevend te vermarkten.

Dit proces heeft veel voor de volksgezondheid belangrijke kennis en kansen opgeleverd, maar er zijn ook risico's. Want als het commerciële belang – eventueel in de vorm van publiek-private samenwerking – de wetenschappelijke kennisproductie te zeer gaat sturen, kan dat het onafhankelijk, betrouwbaar en evenwichtig tot stand komen van kennis en de maatschappelijke onderzoeksagenda belemmeren. Dat kan, op de korte of langere termijn, gevolgen hebben voor de volksgezondheid.

Er zijn verschillende normatieve invalshoeken van waaruit men de invloed van sponsoring van research op de kennisagenda en de productie van kennis kan bestuderen:

- De invalshoek van de bestudeerde thematiek. Naarmate men hogere verwachtingen heeft van een bepaald thema wat betreft valorisatie en winstmogelijkheden, zal de bestudering daarvan vanuit die optiek sterker worden gestimuleerd. Onderzoek naar onderwerpen met beperkte of geen winstverwachting, zoals langlopende *public health* interventies op het gebied van gedragsverandering, is sterk afhankelijk van de publieke middelen. Die zijn relatief bescheiden, ook qua looptijd. Men kan zich afvragen of de bestaande maatschappelijke geldstromen voor onderzoek wel in verhouding staan tot het maatschappelijk belang van dat onderzoek, en of er geen sprake is van disbalans. Te denken valt bijvoorbeeld aan het mechanisme dat het publiek via de geneesmiddelenprijzen impliciet de continuïteit van de R&D van de farmaceutische industrie financiert, terwijl een dergelijk mechanisme niet voorhanden is voor de financiering van de R&D van interventies op het terrein van *public health* en zorg.
- De invalshoek van de beschikbare researchcapaciteit. Klinische onderzoekers, maar ook artsen en patiënten kennen uiteraard een maximale belasting wat betreft medewerking aan onderzoek. Naarmate deze capaciteit meer wordt bezet door commercieel getint onderzoek – waarvoor in het algemeen aantrekkelijke onderzoeksbudgetten en vergoedingen per geïnccludeerde patiënt worden verstrekt – neemt de veldruimte voor ander onderzoek af. De keuzes die onderzoeksinstellingen en individuele onderzoekers in dit verband maken, hebben dus normatieve implicaties.
- De invalshoek van de onderzoeksresultaten. Er zijn de afgelopen jaren veel wetenschappelijke publicaties verschenen waaruit blijkt dat er verband bestaat tussen de aard van de sponsor (al dan niet commercieel) en de resultaten van het uitgevoerde onderzoek.
- De invalshoek van rapportage en disseminatie van onderzoeksresultaten. Het blijkt niet vanzelfsprekend te zijn dat alle uitkomsten van het gesponsorde onderzoek via publiek toegankelijke wetenschappelijke kanalen worden gepubliceerd en verspreid.

Tegen deze achtergrond is dit ethische signalement geschreven. Vanuit een normatieve invalshoek worden observaties en agendapunten aangedragen in relatie tot de invloed van (industriële) sponsoring van medisch en gezondheidswetenschappelijk onderzoek. De observaties roepen fundamentele ethische vragen op, onder meer over de mate waarin betrokken partijen eigen onderzoeksprioriteiten mogen stellen en over de verantwoordelijkheid om bij te sturen (paragrafen 3.2 en 3.5). De aandacht gaat speciaal uit naar de implicaties voor de maatschappelijke researchagenda. Aandachtsgebieden die tezamen een aanzienlijk deel van het gezondheidsonderzoek uitmaken, zijn als voorbeeld genomen, namelijk

- geneesmiddelenonderzoek
- onderzoek naar diagnostica
- onderzoek op het gebied van gezonde voeding
- *public health* onderzoek in het algemeen.

Ook andere dan industriële sponsors, bijvoorbeeld de overheid en charitatieve fondsen, oefenen invloed uit op de agendering en uitvoering van onderzoek. Het feit bijvoorbeeld dat er voor sommige ziekten charitatieve fondsen (collectebusfondsen) bestaan en voor andere ziekten niet, kan zorgen voor scheefgroei in de kennisontwikkeling. Ook bij de besluitvorming door de overheid over agendering en prioritering van uit de publieke middelen te betalen onderzoek (welk publiek belang moet prioriteit krijgen?) kunnen allerlei deelbelangen en compromissen een rol spelen. Dergelijke thema's verdienen eveneens aandacht, maar komen in dit signalement slechts beperkt aan de orde, namelijk waar het gaat om het zoeken naar evenwicht tussen private en publieke financiering.

## 1.2 Vraagstelling, doelstelling

De vraagstelling luidt: wat is er bekend over de implicaties van het systeem van industriële sponsoring voor de ontwikkeling van biomedische kennis, en welke ethische vragen roept dat op? In de ontwikkeling van kennis worden vier stadia onderscheiden, namelijk

- a Agendering en prioritering (van gebieden waarop kennis moet worden ontwikkeld);
- b Ontwikkeling van deze kennis (door middel van onderzoek);
- c Disseminatie van deze kennis (waaronder verspreiding van de resultaten van onderzoek, educatie); en
- d Toepassing van deze kennis in de praktijk (o.a. door richtlijnontwikkeling).

Dit onderscheid is verhelderend, maar nogal kunstmatig. Het gaat in feite om een cyclisch proces waarbij de verschillende stadia in elkaar overlopen. De aandacht zal in dit signalement vooral uitgaan naar de twee eerstgenoemde stadia (a. agendering en prioritering, en b. kennisontwikkeling door onderzoek) en naar het derde stadium (c) voor zover dit betreft de publicatie van onderzoek. Deze zaken raken het meest aan de *core business* van de Gezondheidsraad. In een recent RVZ-rapport ligt de nadruk meer op het derde en vierde stadium.<sup>1</sup>

In dit signalement worden de termen 'sponsoring' en 'sponsor' gebruikt in de betekenis van 'financiering' en 'financier' van onderzoek. Deze betekenis is een andere dan in de richtlijnen voor Good Clinical Practice (GCP). In de GCP-richtlijnen wordt 'sponsor' gedefinieerd als: *An individual, company, institution, or organization which takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a clinical trial.*

De doelstelling van het signalement is signalerend en verkennend.

## 1.3 Aanpak

Dit signalement is gebaseerd op een achtergrondstudie die door prof. dr. R. Bal c.s. in opdracht van de Gezondheidsraad is verricht, op literatuurstudie en op interviews met deskundigen. De achtergrondstudie is te raadplegen via de website van het Centrum voor Ethiek

en Gezondheid (<http://www.ceg.nl>) en de Gezondheidsraad (<http://www.gezondheidsraad.nl>).  
Namen en functies van geïnterviewden treft u aan in bijlage 1.

## 1.4 Verantwoording

Dit signalement is opgesteld door de Beraadsgroep Gezondheidsethiek & -recht van de Gezondheidsraad. Het werd getoetst door de Raad voor Gezondheidsonderzoek en de Beraadsgroep Geneeskunde. De deelstudie over het voedingsonderzoek (2.7) werd besproken met de Beraadsgroep Voeding en de deelstudie over het *public health* onderzoek (2.8) met de Beraadsgroep Maatschappelijke Gezondheidszorg. Het signalement verschijnt onder auspiciën van het Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG), een samenwerkingsverband van de Gezondheidsraad en de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RVZ). De Gezondheidsraad is verantwoordelijk voor de inhoud van dit signalement.

## 2 Industriële sponsoring en de onderzoeksagenda

Na paragrafen over agendering (2.1) en financiering (2.2) van onderzoek, klinisch onderzoek (2.3) en de rol van *Public Private Partnerships* (2.4) verkennen we in dit hoofdstuk de invloed van de wijze van sponsoring op de onderzoeksagenda op verschillende gebieden van de medische kennis. Het gaat om vier *case studies*, namelijk Geneesmiddelenonderzoek (2.5); Onderzoek naar diagnostica (2.6); Voedingsonderzoek (2.7); en *Public health* onderzoek (2.8). Dat leidt tot identificatie van leemten in de kennis.

### 2.1 Agendering en prioritering

Het eerste stadium van kennisontwikkeling is het stadium van agendering en prioritering. Dit stadium is van cruciaal belang voor het hele proces. Immers, als een onderwerp of gebied niet als potentieel interessant of belangrijk wordt geïdentificeerd, is er weinig kans dat er onderzoek naar wordt gedaan en zonder onderzoek komt er op dat onderwerp of gebied helemaal geen kennis tot stand. Ondanks het belang van dit stadium is er minder onderzoek naar gedaan dan naar de andere stadia.

Kennisontwikkeling is, zoals we zagen, geen neutraal fenomeen. Het proces waardoor kennis beschikbaar komt ten behoeve van de bevordering van welzijn en goede zorg wordt – al dan niet bewust – gestuurd. Die (impliciete) sturingsmechanismen hebben normatieve implicaties. De vraag hoe de kennisstroom wordt beïnvloed is een maatschappelijk normatief vraagstuk. Juist in het eerste stadium van kennisontwikkeling, de agendering en prioritering, komt het normatieve karakter scherp tot uiting. Hier verkennen we dit karakter, waarbij we vooral zoeken naar leemten in de kennis.

De ontwikkeling van medische mogelijkheden, met name geneesmiddelen, geschiedt voor een belangrijk deel via de ondernemingsgewijze productie. Dit heeft indrukwekkende successen opgeleverd, waarvan veel patiënten dagelijks de vruchten plukken. Maar tegelijkertijd geldt dat het bedrijfsleven vooral geneigd is onderwerpen en kennisgebieden op te pakken en te ontwikkelen waarvan verwacht mag worden dat die op afzienbare termijn te 'vermarkten' zijn, dat wil zeggen dat er op de een of andere manier geld mee kan worden verdiend. Dat is begrijpelijk: een onderneming moet nu eenmaal winstgevend zijn om te kunnen voortbestaan. Maar het betekent wel dat het bedrijfsleven niet snel uit zichzelf kennis zal ontwikkelen waar-

van de 'vermarktbaarheid' onwaarschijnlijk of onzeker is, terwijl er vanuit maatschappelijk oogpunt juist grote behoefte kan zijn aan dergelijke niet of minder goed valoriseerbare kennis. De maatschappelijke behoefte aan kennis speelt bij samenstelling van de industriële researchagenda primair een rol waar deze behoefte samenvalt met commerciële haalbaarheid c.q. de mogelijkheid winst te behalen. De veronderstelling daarbij is dat als de winstverwachtingen van een bepaald product groot zijn, ook de maatschappelijke behoefte daaraan groot zal zijn.

Dat commerciële haalbaarheid en maatschappelijk belang heel goed kunnen samengaan, staat hier niet ter discussie. De (met *case studies* te onderbouwen) stelling in dit signalement is dat de biomedische kennis zou scheefgroeien, als kennisontwikkeling te zeer afhankelijk zou zijn van het industriële onderzoek. Dat zou ook negatieve consequenties hebben voor de kwaliteit van preventie en zorg. Daarom is het in het publieke belang om de maatschappelijke behoeften aan kennisontwikkeling goed in de gaten houden.

Fabrikanten kunnen direct invloed uitoefenen op de onderzoeksagenda door onderzoek te financieren. Daarnaast kunnen ze de onderzoeksagenda ook indirect beïnvloeden, namelijk via de personen die onderzoek doen, doordat bedrijven bijzondere hoogleraarschappen instellen of zeer intensief contact onderhouden met onderzoekers. Bij een bijzonder hoogleraarschap dat door een bedrijf wordt gefinancierd, ligt het onderzoek van die hoogleraar vaak op een terrein waar dat bedrijf belang bij heeft en is er dus een direct effect op de agendering van onderzoek. Uit onderzoek van de *Volkskrant* (12 april 2008) bleek dat van de 5481 leerstoelen aan Nederlandse universiteiten er 1313 (bijna een kwart) extern gefinancierd zijn. In een deel van de gevallen gaat het om sponsoring door bedrijven: van de 1313 extern gefinancierde leerstoelen wordt 27 procent door bedrijven betaald.

## 2.2 Financiering

Onderzoeksgelden zijn niet alleen afkomstig van het bedrijfsleven, maar ook van de overheid, de Europese Unie en charitatieve fondsen, zoals de Nederlandse Hartstichting, het Diabetesfonds, KWF Kankerbestrijding en (indirect) de Postcodeloterij. In dit verband spreekt men ook wel van de publieke sector (overheid, EU) en de private sector, waarbij deze laatste weer kan worden onderscheiden in de *non profit* (charitatieve fondsen) en de *profit* sector (bedrijfsleven).

Als uitvloeisel van de Lissabon akkoorden (2000) hebben de lidstaten van de Europese Unie in 2002 in Barcelona afgesproken dat zij ernaar zullen streven om 3% van hun Bruto Nationaal Product (BNP) te besteden aan *Research & Development*. Een derde hiervan moet komen uit publieke investeringen en tweederde uit private investeringen. Als EU-lid is Nederland aan deze inspanningsverplichting gebonden. De publieke investeringen in onderzoek en ontwikkeling bedragen in Nederland echter slechts 0,7 à 0,8% van het BNP, dat is 0,2 à 0,3% onder de overeengekomen norm van 1%. Bij een BNP van 600 miljard euro komt dat neer op



een gat van ruim 1 miljard euro, zoals prof. dr. P. Nijkamp in december 2008 in zijn afscheidsrede als NWO-voorzitter constateerde. Zijn conclusie luidde dat Nederland voor een fatsoenlijk wetenschapslaan nog steeds te weinig geld in onderzoek steekt (zie ook interview in de *Volkskrant* van 3 januari 2009). Overigens scoort het bedrijfsleven naar verhouding nog minder goed, omdat het percentage private investeringen rond de 1% van het BNP schommelt, terwijl het 2% zou moeten zijn.

In 2001 besteedden de vijftien EU-landen gemiddeld 1.98% van hun Gross Domestic Product (GDP) aan R&D, waarvan 56% voor rekening van het bedrijfsleven. Dat ligt ver onder de investeringen in R&D die de Verenigde Staten en Japan deden. De Verenigde Staten besteedde daaraan 2.72% van het GDP, waarvan 67% door het bedrijfsleven, en Japan 3.07% van het GDP, waarvan 73% door het bedrijfsleven (UK Postnote 2004). Alle bovenstaande cijfers betreffen R&D in het algemeen.

Over de biomedische R&D valt het volgende te melden. In 2004 besteedde de *non-market* sector in de Verenigde Staten tussen de 0.37 en 0.40% van het GDP aan biomedische R&D, terwijl de vijftien 'oude' EU-landen in datzelfde jaar gemiddeld slechts 0.17% van het GDP daaraan besteedden. In de Verenigde Staten gaat het dus om een meer dan tweemaal zo hoog percentage. Mede tegen deze achtergrond moeten de aanbevelingen van de European Science Foundation (ESF) en de European Medical Research Council (EMRC) uit 2007 worden gezien om de publieke middelen voor medisch onderzoek in Europa binnen tien jaar te verdubbelen, namelijk tot minimaal 0.25% van het BNP, met een groeiend aandeel voor PPP-programma's (zie paragraaf 2.4) (<http://www.esf.org>).

De omvang van gezondheidsgerelateerde R&D in Nederland is als volgt. In 2003 werd daaraan in Nederland in totaal 1702 miljoen euro uitgegeven, waarvan 653 miljoen door universiteiten en UMC's, 462 miljoen door de farmaceutische industrie, 254 miljoen door de overige industrie en groothandel, 187 miljoen door researchbedrijven en 146 miljoen door andere instellingen dan universiteiten en UMC's (cijfers ontleend aan lezing H. Smid, directeur ZonMw, op 1 oktober 2008 te Utrecht).

Onder meer met het oog op een evenwichtige kennisontwikkeling en het bevorderen van onderzoek naar maatschappelijk belangrijke thema's op het gebied van volksgezondheid en gezondheidszorg, heeft de overheid organisaties in het leven geroepen als ZonMw en de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO). Daarnaast zijn de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) en de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) verantwoordelijk voor fundamenteel ofwel basaal onderzoek, waarbij kennisontwikkeling op zichzelf centraal staat.

ZonMw, de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie, stelt publiek geld (van het ministerie van VWS en NWO) beschikbaar voor het genereren van kennis op het gebied van gezondheidsonderzoek, beleid en zorginnovatie (<http://www.zonmw.nl>).

In 2007 subsidieerde ZonMw projecten (niet alleen wetenschappelijk onderzoek maar ook projecten gericht op implementatie) voor ca. 155 miljoen euro, waarvan ca. 111 miljoen gefinancierd door VWS, 35 miljoen door NWO, en de resterende 9 miljoen door derden (charitatieve fondsen, andere ministeries). De RGO, die na een fusie in 2008 onderdeel uitmaakt van de Gezondheidsraad, heeft tot taak de ministers van VWS, OCW en Economische Zaken te adviseren over prioriteiten in het gezondheidsonderzoek, het zorgonderzoek en de technologieontwikkeling in de sector en over de daarbij behorende infrastructuur, waarbij steeds het maatschappelijk perspectief uitgangspunt is. Agendering en prioritering van onderzoek is dus een belangrijk aspect van missie en visie van de RGO.

Adviezen van de RGO hebben meer dan eens geresulteerd in onderzoeksprogramma's bij ZonMw.<sup>2</sup> Voorbeelden zijn de RGO-adviezen over revalidatie (1998), openbare geestelijke gezondheid en geestelijke gezondheidszorg (1999), preventie (2001), besmettelijke ziekten (2003) en medische zorg voor ouderen (2006). De RGO-adviezen over *public health* (2000-2003) resulteerden in een ZonMw-programma Academische Werkplaatsen Publieke Gezondheid en in een negental werkplaatsen. Ook een RGO-advies waarin een researchagenda werd gepresenteerd voor de medische biotechnologie (2006) – met als topprioriteiten a. vet-zucht/diabetes mellitus/hart- en vaatziekten, b. kanker, c. aandoeningen van het bewegingsapparaat, in het bijzonder osteoarthritis – werd door de regering overgenomen.

Er waren echter ook RGO-adviezen die minder *impact* hadden, bijvoorbeeld de RGO-adviezen over traumazorg (2002) en arbeidsgeneeskunde (2003). Er zijn op het gebied van de traumazorg en arbeidsgeneeskunde nog steeds 'witte vlekken' in de kennis die vanuit maatschappelijk perspectief opgevuld zouden moeten worden. Een *casestudy* in een recent RGO-advies<sup>3</sup> bevestigt een witte vlek in het academisch onderzoek op het gebied van de arbeidsgeneeskunde. Een ander voorbeeld van een onderzoeksgebied met witte vlekken is het geneesmiddelenonderzoek (zie ook RGO advies *Kennisinfrastructuur Farmaceutische Zorg* (2005). Sommige onderwerpen werden niet door de industrie opgepakt, terwijl ook ZonMw er weinig aandacht aan besteedde, omdat daartoe nauwelijks opdrachten werden verleend. Een voorbeeld is het – voor de registratie ervan niet verplichte – onderzoek naar het verantwoord afbouwen van geneesmiddelen.

## 2.3 Klinisch onderzoek

Bij de voor academisch onderzoek beschikbare financiën wordt doorgaans onderscheid gemaakt tussen de 'eerste', 'tweede', 'derde' en 'vierde' 'geldstroom'. De termen eerste en tweede geldstroom hebben een vastomlijnde betekenis: onder de eerste geldstroom wordt verstaan het van het minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen afkomstige vaste universitaire budget (de rijksbijdrage) en met de tweede geldstroom worden de subsidies van ZonMw en NWO bedoeld. De invulling die aan de term derde geldstroom wordt gegeven verschilt nogal (zie bijvoorbeeld [http://www.hiil.nl/nwohome.nsf/pages/NWOP\\_6EYCLQ](http://www.hiil.nl/nwohome.nsf/pages/NWOP_6EYCLQ) en <sup>4</sup>). In dit signalement verstaan we onder derde geldstroom de subsidies van departementen, de

Europese Unie en particuliere *non-profit* fondsen (hierna te noemen: charitatieve fondsen), en onder de vierde geldstroom financiering door het bedrijfsleven. Daarnaast kunnen onderzoekers en onderzoeksinstellingen financiële middelen ter beschikking hebben uit legaten en donaties van particulieren.

Sinds medio jaren tachtig worden universiteiten van overheidswege aangespoord om de 'vierde geldstroom' aan te boren, dat wil zeggen om meer contractresearch te doen met als opdrachtgever het bedrijfsleven. De eerste geldstroom voor onderzoek is door de jaren heen gelijk gebleven of licht gestegen, terwijl de andere geldstromen relatief meer stijging vertoonden. De universiteiten gingen op zoek naar andere financiële bronnen, in aanvulling op het vaste universitaire budget. De hoeveelheid onderzoek die in opdracht van de (farmaceutische) industrie werd gedaan, nam toe; het academisch-medisch onderzoek en het industriële onderzoek raakten steeds meer met elkaar verweven.

Deze ontwikkeling wordt verschillend gewaardeerd. Gewoonlijk worden de positieve aspecten ervan benadrukt (meer geld, dus meer mogelijkheden voor onderzoek), waarbij men wel de noodzaak onderkent van garanties voor de onafhankelijkheid van het te verrichten onderzoek.<sup>5</sup> Soms zijn academische onderzoekers in hun samenwerking met de industrie zelfs zo succesvol dat zij in staat zijn hun academische onderzoeksagenda (*investigator driven research*) uit te voeren met behulp van financiën afkomstig van de vierde geldstroom. Dan gaat het vooral om omvangrijke onderzoeksgroepen die niet voor een enkele fabrikant maar voor vele fabrikanten onderzoek doen. Hun strategie is dat zij op deze manier een te grote invloed van één fabrikant op de samenstelling van hun onderzoeksagenda tegengaan.

Deze toegenomen verwevenheid heeft ook keerzijden. Een risico is dat het (relatieve) gemak waarmee industriële gelden voor onderzoek kunnen worden verkregen (niet altijd *peer review*, zoals bij subsidies van ZonMw en charitatieve fondsen, minder competitie met collega-onderzoekers) en de hoogte van de door de industrie betaalde vergoedingen bij de samenstelling van de academische researchagenda veel gewicht in de schaal leggen, hetgeen ten koste kan gaan van de aandacht voor maatschappelijk nut en kwaliteit. Dat zullen we hierna toelichten aan de hand van enkele aan de academisch medische praktijk ontleende voorbeelden.

Aan het maatschappelijk nut van sommige onderzoeken die in opdracht van de industrie worden uitgevoerd, kan men twijfelen. Te denken valt bijvoorbeeld aan placebogecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel voor een aandoening waarvoor al meer dan één werkzaam geneesmiddel op de markt is (*me too's*<sup>6</sup>). Onderzoek waaruit de meerwaarde van een nieuw middel ten opzichte van bestaande middelen blijkt, is veel belangrijker, omdat het beter aansluit bij de behoeften die er bij patiënten en artsen leven (zie ook paragraaf 2.5). Niet minder belangrijk is onderzoek waarbij farmacologische en niet-farmacologische interventies worden vergeleken, of complexe strategieën waarvan geneesmiddelen al dan niet een onderdeel zijn, evenals andere medische of paramedische handelingen, zoals klinische diagnostiek en de toepassing van diagnostische technologie, chirurgische en

verloskundige technieken, revalidatiemethoden en psychotherapeutische interventies. Daarbij kan het ook gaan om stapsgewijs opgebouwde protocollen of richtlijnen waarvan diagnostische, therapeutische en follow-upelementen deel kunnen uitmaken. Dergelijk klinisch onderzoek, dat over de hele breedte van de gezondheidszorg noodzakelijk is, valt in de regel buiten het bereik van industriële sponsoring. En omdat het vaak om meer dan één mogelijke aanpak gaat, komt het dikwijls ook niet in aanmerking voor financiering vanuit charitatieve fondsen. Publieke financiering, al dan niet via de budgetten van de universitair medische centra, is hier dan ook van vitaal belang. Vanwege de grote omvang van dit onderzoeksgebied is echter het creëren van aanvullende bronnen nodig. Dat dit besef ook internationaal begint door te dringen blijkt uit het recente initiatief van de regering van de Verenigde Staten om *comparative effectiveness research* een belangrijke financiële injectie te geven (zie slot paragraaf 4.2).

Een probleem kunnen verder de hoge vergoedingen zijn die fabrikanten per te includeren patiënt betalen, soms zelfs vele duizenden euro's. Of de hoogte van een vergoeding aanvaardbaar is, hangt onder meer af van wat er ten behoeve van het onderzoek moet worden gedaan. Soms moet er bijvoorbeeld een researchverpleegkundige worden aangesteld. Patiënten zelf zijn er doorgaans onkundig van dat voor hun deelname een bepaalde vergoeding wordt betaald. Een heikel punt is dat vergoedingen voor de ene *trial* zonder duidelijke redenen veel hoger kunnen zijn dan die voor een andere. In zulke gevallen dreigt niet het maatschappelijk nut van het onderzoek te bepalen of dat wordt uitgevoerd, maar de hoogte van de te betalen vergoedingen. De praktijk is namelijk dat er voor het uitvoeren van *trials* met de hoogste vergoedingen veel belangstelling in het veld bestaat. *Trials* met even zinnige of zinniger vraagstellingen maar veel lagere vergoedingen per patiënt komen minder goed van de grond.

Naar aanleiding van bovenstaande voorbeelden dringt zich eveneens de vraag op aan welk onderzoek je patiënten eigenlijk mag blootstellen. Is het wel ethisch te verantwoorden om patiënten te vragen deel te nemen aan onderzoek dat maatschappelijk van ondergeschikt belang is, bijvoorbeeld placebogecontroleerd onderzoek naar *me too's*? Hierbij zijn uiteraard ook de beroepsethiek en de integriteit van de individuele onderzoeker in het geding. Deze zou zijn medewerking aan *me too trials* kunnen weigeren, als hij of zij het nut daarvan niet inziet en patiënten er daarom niet aan wil blootstellen. Niet alleen placebogecontroleerd maar ook vergelijkend onderzoek kan ethisch problematisch zijn. Als het nieuwe middel niet beter, maar hoogstens even goed kan zijn als een reeds bestaand middel, ook wat betreft bijwerkingen, mag je proefpersonen/patiënten er dan wel aan blootstellen? Dat zo'n doelstelling ten behoeve van registratie geaccepteerd is, hoeft niet te betekenen dat deze ook ethisch aanvaardbaar is. En zou het wat uitmaken voor de aanvaardbaarheid, als kan worden aangetoond dat *me-too* preparaten geneesmiddelen goedkoper maken?

Hierbij moet worden aangetekend dat in Nederland de wetenschappelijke en ethische toetsing van medisch onderzoek met mensen bij wet is geregeld, namelijk de Wet medisch-weten-

schappelijk onderzoek met mensen (WMO). Dergelijk onderzoek moet zowel wetenschappelijk als ethisch de toets kunnen doorstaan van hetzij een erkende Medisch Ethische ToetsingsCommissie (METC) hetzij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Deze commissies geven alleen een positief oordeel, als 'redelijkerwijs aannemelijk is dat het wetenschappelijk onderzoek tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de geneeskunst zal leiden' (art. 3 onder a WMO). Het gaat dus om nieuwe wetenschappelijke inzichten. Of daaronder het goedkoper maken van geneesmiddelen kan worden begrepen is zeer de vraag.

Ook vanuit de invalshoek van het maatschappelijk verantwoord gebruik van het – per definitie beperkte - potentieel aan proefpersonen/patiënten kunnen er vragen rijzen. In de academische ziekenhuizen gebeurt zoveel onderzoek dat men haast patiënten tekort komt. In zulke situaties is het stellen van de juiste prioriteiten extra belangrijk, waarbij niet alleen het wetenschappelijke maar ook het maatschappelijke belang relevant is. Ook onderzoekscapaciteit is per definitie beperkt en kan maar één keer worden besteed, waarbij met name de tijd van artsen/onderzoekers kostbaar is. Bij een Universitair Medisch Centrum hebben zij drie hoofdtaaken: zorg, onderzoek en onderwijs/opleiding. Hierdoor zou ook spanning kunnen ontstaan met het streven naar goede zorg.

De laatste jaren hebben vrijwel alle academische ziekenhuizen researchcodes ontwikkeld, ter verduidelijking van de grens tussen geoorloofd en ongeoorloofd en verantwoord en onverantwoord handelen op het terrein van het klinisch onderzoek. In de algemene ziekenhuizen bestaan dergelijke codes meestal niet, terwijl deze ziekenhuizen ook onderzoek doen in opdracht van het bedrijfsleven. De grootste kans op twijfelachtig onderzoek (*me too trials*, *seeding trials* (over deze laatste: paragraaf 3.4)) bestaat daar waar de infrastructuur voor onderzoek zwak is ontwikkeld. Dat zal eerder het geval zijn in algemene ziekenhuizen en in huisartsenpraktijken dan in academische ziekenhuizen, al is klinisch onderzoek daar ook onderworpen aan toetsing door METC's\*.

Essentiële vragen bij de samenstelling van de onderzoeksagenda zijn dus: waar liggen de prioriteiten van een arts/onderzoeker en patiënt en door wie worden die prioriteiten gestuurd? In welke mate spelen daarbij motieven als het gemak waarmee onderzoek kan worden geworven en financiële overwegingen (inkomsten voor de onderzoeksgroep, hogere individuele verdiensten) een rol? Welke onderwerpen zouden gezien vanuit het publieke belang hoog op de agenda moeten staan, maar eindigen vaak laag, omdat andere zaken prioriteit krijgen? En de hamvraag: wat is daaraan te doen?

\* Fase IV onderzoek valt echter niet altijd onder de WMO. Fase IV onderzoek dat niet onder de WMO valt, wordt niet door METC of CCMO getoetst. Zie ook voetnoot in paragraaf 3.4.

## 2.4 Public Private Partnerships

Een *Public Private Partnership* (PPP) is een vorm van samenwerking tussen de publieke sector en de private sector, waarbij deze sectoren gezamenlijk projecten tot uitvoering brengen. Beoogd wordt dat deze sectoren door hun krachten te bundelen meer en betere resultaten kunnen bereiken dan elke sector afzonderlijk. Een sterk punt van het bedrijfsleven is dat het doorgaans beschikt over marktinzicht en investeringsmogelijkheden, terwijl de overheid goed zicht heeft op de maatschappelijke behoeften. Op het terrein van het medisch onderzoek kunnen PPP's internationaal hun nut bewijzen, bijvoorbeeld bij de ontwikkeling van *priority medicines*. Ook voor het overbruggen van de kloof tussen fundamenteel onderzoek en toegepast klinisch onderzoek (translationeel onderzoek) zijn PPP's geschikt, omdat kennis en deskundigheid die in de afzonderlijke sectoren zijn opgebouwd, binnen zo'n verband kunnen worden uitgewisseld, wat zowel de ontwikkeling van kennis als de implementatie daarvan nieuwe impulsen kan geven.

De Nederlandse overheid stimuleert dergelijke publiek-private samenwerking onder meer door er gelden uit het Fonds Economische Structuurversterking (FES) voor beschikbaar te stellen. Dit fonds (ruim 40 procent van de aardgasbaten) heeft tot doel versterking van de infrastructuur in Nederland, waartoe ook de technologie- en kennisinfrastructuur worden gerekend. De stimulans richt zich met name op die onderdelen van de infrastructuur waarop Nederland internationaal gezien een goede uitgangspositie heeft. De gedachte is dat daar met relatief beperkte extra investeringen op termijn relatief grote innovatieve en economische successen kunnen worden geboekt.

Voorbeelden van PPP's in Nederland zijn Top Institute Pharma (TiPharma, geneesmiddelenonderzoek, <http://www.tipharma.com>), BioMedical Materials program (BMM, ontwikkeling van nieuwe biomedische materialen en de toepassing daarvan, <http://www.bmm-program.nl>), Centre for Translational Molecular Medicine (CTMM, ontwikkeling van medische technologie voor vroegtijdige diagnose en nieuwe op het individu afgestemde behandeling van ernstige ziekten, <http://www.ctmm.nl>), Top Institute Food and Nutrition (TiFN, ontwikkeling van innovatieve voedingsproducten en -technologieën, <http://www.tifn.nl>) en (in oprichting) TopInstituut Gezond Ouder worden (Ti-GO, wetenschap en technologie voor gezond ouder worden en langer actief participeren in de maatschappij, <http://www.ti-go.nl>). Binnen deze verbanden werken onderzoekers van universiteiten, academische centra en grote en kleine bedrijven samen. Ook ZonMw stimuleert en hanteert in toenemende mate PPP-achtige constructies, bijvoorbeeld rond *disease management*.

Wat betreft het economische aspect is onderzoek grofweg te onderscheiden in drie soorten:

- Onderzoek waarvan vaststaat dat de uitkomsten te gelde kunnen worden gemaakt (bijvoorbeeld een deel van het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen)
- Onderzoek waarbij een kans bestaat dat de uitkomsten economisch valoriseerbaar zijn

— Onderzoek waarvan de uitkomsten zeker niet commercieel te vermarkten zijn, zoals veel onderzoek naar collectieve *public health* interventies.

PPP's doen vooral onderzoek van het tweede type. Bij eerstgenoemd onderzoek bestaat er niet direct behoefte aan publiek-private samenwerking, omdat dit type onderzoek voldoende door het bedrijfsleven wordt opgepakt. Op laatstgenoemd onderzoek is het PPP-model niet toegesneden, omdat bedrijven in de regel niet bereid zullen zijn daar tijd en geld in te investeren.

Is het acceptabel dat de overheid publiek geld steekt in onderzoek waarvan de economische valoriseerbaarheid niet bij voorbaat vaststaat? Dat lijkt op zichzelf even acceptabel als investeren in onderzoek dat nooit valoriseerbaar zal zijn, vooropgesteld dat het gaat om de ontwikkeling van kennis waarmee een volksgezondheidsbelang is gediend. Essentieel is dat er van te voren heldere afspraken zijn gemaakt over de verdeling van de inkomsten, als blijkt dat de ontwikkelde kennis te gelde kan worden gemaakt. Het is redelijk dat een deel van die inkomsten terugvloeit naar het publieke domein, naar rato van de door de overheid gedane investeringen. Een belangrijke vraag is dan ook welke afspraken hierover bij de start van de PPP's zijn gemaakt.

## 2.5 Case study: geneesmiddelenonderzoek

Het WHO-rapport *Priority medicines for Europe and the World* (2004)<sup>7</sup> identificeert 'witte vlekken' in het geneesmiddelenonderzoek en de innovatie daarbij en wijst zeventien soorten aandoeningen aan die hetzij meer aandacht in het geneesmiddelenonderzoek zouden moeten krijgen, hetzij waarbij preventie bij uitstek effectief is. De ontwikkeling van geneesmiddelen voor specifieke groepen patiënten en voor ontwikkelingslanden zou voorrang moeten krijgen. De Europese Unie en de European Medicines Evaluation Agency (EMA) zijn begonnen deze researchagenda handen en voeten te geven. Ook ZonMw is daarmee bezig (zie hierna). De researchagenda van TiPharma is mede onder invloed van dit WHO-rapport tot stand gekomen.

*Core business* van de farmaceutische industrie is *drug development*. In de volgende paragrafen gaan we na welk geneesmiddelenonderzoek fabrikanten vanuit deze missie bereid zijn te financieren en welk onderzoek niet. Zo komen we leemten in de kennis over geneesmiddelen op het spoor.

### **Bij het op de markt komen van nieuwe geneesmiddelen is vaak niet bekend of het nieuwe middel beter werkt dan de middelen die al op de markt zijn**

Als een nieuw geneesmiddel op de markt komt, wisten we tot voor kort in meer dan de helft van de gevallen alleen dat het nieuwe middel beter werkte dan een placebo. Of het ook beter werkt dan de standaardbehandeling, met andere woorden, of het middel voor patiënten werkelijk een verbetering betekende, was nog onbekend.<sup>8</sup> Dit gold niet voor bijvoorbeeld genees-

middelen voor kanker en hart- en vaatziekten, die in het onderzoek ten behoeve van registratie wel degelijk altijd al met de standaardbehandeling moesten worden vergeleken, omdat het onethisch zou zijn om ernstig zieke patiënten behandeling te onthouden. Een fabrikant zal geneigd zijn zich voor de registratie van een nieuw middel, indien enigszins mogelijk, te beperken tot placebogecontroleerd onderzoek, omdat daarmee eerder dan met vergelijkend onderzoek significante resultaten zijn te behalen. Of patiënten met het nieuwe middel werkelijk beter af zijn, zal vaak uit vergelijkend onderzoek na registratie van het nieuwe middel moeten blijken. Vaak wordt dergelijk onderzoek echter niet gedaan.

Wat kunnen de consequenties hiervan zijn voor patiënten? Voor hen zou dit kunnen betekenen dat zij mogelijk minder effectieve of minder veilige medicijnen toegediend krijgen dan nodig.

Dat geneesmiddelenonderzoek vaak placebogecontroleerd was c.q. is, roept de vraag op naar de aanvaardbaarheid daarvan. Over de aanvaardbaarheid van het gebruik van placebo en 'geen behandeling' in geneesmiddelenonderzoek bestaan richtlijnen. De *Declaration of Helsinki* (2000) ging er in art. 29 vanuit dat een nieuwe behandelwijze in beginsel moet worden vergeleken met de beste (preventieve, diagnostische, therapeutische) methode die voorhanden is. Dit artikel stond het gebruik van placebo of 'geen behandeling' slechts toe, als er geen bewezen effectieve methode voorhanden is. De World Medical Association (WMA) noemde in een verklarende kanttekening bij het artikel in 2002 typen omstandigheden waarin een *placebo controlled trial* bij het voorhanden zijn van een bewezen effectieve behandeling wel degelijk ethisch acceptabel kan zijn, onder meer de aanwezigheid van goede methodologische redenen voor het gebruik van placebo. De CCMO bevestigde in 2002 dat er goede wetenschappelijke redenen kunnen zijn voor het gebruik van placebo in effectiviteitsonderzoek.<sup>9</sup>

In 2008 is de verklarende kanttekening van de WMA aangescherpt en opgenomen in de tekst van de *Declaration*. Het betreffende artikel (32) luidt nu als volgt: *The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances:*

- *The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or*
- *Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.*

Voor de EMEA, de Europese registratieautoriteit, is uitgangspunt de *ICH Guideline E10 on the 'Choice of control group and related issues in clinical trials'*. Deze *guideline* is een van de vele die door de International Conference on Harmonization (ICH) zijn opgesteld met als doel een houvast te bieden voor de opzet van een geneesmiddelenonderzoek dat deel uitmaakt van een registratiedossier. Daarnaast heeft ook de Efficacy Working Party (EWP) van de Committee for proprietary medicinal products (CPMP) dat deel uitmaakt van de EMEA verschillende *guidelines* opgesteld, specifiek



gericht op bepaalde klassen van aandoeningen, bijvoorbeeld voor de behandeling van depressie, hypertensie, hartfalen en epilepsie. In de verschillende *guidelines* van de CPMP en de ICH worden allerlei varianten gevonden van onderzoeksopzetten waarbij een placebogroep acceptabel kan zijn in aanwezigheid van een bewezen effectieve therapie.<sup>9</sup>

De effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen kan volgens de registratieautoriteiten soms inderdaad worden aangetoond zonder placebogecontroleerd onderzoek. In andere gevallen is placebogecontroleerd onderzoek volgens hen echter onmisbaar.<sup>10</sup> (zie ook <http://www.cbg-meb.nl> onder de rubrieken Geneesmiddelen voor mensen, Nieuws, Overzicht, 25 februari 2008 – Waarom placebo als er een werkzame behandeling bestaat?) Het is volgens de CPMP niet in het belang van patiënten om voor registratie van een nieuw middel steeds te eisen dat het nieuwe middel effectiever is bevonden dan de standaardbehandeling (*superiority trial*), omdat daarmee het op de markt komen van nieuwe middelen die even effectief zijn als bestaande middelen maar minder bijwerkingen hebben, zou worden belemmerd. Een alternatief voor de *superiority trial* is de *non-inferiority trial*, dat is een *trial* waarin men tracht aan te tonen dat het nieuwe middel even werkzaam is als (ofwel equivalent is aan) de standaardbehandeling. De CPMP wijst erop dat dit soort *trials* intrinsiek minder betrouwbaar is dan *superiority trials*.<sup>10</sup> Als zo'n *trial* laat zien dat het nieuwe middel equivalent is aan de standaardbehandeling, is daarmee nog niet aangetoond dat het nieuwe middel ook werkelijk effectief is. Het geobserveerde effect zou namelijk ook het gevolg kunnen zijn van het natuurlijk beloop van de aandoening. Om hierover uitsluitsel te kunnen geven wordt aan de twee 'armen' van het onderzoek een derde 'arm' toegevoegd in de vorm van een placebogroep. Als het effect in de placebogroep gelijk is aan het effect in beide behandelde groepen, kan worden geconcludeerd dat de werkzaamheid van het nieuwe middel niet is aangetoond. Is het effect in de placebogroep echter minder dan het effect in de behandelde groepen, dan kan men met recht concluderen dat het nieuwe middel een werkzame stof bevat.

Gezien de beperkte beschikbaarheid van onderzoek waarin een nieuw middel met een bestaand effectief middel wordt vergeleken, terwijl dit onderzoek bij het voorhanden zijn van een bewezen effectieve behandeling toch regel zou moeten zijn, dringt zich de vraag op of registratieautoriteiten in het recente verleden niet te veel ruimte hebben geboden aan placebogecontroleerd onderzoek. De World Medical Association heeft niet voor niets in de tekst van de *Declaration of Helsinki* de waarschuwing opgenomen om zeer alert te zijn op misbruik van de tweede uitzonderingsmogelijkheid. Wél zijn de EMEA en de CPMP zijn in hun richtlijnen door de jaren heen steeds duidelijker geworden: zij vragen voor registratie meer en meer onderzoek met een *active comparator*.

Daarnaast geldt voor de Nederlandse situatie dat een op de markt gekomen geneesmiddel pas wordt vergoed na een advies van de Commissie Farmaceutische Hulpverlening (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ). De CFH voert haar beoordelingen voornamelijk uit op basis van vergelijkend onderzoek (vergelijking met bestaande middelen). Een geneesmiddel komt dus pas in aanmerking voor vergoeding, als het even goed of beter en even veilig of veiliger is dan een bestaand middel. Kortom, als er alleen placebogecontroleerd onderzoek voorhanden is terwijl er al geschikte middelen zijn, wordt het middel vaak niet ver-

goed. Dat vormt voor de farmaceutische industrie een sterke prikkel om vergelijkend onderzoek te doen.

### **De onderzochte patiëntenpopulatie omvat meestal enkel relatief gezonde mensen van middelbare leeftijd**

Een volgende leemte in de kennis heeft te maken met het feit dat *trials* in fase 3 (de fase voorafgaand aan registratie) vaak worden gedaan in relatief homogene groepen van middelbare leeftijd zonder comorbiditeit.<sup>\*</sup> Of en in welke mate een middel werkt bij mensen met meer dan één (chronische) aandoening, bij mensen die meerdere geneesmiddelen tegelijk gebruiken, of bij kinderen, adolescenten en ouderen, is bij registratie van het middel vaak niet bekend.

Toch worden geregistreerde nieuwe middelen juist ook aan patiënten uit deze groepen voorgeschreven. Als het middel een aantal jaren op de markt is, wordt er soms bij zulke groepen aanvullend onderzoek gedaan. Maar ook dat is selectief. Onderzoek bij deze groepen wordt door de farmaceutische industrie niet gedaan, hetgeen ook te maken heeft met de ethische complexiteit ervan, de gepercipieerde risico's en/of de wilsonbekwaamheid van de proefpersonen.

Vanuit de huisartsgeneeskunde bestaat er grote behoefte aan kennis over (bij)werkingen en veiligheid van geneesmiddelen bij een groep patiënten die veel representatiever is voor de huisartspraktijk dan de groep waarbij fase-3-trials in de regel worden gedaan, met name patiënten met multimorbiditeit (zie GR-advies nr. 2008/01 *Ouderdom komt met gebreken: geneeskunde en zorg bij ouderen met multimorbiditeit*). Van de eerstelijns patiëntenpopulatie valt maar een gering percentage binnen de insluitingscriteria van de *clinical trials* die ten behoeve van registratie worden uitgevoerd. Bij *trials* naar de effectiviteit van medicijnen voor hartfalen is dit bijvoorbeeld maar 13 à 25 procent. Weinig kennis bestaat er ook over de interactie tussen middelen die vaak in combinatie worden gebruikt, bijvoorbeeld statines en chemotherapie, terwijl deze kennis van groot belang is voor de medische praktijk.

### **Medicijnen die aan kinderen worden voorgeschreven zijn lang niet altijd bij kinderen getest**

Het geneesmiddelenonderzoek bij kinderen is een voorbeeld van een terrein dat lang is verwaarloosd (zie ook hoofdstuk 3 Geneesmiddelen voor kinderen, in: *Signalering Ethiek en Gezondheid 2003*<sup>11</sup>), maar waaraan de laatste jaren in het kader van de *priority medicines* meer aandacht is besteed. Hoe belangrijk dergelijk onderzoek is, blijkt bijvoorbeeld uit de discussie rond het veelvuldig gebruik door kinderen van een bepaald type antidepressiva, de SSRI's. Al waren er onvoldoende bewijzen voorhanden voor de werkzaamheid en veiligheid

\* Voor het uitvoeren van fase-3-trials in sterk gecontroleerde groepen bestaan overigens goede methodologische redenen. Bij effectiviteitsonderzoek is het zaak niet te veel variabelen in te bouwen (leeftijd, comorbiditeit, comedica-tie etc.), omdat dit de *power* van het onderzoek alleen maar zou verlagen. Als er onderzoek wordt gedaan bij specifieke groepen patiënten, dan is dit vaak apart onderzoek. Methodologisch is zo'n getrapte opzet beter dan een grote *trial* met vele variabelen/*confounders*. In een latere fase (fase 4) kan het effect in de alledaagse praktijk worden bestudeerd.

van deze middelen bij kinderen, toch werden ze op ruime schaal aan kinderen voorgeschreven.<sup>12-14</sup> Bij hen gaven dergelijke middelen een verhoging van het risico op suïcidaliteit, een bijwerking die de fabrikant bekend was, maar die deze had achtergehouden.<sup>15,16</sup> Wil een nieuw geneesmiddel thans geregistreerd kunnen worden voor gebruik door kinderen, dan moet er op grond van een nieuwe EU-richtlijn onderzoek bij kinderen zijn gedaan. Om de industrie te stimuleren meer *trials* met kinderen te doen, is besloten het patent op een geneesmiddel met een half jaar te verlengen, als bij de registratie de resultaten van een *trial* bij kinderen aan de registratieautoriteit worden overgelegd. De hoop bestaat dat deze leemte in de kennis op deze wijze geleidelijk aan wordt opgevuld.

Daarbij is van groot belang dat dit leidt tot onderzoek naar de effectiviteit van middelen waaraan in de kindergeneeskunde werkelijk behoefte bestaat. Dit is nog niet het geval: de industrie heeft vooral die middelen bij kinderen getest die vanuit marketingoverwegingen veelbelovend waren (antidepressiva en stemmingsstabilatoren, cholesterolverlagers etc.).<sup>17</sup> Wat de nieuwe EU-richtlijn ook niet kan verhelpen is het gebrek aan kennis over de werkzaamheid en de bijwerkingen bij kinderen van oude, reeds geregistreerde geneesmiddelen.

Er bestaan in Nederland overigens wettelijke beperkingen om wetenschappelijk onderzoek bij kinderen te doen. Wetenschappelijk onderzoek bij minderjarigen is verboden, tenzij het onderzoek mede aan hen zelf ten goede kan komen of als het onderzoek betreft dat niet dan met hun medewerking kan worden verricht en waarvan de risico's verwaarloosbaar en de bezwaren minimaal zijn (art. 4 lid 1 WMO). Een door VWS en Justitie ingestelde commissie (Commissie Doek) onderzoekt momenteel in hoeverre het aangewezen is de huidige mogelijkheden om medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen uit te voeren dat henzelf niet ten goede kan komen (niet-therapeutisch onderzoek) te verruimen. Daarbij gaat het om het vinden van de juiste balans tussen bescherming van minderjarige proefpersonen enerzijds en kennisvermeerdering ten behoeve van hun behandelmogelijkheden anderzijds. De Commissie Doek is voornemens haar advies eind november 2009 aan de minister van Justitie en de staatssecretaris van VWS aan te bieden.

Inmiddels is in 2008 het *Medicines for Children Research Network* (MCRN) opgericht. Dit netwerk wil de coördinatie, kwaliteit en snelheid van het onderzoek naar geneesmiddelen voor kinderen en adolescenten bevorderen. Het netwerk ontvangt financiële steun van het ministerie van VWS, de Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra (NFU) en diverse grote farmaceutische bedrijven (<http://www.mcrn.nl>). De financiële middelen van het netwerk zijn bescheiden, al heeft de overheid een substantiële financiële bijdrage geleverd voor de oprichting.

### **Over effecten op lange termijn is weinig bekend**

Ook beslist onvoldoende is de kennis van de effecten van geneesmiddelen op de lange termijn. Geneesmiddelenonderzoek is meestal kortdurend (6 à 12 weken). Bij onderzoek naar

geneesmiddelen voor chronische aandoeningen is de follow-upduur vaak beperkt. Wat de (neven)effecten zijn van het gebruik na een of meer jaren, weten we vaak niet.

Het is van groot belang dat bij onderzoek naar de effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen klinisch relevante uitkomstmaten worden gehanteerd, zoals morbiditeit, mortaliteit en kwaliteit van leven. In geneesmiddelenonderzoek ten behoeve van de registratie treft men echter vaak intermediaire eindpunten aan, zoals bloeddruk, bloedsuikergehalte en cholesterol, die klinisch relevant kunnen, maar niet hoeven te zijn. Soms kan dat niet anders, bijvoorbeeld bij een aandoening waarvoor nog geen andere behandeling bestaat, wanneer de effecten van een middel pas op zeer lange termijn zijn te verwachten en de effecten op intermediaire eindpunten veelbelovend lijken. Dat neemt niet weg dat in zo'n geval op de fabrikant de verantwoordelijkheid rust om de uiteindelijke effecten op hardere uitkomstmaten aan te tonen, desnoods na marktintroductie.

Dat een nieuw geneesmiddel geregistreerd is voor gebruik bij een bepaalde indicatie, wil dus niet zeggen dat de werkzaamheid ervan op klinisch relevante eindpunten ook werkelijk is aangetoond. In dit verband is het voorbeeld van de *me too* rosuvastatine illustratief. Dit middel werd in Nederland op de markt gebracht toen er al vier andere statines waren geregistreerd. Een jaar na marktintroductie van deze statine heeft het CBG de productinformatie aangescherpt vanwege het optreden van een ernstig neveneffect. Twee jaar na marktintroductie leverde een zoekactie in Pubmed inzake rosuvastatine veertig RCT's op die alleen surrogaat- en laboratoriumparameters kenden, geen klinische cardiovasculaire eindpunten. Toch schreven artsen het middel veelvuldig voor, als gevolg van effectieve marketing (*Geneesmiddelenbulletin* 2005 (juli), 39, 83-84).

Waarover we eveneens vaak in het duister tasten, is het effect van een bepaald medicijn vergeleken bij het natuurlijk beloop van een aandoening: hoe maken mensen die niet behandeld worden, het na verloop van tijd in vergelijking tot degenen die wél behandeld zijn? Dit soort lange-termijnonderzoek is lastig en kostbaar. Het kan ook ethisch problematisch zijn, omdat een groep patiënten langdurig moet afzien van behandeling. Het is bovendien moeilijk te financieren, als de industrie er weinig direct belang bij heeft.

Dit laatste geldt ook voor onderzoek naar het verantwoord afbouwen van geneesmiddelen, met name in situaties van cumulerende polyfarmacie. In het ZonMw-programma Priority Medicines Ouderen wordt het onderwerp polyfarmacie en multimorbiditeit geadresseerd.

### **Over bijwerkingen is weinig bekend**

In het geneesmiddelenonderzoek verdient het onderzoek naar ernstige bijwerkingen meer aandacht dan het nu bij de *Post Marketing Surveillance* (PMS) doorgaans krijgt. De kennis over bijwerkingen zit de eerste jaren na registratie van een nieuw geneesmiddel vaak nog vol lacunes; het *clinical trial* model is niet bijzonder geschikt om minder vaak voorkomende bijwerkingen op te sporen. Op het moment dat een nieuw middel op de markt komt, is de werking

ervan in de regel bij een paar duizend patiënten onderzocht. De meest voorkomende bijwerkingen zijn dan wel bekend. Sommige ernstige, minder vaak voorkomende bijwerkingen komen echter pas na registratie aan het licht, als het middel op grote schaal wordt gebruikt. De afgelopen tien jaar zijn tien à vijftien middelen van de markt gehaald, omdat ze onacceptabele bijwerkingen (hartafwijkingen en dergelijke) bleken te hebben. Het betreft onder meer COX-2 remmers, zoals rofecoxib (Vioxx) en valdecoxib, cerivastatine en verschillende antibiotica. Bij veel andere middelen is de indicatie ervoor aangescherpt of zijn de voorzorgsmaatregelen in de productinformatie aangescherpt, zodat er minder mensen voor in aanmerking komen (nieuwe antidiabetica als rosiglitazon en pioglitazon, overige COX-2-remmers).

Speciale aandacht verdienen bijwerkingen die pas op lange termijn, dat wil zeggen na tien à twintig jaar, optreden en die daarom ook pas na verloop van vele jaren zijn op te sporen. Dit type bijwerkingen hoeft niet per se zeldzaam te zijn. Een voorbeeld hiervan is het ontstaan van hartschade door anthracyclines in chemotherapie. *Post Marketing Surveillance* zou zich dan ook moeten uitstrekken over een periode van tien à twintig jaar na het op de markt komen van een middel.

Sinds enige jaren is de fabrikant krachtens EU-regelgeving verplicht bij de aanvraag voor registratie een *Risk Management Plan* aan de registratieautoriteit over te leggen, met name bij medicijnen waarin een nieuwe actieve stof is verwerkt. De bedoeling is dat hierdoor de kans op het ontdekken van (al dan niet zeldzame) bijwerkingen wordt vergroot.

### **Fabrikanten doen soms geen moeite om off label gebruik om te zetten in geregistreerd gebruik**

Soms hebben fabrikanten onvoldoende belang bij registratie van een middel voor een bepaalde indicatie, zodat onderzoek naar het gebruik van dat middel voor die indicatie blijft ontbreken en artsen bij die indicatie aangewezen blijven op *off label* gebruik. Dat is bijvoorbeeld het geval bij het middel misoprostol (Cytotec). Het middel is door de fabrikant alleen geregistreerd voor gebruik als maagprotectiemiddel, maar het is in de praktijk ook werkzaam gebleken bij het tegengaan van nabloedingen na de bevalling, het afbreken van zwangerschap en het versneld afwikkelen van miskraam. Als zodanig heeft het middel in de obstetrie een belangrijke functie.<sup>18-20</sup> Artsen die het middel bij deze indicaties willen toepassen, moeten bij de *informed consent* procedure vermelden dat het gaat om *off label* gebruik. Inherent aan dit gebruik is dat er geen (industriële) onderzoek is gedaan dat voldoet aan de eisen (op het gebied van effectiviteit en veiligheid) die de registratieautoriteit aan het gebruik van het middel bij die bepaalde indicatie stelt. Om *clinical trials* van de grond te krijgen waarmee aan die eisen wordt voldaan, is men aangewezen op financiering uit niet-industriële bron.

### **Weinig onderzoek naar concurrerende goedkope middelen**

Evenmin wordt er onderzoek gedaan naar oude dan wel nieuwe goedkope middelen die op grond van de individuele ervaringen van artsen en/of patiënten veelbelovend lijken, maar die concurrerend kunnen zijn voor middelen die al op de markt zijn. Oude middelen waarnaar

geen onderzoek (meer) wordt gedaan, zijn bijvoorbeeld de tuberculostatica. Deze middelen zouden wellicht beter en veiliger kunnen worden gebruikt, als de kinetiek-dynamiekrelatie en de mechanismen van bijwerkingen beter bestudeerd zouden worden. De fabrikant voert dit onderzoek echter niet uit. Dergelijk onderzoek is dus afhankelijk van overheidsfinanciering.

### **Weinig onderzoek naar therapietrouw**

Van veel geneesmiddelen die al langer op de markt zijn, is de werkzaamheid op klinische eindpunten overtuigend aangetoond. Toch blijkt dat grote groepen patiënten die middelen niet slikken, althans niet in de juiste dosis. De oorzaak daarvan is onvoldoende duidelijk. Ligt dat aan de arts, aan de patiënt, aan de organisatie van de gezondheidszorg? Meer onderzoek naar *compliance* (therapietrouw) zou daarin helderheid kunnen brengen, zodat het bedoelde medicijngebruik effectiever kan worden gestimuleerd. Farmaceuten zouden aan dit onderzoek kunnen meebetalen, omdat ze ook belang hebben bij goed gebruik.

### **Door ZonMw te subsidiëren onderzoek**

In een aantal van de hierboven aangeduide leemten in het geneesmiddelenonderzoek tracht ZonMw op dit moment te voorzien. Deze initiatieven worden hierna kort omschreven.

In vervolg op het WHO-rapport over *priority medicines*<sup>7</sup> heeft ZonMw sinds 2006 vier voorstellen voor onderzoeksprogramma's aan VWS gedaan:

- *Priority Medicines* voor kinderen
- *Priority Medicines* voor ouderen
- *Priority Medicines* antimicrobiële resistentie
- Zeldzame aandoeningen en weesgeneesmiddelen.

De stand van zaken rond deze voorstellen is als volgt. De programma's *Priority medicines* voor kinderen en *Priority medicines* voor ouderen zijn in 2009 gestart. Het programma antimicrobiële resistentie zal eind 2009 van start gaan. Het strategisch onderzoeksprogramma rond zeldzame aandoeningen en weesgeneesmiddelen wacht nog op een opdracht van het ministerie van VWS.

Verder heeft ZonMw adviezen uitgebracht aan VWS over onder meer *fixed dose combination*, maar dit heeft nog niet geleid tot concrete opdrachten van VWS. In de zomer van 2008 heeft ZonMw inventarisatiestudies gedaan over in totaal acht ziekten, eveneens als uitvloeisel van het WHO-rapport over *priority medicines*. Deze studies zijn gebundeld in twee rapporten. Het betreft Pandemische influenza, ziekte van Alzheimer, COPD en Artrose, en HIV/AIDS, Tuberculose, *Neglected diseases* en Malaria. In deze rapporten wordt een groot aantal aanbevelingen gedaan voor onderzoek.

Begin juli 2009 heeft ZonMw het signalement 'Goed gebruik van geneesmiddelen' aangeboden aan VWS. In dit signalement worden aanbevelingen gedaan om lacunes op het gebied van het geneesmiddelenonderzoek aan te pakken. Goed gebruik van geneesmiddelen betreft

het effectief, veilig en doelmatig gebruik van geneesmiddelen nadat deze zijn geregistreerd. Op 24 september 2008 vond daarover bij ZonMw een *invitational conference* plaats. Deelnemers maakten de balans op van het geneesmiddelenonderzoek in Nederland. De belangrijkste conclusies staan in het signalement. Volgens de deelnemers valt er nog veel winst te behalen op het terrein van het goed voorschrijven en gebruiken van geneesmiddelen. Gerichter wetenschappelijk onderzoek op een viertal terreinen kan voor patiënten een betere behandeling opleveren:

- Worden geneesmiddelen voorgeschreven waar nodig?
- Wordt het juiste geneesmiddel in de juiste dosering voorgeschreven?
- Wordt en kan het middel voor andere indicaties worden ingezet?
- Wordt het geneesmiddel juist gebruikt?

De minister van VWS heeft aangegeven dat hij de verbetering van het gebruik van geneesmiddelen ook als innovatie ziet, zij het als een ander soort innovatie dan het ontdekken van een nieuw geneesmiddel. De impact op de zorg kan immers net zo groot zijn. In samenwerking met de departementen van OCW en EZ wil de minister komen tot prioritering.

### **Conclusie**

De conclusie luidt dat de kennis over geneesmiddelen beperkt is, en dat waarschijnlijk ook zal blijven, als we de ontwikkeling ervan geheel aan de farmaceutische industrie zouden overlaten:

- Onderzoek met geringe valorisatieperspectief, bijvoorbeeld onderzoek naar geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen of onderzoek naar verantwoorde afbouw van geneesmiddelen, komt nog weinig aan bod
- Bij het op de markt komen van nieuwe geneesmiddelen is vaak niet bekend of het nieuwe middel beter werkt dan de middelen die al op de markt zijn
- In veel gevallen ontbreekt onderzoek naar de werkzaamheid van nieuwe middelen bij groepen als kinderen, adolescenten, ouderen en patiënten met multimorbiditeit
- Over de effecten van geneesmiddelen op de lange termijn is weinig bekend. De werkzaamheid van nieuwe middelen op klinische eindpunten is bij het op de markt komen ervan vaak nog niet aangetoond
- *Post Marketing Surveillance* door fabrikanten is te beperkt (effectiviteit op lange termijn, zeldzame en/of late bijwerkingen)
- Fabrikanten doen soms geen moeite om *off label* gebruik om te zetten in geregistreerd gebruik
- Vervolgonderzoek na registratie van een nieuw middel, ook wel *outcome research* of uitkomstenonderzoek genoemd, ontbreekt vaak. Dergelijk onderzoek is onontbeerlijk om de werkelijke waarde van het nieuwe geneesmiddel in de dagelijkse medische praktijk vast te kunnen stellen. Hier zou een belangrijke taak kunnen liggen voor het publiek of publiek-privaat gefinancierde geneesmiddelenonderzoek
- Er zijn initiatieven genomen om leemten in de kennis over geneesmiddelen op te vullen, bijvoorbeeld:

- WHO-rapport *Priority medicines for Europe and the World*
- Ontwikkeling van een thema Goed gebruik van geneesmiddelen door ZonMw
- Oprichting van het Medicines for Children Research Network (MCRN) met steun van onder meer de industrie.

## 2.6 Case study: onderzoek naar diagnostica

De termen 'diagnostisch' en 'diagnostica' zijn niet eenduidig. In de achtergrondstudie bij dit signalement worden verschillende diagnostische categorieën onderscheiden:

- prediagnostische hulpmiddelen, zoals prenatale en genetische tests
- anamnese en lichamelijk onderzoek en andere hulpmiddelen die een arts gebruikt bij het stellen van een klassieke klinische diagnose, bijvoorbeeld bloedonderzoek
- secundaire diagnostica, zoals beeldvormende technieken, *scopes*, *scanners*, laboratoriumtests, en tests van bepaalde functies, zoals de cardio stress test
- hulpmiddelen voor *monitoring* (volgen hoe een bepaalde behandeling bij een patiënt uitpakt)
- nieuwe diagnostica in de vorm van bijvoorbeeld genetische tests op basis van een monster van het wangslijmvlies, *total body scans*
- allerhande doe-het-zelftests.

Daar komt bij dat het onderscheid tussen een diagnostische test en een *biomarker* die kan worden gebruikt voor ziekteherkenning en *monitoring*, niet scherp is, zodat de verzamelterm 'diagnostica' ook betrekking kan hebben op *biomarkers*.

Wat wordt aangeduid met de verzamelterm 'diagnostische industrie' is een groot, zeer divers samengesteld, versnipperd geheel. Er behoren multinationals toe als Philips, Siemens en Johnson and Johnson, maar ook een groeiend aantal kleine en middelgrote bedrijven die een variëteit aan gezondheidszorgtechnologie produceren. Het betreft een segment van de markt dat sterk in ontwikkeling is.

Terwijl het op de Europese markt brengen van nieuwe geneesmiddelen aan strenge wettelijke regels is gebonden, is dat bij diagnostische hulpmiddelen veel minder sterk het geval.<sup>21</sup> De EU-regelgeving houdt voor de fabrikant hoogstens een verplichting in te garanderen dat dit soort hulpmiddelen ook werkelijk meet wat ze pretenderen te meten en dat ze veilig zijn in het gebruik, dat wil zeggen dat ze degene die ze hanteert, geen directe lichamelijke schade berokkenen. De regels voor deze hulpmiddelen in de Verenigde Staten zijn in het algemeen strenger dan in de Europese Unie. Op enkele uitzonderingen na bevat de EU-regelgeving geen duidelijke verplichting voor de fabrikant om bewijs te leveren voor de diagnostische validiteit en het klinisch nut van het diagnostisch instrument. Vaak is bij het in de handel komen van zo'n test niet duidelijk of patiënten werkelijk gebaat zullen zijn met toepassing ervan, en of het gebruik kosteneffectief is.\* Beroepsbeoefenaren of ziekenhuizen die bepaalde diagnostica willen gaan gebruiken, moeten vaak zelf de deugdelijkheid ervan onderzoeken. Dat komt er in



de praktijk meestal niet van, omdat de financiële (en andere) middelen daarvoor ontbreken. Vaak schort het bij marktintroductie dus aan voldoende onderbouwing van de doeltreffendheid en doelmatigheid van diagnostische hulpmiddelen. Daar komt bij dat veel diagnostische methoden en technieken niet interessant voor de 'markt' zijn, maar wel zeer belangrijk voor de dagelijkse praktijk, zoals anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend eenvoudig bloedonderzoek. Voor het doen van onderzoek naar de validiteit van dit zo belangrijke klinische instrumentarium zijn nauwelijks financiële middelen beschikbaar.

Om iets te kunnen zeggen over de ontwikkeling van de researchagenda, is het verhelderend om – in navolging van een van de geïnterviewden in het kader van de achtergrondstudie – het ontwikkelproces van diagnostische hulpmiddelen in fasen te onderscheiden.

De eerste fase bestaat uit de ontwikkeling van het product zelf. Het moge duidelijk zijn dat de invloed van de fabrikant in deze fase groot is. Sommige innovatieve initiatieven worden vanuit de wetenschap genomen. Voorbeelden hiervan op het gebied van *screening* zijn de HPV DNA test voor baarmoederhalskanker en de PCA3-test voor prostaatkanker.

De tweede fase is die van evaluatie van het hulpmiddel. In deze fase is er, althans zolang de wetgeving weinig eisen stelt en de fabrikant niet verder gaat dan wat wettelijk verplicht is (hetgeen doorgaans het geval is), grote behoefte aan aanvullend, zo nodig publiek gefinancierd onderzoek. Behalve aan onderzoek door (academische) ziekenhuizen valt in deze fase te denken aan samenwerking tussen de industrie en de technische universiteiten. In Delft, Eindhoven en Twente is deze samenwerking al een realiteit. In deze fase neemt de invloed van de fabrikant globaal genomen af en zijn het vooral de onderzoekers die de agenda bepalen.

De derde fase betreft de implementatie van het hulpmiddel. Dat is de gezamenlijke verantwoordelijkheid van verzekeraars, ziekenhuizen en medische beroepsbeoefenaren. Ook in deze fase kan er behoefte zijn aan onderzoek. De agenda van dat onderzoek wordt bepaald door degenen die in deze fase de besluiten nemen.

Er zijn momenteel geen onderzoeksprogramma's in Nederland die het hele hierboven aangeduide proces omspannen. Het *Center for Translational Molecular Medicine* (CTMM) beoogt de totstandkoming van zo'n programma, maar op dit moment gaat de aandacht daar nog vooral uit naar de ontwikkelfase. Hetzelfde geldt voor het NWO-programma 'Nieuwe instrumenten voor de Gezondheidszorg'. Verder moeten we ons realiseren dat de theorie en de methodologie van de evaluatie van diagnostiek nog steeds achterlopen bij het onderzoek naar de effectiviteit van behandeling. Onderzoek naar de klinische effectiviteit van medische tests is vaak moeilijker op te zetten dan onderzoek naar medische behandelingen, onder meer vanwege de vaak indirecte relatie tussen een test en gezondheidswinst.<sup>21</sup> Lastige methodologische kwesties zijn het bij veel klachten en aandoeningen niet beschikbaar zijn van een *gold standard*

\* Daar staat tegenover dat fabrikanten die hun product opgenomen willen zien in het basispakket van de zorgverzekering, wel degelijk effectiviteit en doelmatigheid ervan moeten kunnen aantonen.

(een onomstreden standaardbepaling waaraan nieuwe diagnostische tests worden geijkt), de complexiteit van diagnostische strategieën, en het hard kunnen aantonen van de toegevoegde waarde van nieuwe methoden ten opzichte van de bestaande praktijk en het daarbij kiezen van de juiste controlecondities. Zeer complex is diaprognostisch onderzoek, waarbij de invloed van diagnostiek op de prognose, met inbegrip van het effect van therapie, wordt onderzocht.<sup>22</sup> Dit geldt a fortiori bij differentiaaldiagnostisch onderzoek, waarbij op meer dan één aandoening gelet moet worden, vooral als het gaat om specifieke klachten met een grote 'probleemruimte', zoals moeheid of lusteloosheid.

In alle ontwikkelfasen van diagnostische instrumenten is er, gezien vanuit het publieke belang, behoefte aan onderzoek dat verder gaat dan alleen naar de veiligheid ervan, in het bijzonder aan onderzoek naar de diagnostische validiteit en het klinisch nut van deze instrumenten. Ook is onderzoek nodig naar het gebruik dat van deze hulpmiddelen wordt gemaakt en wat dit gebruik voor de zorg betekent. Dit vraagt om grotere investeringen in *Post Marketing Surveillance*. Enerzijds is er meer kwantitatief onderzoek nodig, zodat doeltreffendheid en doelmatigheid van deze hulpmiddelen beter worden onderbouwd, anderzijds is er ook behoefte aan kwalitatief onderzoek, om zo individuele ervaringen van gebruikers met deze hulpmiddelen in kaart te brengen.

In het algemeen is er weinig geld beschikbaar voor onderzoek naar diagnostica en het diagnostisch proces. Volgens een van de geïnterviewden is er voor diagnostisch onderzoek moeilijk geld te krijgen, niet alleen van de industrie, maar ook van charitatieve fondsen. De ervaring leert dat deze fondsen hun geld liever uitgeven aan het voorkómen en behandelen van vooraf bepaalde ziekten. Bovendien betreft differentiaaldiagnostisch onderzoek vaak juist een groot aantal mogelijke ziekte-uitkomsten. De beroepsgroepen zouden zelf ook veel meer moeten doen aan de ontwikkeling van kwaliteitscriteria voor diagnostiek. Als ziekenhuizen al financiële middelen beschikbaar stellen voor onderzoek naar diagnostiek, dan gebeurt dat maar op beperkte schaal. Research naar diagnostiek en diagnostica is voor een belangrijk deel afhankelijk van financiering uit publieke middelen.

Van recente initiatieven om kennis en ervaring van industriële en academische onderzoekers bij elkaar te brengen, zou ook het diagnostisch onderzoek kunnen profiteren. Enkele belangrijke nieuwe ontwikkelingen op dit vlak worden hierna aangestipt.

Er bestaat sinds kort een *Public Private Partnership* dat zich ook op diagnostisch vlak beweegt, namelijk het *Center for Translational Molecular Medicine* (CTMM). Missie ervan is het ontwikkelen van medische technologie die nauwkeurige, vroegtijdige diagnose mogelijk maakt en nieuwe, op het individu afgestemde behandeling van ernstige ziekten als kanker, hart- en vaatziekten, neurodegeneratieve ziekten (de ziekte van Alzheimer), en infectie- en auto-immuunziekten. Participanten zijn onder meer universiteiten/UMC's, fabrikanten van medische technologie (Philips met name), chemische bedrijven en geneesmiddelenfabrikanten. Het centrum is ondergebracht bij de TU Eindhoven. De Nederlandse regering steunt het

initiatief door middel van een substantiële bijdrage uit het Fonds Economische Structuurversterking (FES). Ook charitatieve fondsen als de Nederlandse Hartstichting, KWF Kankerbestrijding en de Alzheimerstichting Nederland geven er steun aan. De eerste negen projecten van het centrum zijn in 2008 van start gegaan (gezamenlijk budget: 150 miljoen euro (<http://www.ctmm.nl>)). Een volgende serie projecten (met eenzelfde budget) kan starten in de loop van 2009.

In oktober 2008 heeft NWO de komst van een startprogramma 'Nieuwe Instrumenten voor de Gezondheidszorg' (fase 1) aangekondigd (<http://www.nwo.nl/nig>). De voor het onderzoeksprogramma beschikbare gelden bedragen in totaal 9 miljoen euro (waarvan 3 miljoen bestemd is voor R&D van instrumenten die bijdragen aan een veilige extramurale zorg). Het startprogramma is gericht op R&D ten behoeve van de ontwikkeling van vernieuwende apparaten en hulpmiddelen voor de bevordering van gezondheid, preventie, *diagnostiek*, prognostiek en behandeling van ziekten en verzorging van zieken en mensen met een beperking. Kerndoel is het stimuleren van de ontwikkeling van nieuwe instrumenten voor de gezondheidszorg (zorgproducten) die tevens in Nederland nieuwe bedrijvigheid, werkgelegenheid en welvaart genereren (economische producten).

Beoogd wordt om de kennisinfrastructuur in fase 2 met een forse impuls structureel te versterken. Bedoeling is dat er in Nederland *Centres of Excellence* tot stand komen waarin wetenschap, bedrijven en gezondheidszorg in publiek-private samenwerkingsverbanden geïntegreerd en op structurele basis optrekken om de innovatie en toepassing van nieuwe medische instrumenten te versnellen. Begin 2009 waren er 24 ideeën ingediend voor dergelijke centra. Geconstateerd is dat er in het onderzoeksveld draagvlak bestaat voor dit initiatief. Een volgende stap zou zijn om in 2010 te komen met een landelijke 'Visie op de R&D-structuur voor Nieuwe instrumenten in de gezondheidszorg' volgens een gecombineerde *top down & bottom-up* aanpak (meer bijzonderheden op <http://www.nwo.nl/nig>).

ZonMw subsidieert in het kader van het programma DoelmatigheidsOnderzoek ook onderzoek naar de doelmatigheid van diagnostische interventies (zie <http://www.zonmw.nl/nl/onderwerpen/alle-programma-s/doelmatigheidsonderzoek/de>).

Najaar 2009 heeft de RGO een adviesaanvraag van het ministerie van VWS in behandeling genomen over een Onderzoeksagenda Medische producten (geneesmiddelen, biotechnologische producten en medische instrumenten). Het streven is dit advies in 2010 af te ronden.

Naar verwachting zal begin 2010 bij de WHO verschijnen het eindrapport van het *Priority Medical Devices project* ([http://www.who.int/medical\\_devices/access/en/](http://www.who.int/medical_devices/access/en/)). Dit rapport zal vanuit een oogpunt van volksgezondheid en gezondheidszorg prioriteiten c.q. voorkeursrichtingen aangeven voor de ontwikkeling van medische instrumenten. Met deze agenda kunnen de bij de WHO aangesloten landen dan de komende jaren aan de slag.

In meer dan een advies heeft de Gezondheidsraad gewezen op het grote belang van onderzoek naar de diagnostische validiteit en het klinisch nut van diagnostische tests op lichaamsmateriaal. Er zijn nu tal van tests op lichaamsmateriaal in de handel waarvan diagnostische validiteit en klinisch nut niet zijn aangetoond. Fabrikanten zouden - op EU-niveau - verplicht kunnen worden daarvoor bewijs te leveren, voordat ze zo'n test in de handel brengen. Dat zou een sterke stimulans vormen voor het industriële onderzoek naar dit type diagnostica.

De conclusies luiden als volgt:

- Onderzoek naar diagnostica heeft een achterstand ten opzichte van therapieonderzoek
- De methodologie van dit onderzoek is complexer dan de methodologie van onderzoek naar behandeling
- De meeste aandacht bij het onderzoek naar diagnostica gaat uit naar innovatieve technieken. Wat bijvoorbeeld vrijwel ontbreekt is onderzoek naar de validiteit en doelmatigheid van bestaande, alledaagse diagnostiek, zoals anamnese en lichamelijk onderzoek
- De Europese regels voor het in de handel brengen van diagnostica zijn minder streng dan de regels voor het in de handel brengen van geneesmiddelen
- De financiële middelen voor diagnostica-onderzoek, met name voor de evaluatie van klinische effecten, zijn relatief beperkt
- Ook hier komen initiatieven op gang om leemten in de kennis op te vullen, bijvoorbeeld:
  - CTMM
  - NWO-programma 'Nieuwe instrumenten voor de Gezondheidszorg'
  - ZonMw-programma DoelmatigheidsOnderzoek
  - Priority Medical Devices Project van de WHO.

## 2.7 Case study: voedingsonderzoek

Al wordt onder voedingsonderzoek ook wel levensmiddelentechnologie begrepen (onderzoek naar bijvoorbeeld geur, kleur en smaak van levensmiddelen), hier wordt onder voedingsonderzoek slechts verstaan: onderzoek naar de invloed van voedingsmiddelen en hun bestanddelen op de gezondheid. Dergelijk voedingsonderzoek verschilt van geneesmiddelenonderzoek, al is de grens tussen geneesmiddelen en voedingsmiddelen door het op de markt komen van *functional foods*\* steeds meer aan het vervagen. Geneesmiddelenonderzoek produceert nieuwe verbindingen, hetzij synthetische verbindingen, hetzij stoffen die door de producent nieuw zijn ontdekt in de natuur. De producent krijgt het patent op die verbindingen, en zolang het patent loopt, kan hij een forse verkoopprijs bedingen, zodat researchkosten kunnen worden terugverdiend. Voedingsmiddelen en hun bestanddelen daarentegen bestaan al lang en zijn – althans deels – bekend. Wat nog vastgesteld moet worden is wat voor effecten deze verbindingen hebben op de gezondheid. Dat is een kostbaar en moeizaam proces. Omdat de verbindingen zelf niet nieuw zijn, valt er weinig te patenteren. Investerings in onderzoek naar

\* *Functional foods* zijn voedingsmiddelen waaraan ingrediënten worden toegevoegd waarvan wordt geclaimd dat ze de gezondheid bevorderen.

de gezondheidseffecten van voedingsstoffen zijn moeilijk te beschermen. De voedingsmiddelenindustrie is niet zonder meer geneigd grote investeringen te doen in dergelijk onderzoek.

### **Voedings- en gezondheidsclaims**

Vanaf 2010 zijn vage gezondheidsclaims, zoals '... ondersteunt onze natuurlijke weerstand', onder het regime van nieuwe EU-wetgeving niet meer toegestaan. Verwijzingen naar ziektepreventie, zoals 'het eten van ... voorkomt prostaatkanker', mogen alleen nog indien dit effect afdoende is aangetoond. Per 1 juli 2007 is namelijk de Europese verordening met betrekking tot voedings- en gezondheidsclaims voor levensmiddelen (1924/2006) van toepassing. De claimsverordening harmoniseert nationale regels over claims voor levensmiddelen. Deze verordening is in Nederland opgenomen in het Warenwetbesluit voedingswaarde-informatie levensmiddelen.

De *European Food Safety Authority* (EFSA) werkt aan een lijst met toegelaten claims die in 2010 volledig moet zijn. De EFSA geeft de Europese Commissie advies over de vraag of een claim moet worden toegelaten. Inmiddels heeft de EFSA vele claims beoordeeld, met als uitkomst vaak een negatief advies (<http://www.efsa.europa.eu>). Of de beoordelingen van de EFSA het industriële voedingsonderzoek zullen stimuleren, moet nog blijken.

### **Agendering en financiering**

De belangrijkste financiers van voedingsonderzoek in Nederland zijn de voedingsmiddelenindustrie en wat de overheid betreft het ministerie van Economische Zaken. Andere financiers zijn de Europese Unie, ZonMw (ministerie van VWS, NWO), NWO (ministerie van OCW), ministeries van VWS en LNV, en charitatieve fondsen. Hierna wordt globaal beschreven wie welk soort onderzoek financiert.

### **Basaal onderzoek**

Een groot deel van het basale, precompetitieve voedingsonderzoek wordt in Nederland gefinancierd door het *Top institute Food and Nutrition* (TiFN) te Wageningen (<http://www.tifn.nl>), een *Public Private Partnership* waarin academische onderzoekers uit Wageningen, Maastricht en Groningen, onderzoeksinstituten zoals TNO en Nederlands Instituut voor Zuivel Onderzoek (NIZO) en de voedingsindustrie samenwerken. Belangrijkste sponsors van het TiFN zijn het ministerie van Economische Zaken en diverse voedingsmiddelenfabrikanten (Jaarverslag TiFN 2007). Het budget van het TiFN bedroeg in 2007 ruim 25 miljoen euro, waarvan ruim 6 miljoen afkomstig was van industriële partners. Onder basaal voedingsonderzoek wordt bijvoorbeeld *nutrigenomics* begrepen, dat is onderzoek naar de interactie tussen voeding en genen. In de samenstelling van de researchagenda van het TiFN heeft het bedrijfsleven een belangrijke stem, terwijl de overheid, met name het ministerie van VWS, er weinig of geen bemoeienis mee heeft (*Achtergrondstudie*, pag. 17). Onderzoek dat door voedingsmiddelenfabrikanten wordt gedaan, richt zich onder andere op voedingsbestanddelen die wel patenteerbaar zijn, zoals yoghurtbacteriën. Zuivelproducten met dergelijke gepatenteerde bacteriën

vormen een deel van de markt van zogenoemde *functional foods*. Van deze producten is niet bewezen dat ze de gezondheid bevorderen.<sup>23</sup>

### **Toepassingsgericht onderzoek**

Veel voedingsonderzoek wordt ook door de Europese Unie bekostigd. Dit betreft niet zozeer basaal als wel toepassingsgericht onderzoek. Een aanvraag voor financiering van onderzoek via een Kaderprogramma van de EU moet worden gedaan in samenwerking met het bedrijfsleven, waarbij een plan moet worden ingeleverd met ideeën voor de wijze waarop de onderzoeksresultaten zullen leiden tot nieuwe, commercieel interessante producten. Op de agendering van de onderwerpen kan de industrie grote invloed uitoefenen. Uit deze EU-gelden wordt (of werd) uiteenlopend voedingsonderzoek bekostigd, zoals onderzoek naar micronutriënten, overgewicht en vetzuren. Ook het zogenoemde Diogenes-onderzoek wordt gefinancierd in het kader van een EU *Framework* Programma. Aan dit onderzoek wordt gewerkt door 29 Europese onderzoeksinstituten, waarvan de Universiteit Maastricht penvoerder is. Doel is beter te begrijpen hoe overgewicht ontstaat en welke rol voeding en erfelijkheid daarbij spelen. Uiteindelijk hoopt men een basis te leggen voor ideeën voor innovatieve producten en voedingsconcepten die mensen kunnen helpen gewichtstoename te voorkomen. Participatie van het bedrijfsleven moet het mogelijk maken deze concepten te realiseren.

Toegepast onderzoek wordt uitgevoerd door de bovengenoemde universiteiten en de Vrije Universiteit en gefinancierd door ZonMw, charitatieve fondsen zoals Hartstichting en KWF, en voedingsmiddelenfabrikanten. Fabrikanten doen dat met name in de vorm van contractonderzoek. Onder toegepast onderzoek wordt verstaan onderzoek waarbij men door middel van interventies in de voedingssituatie verbeteringen in de volksgezondheid tracht te bewerkstelligen. Dit soort onderzoek wordt onderscheiden in:

- onderzoek op intermediaire eindpunten, zoals bloeddruk, bloedsuikergehalte en cholesterol. Dit onderzoek betreft meestal de korte termijn;
- onderzoek op klinische eindpunten, zoals sterfte, ziekte en kwaliteit van leven. Dit betreft vooral langlopend onderzoek.

ZonMw, de charitatieve fondsen en fabrikanten financieren vooral toegepast onderzoek op intermediaire eindpunten. Op de researchagenda van ZonMw en de charitatieve fondsen hebben fabrikanten geen directe invloed, maar ZonMw en NWO stimuleren tegenwoordig in hun subsidiebeleid wel samenwerking van onderzoekers met instellingen en bedrijven die op de gezondheidsmarkt commerciële innovatieve activiteiten ontplooiën. Dit stelt hoge eisen aan het bewaren van de onafhankelijkheid van onderzoek. Op de agenda van ZonMw heeft het ministerie van VWS grote invloed, omdat dit ministerie geld voor bepaalde programma's oormerkt. Fabrikanten zelf bepalen de onderzoeksagenda voor het onderzoek dat in hun opdracht door universiteiten en onderzoeksinstituten wordt uitgevoerd (contractonderzoek).

### **Toegepast onderzoek op klinische eindpunten**

Voor toegepast voedingsonderzoek op klinische eindpunten valt in het algemeen moeilijk financiering te vinden. Fabrikanten doen dit soort onderzoek weinig, omdat het aantonen van een causale relatie tussen een voedingsmiddel of -ingrediënt en de gezondheid van de proefpersonen langdurig onderzoek vereist en de kosten van dergelijk onderzoek hoog zijn. Ook bij ZonMw maakten *trials* naar de relatie tussen voedingsmiddelen of -ingrediënten en gezondheid/ziekte weinig kans, niet alleen omdat deze de ZonMw-budgetten meestal te boven gaan, maar vooral omdat ze zich op het snijvlak van fundamenteel en toegepast onderzoek bewegen en daardoor moeilijk inpasbaar zijn in de programma's. Thema's die van groot belang zijn voor de volksgezondheid blijven daardoor liggen. Te denken valt bijvoorbeeld aan onderzoek naar de relatie tussen bestanddelen van voedingsmiddelen en gezondheid (lycopeen tegen prostaatanker, flavonoïden tegen hart- en vaatziekten, de rol van koolhydraten bij het ontstaan van diabetes). De markt biedt geen mechanisme om de research- en ontwikkelkosten terug te verdienen; een bedrijf dat veel geld in dergelijk onderzoek zou steken, zou de eigen continuïteit in gevaar brengen.

Thee bijvoorbeeld wordt sterk gepromoot met een verwijzing naar anti-oxidanten. Een theefabrikant zal echter niet een paar jaar lang hartpatiënten thee of thee-extract geven om te onderzoeken of zij al dan niet een hartinfarct krijgen. Daarvoor is het risico dat het niet blijkt te werken, te groot. En mocht het wel blijken te werken, dan is de producent zijn geld óók kwijt, omdat men thee nu eenmaal niet kan patenteren.

In een enkel geval komt toegepast onderzoek op klinische eindpunten in Nederland wel van de grond, bijvoorbeeld wanneer er verschillende sponsors voor zijn te interesseren, zoals bij het grootschalige interventieonderzoek naar het effect van n-3 vetzuren op hart- en vaatziekten, uitgevoerd door Wageningen Universiteit. De belangrijkste financier daarvan is de Nederlandse Hartstichting. Het onderzoek wordt mede mogelijk gemaakt door het Amerikaanse National Institute of Health (NIH) en een margarinefabrikant, die een bijdrage levert door ontwikkeling, productie en distributie van margarine.

Een andere vorm van toegepast onderzoek dat aan voeding is gerelateerd, is onderzoek naar de effecten van voorlichting over een gezonde leefstijl. Dit soort onderzoek zou ook gezien kunnen worden als onderdeel van *public health* onderzoek (daarover paragraaf 2.8). In het kader van het programma Academische Werkplaatsen en Publieke Gezondheid financiert ZonMw het programma Landelijke Leefstijlcampagnes, waarvan voeding een onderdeel is. Doel van het programma is niet alleen het uitvoeren van dergelijke campagnes, maar ook het bevorderen van de kwaliteit en de evaluatie ervan. Onderzoek naar de effecten van deze voorlichting maakt deel uit van het programma. De industrie heeft geen invloed op de keuze van de onderdelen die zullen worden geëvalueerd. Het programma past in de beleidsprioriteiten van het ministerie van VWS.

In april 2007 heeft ZonMw in opdracht van de ministeries van LNV en VWS de programmeringsstudie *Wat gaan we eten? Uitdagingen voor onderzoek in Nederland naar voeding en gezondheid* uitgebracht. Daarin werden de onderzoeksbehoeften op het gebied van voeding en gezondheid geïnterpreteerd. Bij ZonMw is nu in ontwikkeling een door VWS en LNV gezamenlijk te financieren meerjarig programma 'Gezonde voeding'. Voor de uitvoering daarvan is voor de periode 2010 t/m 2013 in totaal 4 miljoen euro beschikbaar. Te onderzoeken vragen zijn bijvoorbeeld:

- in hoeverre dragen nieuwe levensmiddelen (*novel foods*) bij aan een gezond voedingspatroon in vergelijking met traditionele voedingsmiddelen?
- is er verband tussen voedingspatroon en het ontstaan van chronische ziekten? Zo ja, hoe is die samenhang?
- wat zijn determinanten van consumentengedrag?

Dit alles specifiek voor de doelgroepen lage Sociaal Economische Status (SES), jeugd, chronisch zieken en ouderen (Jaarplan ZonMw 2009, Programmarapportages, dl II, pags. 63-64). Een feit is dat er voor dit ambitieuze onderzoeksprogramma maar beperkte financiële middelen beschikbaar zijn.

### **Conclusie**

De conclusie luidt dat de industrie invloed uitoefent op de agenda van het basale voedingsonderzoek, doordat zij dit onderzoek voor een belangrijk deel financiert. Door middel van contractonderzoek oefent de industrie eveneens invloed uit op de agenda van het toegepaste voedingsonderzoek op intermediaire eindpunten. Toegepast voedingsonderzoek valt uiteen in contractonderzoek van de industrie en onderzoeksprogramma's van ZonMw, gesteund door de ministeries van VWS en LNV. Het toegepaste voedingsonderzoek op intermediaire eindpunten kent nog veel 'witte vlekken'. Naar de relatie tussen voedingsstoffen en klinische eindpunten wordt nagenoeg geen interventie-onderzoek gedaan. Dergelijk onderzoek wordt zelden door de voedingsindustrie uitgevoerd of gefinancierd. Het komt, althans tot op heden, evenmin in aanmerking voor subsidiëring door ZonMw of NWO, vanwege de hoge kosten en omdat het zich moeilijk in de programmering laat inpassen. Thema's die van groot belang zijn voor de volksgezondheid blijven daardoor liggen.

## **2.8 Case study: public health onderzoek**

De term *public health* duidt zowel de volksgezondheid aan als de maatschappelijke activiteiten die gericht zijn op bescherming of bevordering van de volksgezondheid. *Public health* onderzoek is per definitie gericht op (delen uit) een populatie. Het kan worden onderscheiden in drie typen: 1. Beschrijvend onderzoek (dat bijvoorbeeld trends in beeld brengt); 2. Determinantenonderzoek (determinanten van een (on)gezonde omgeving of van (on)gezond gedrag); 3. Interventie-onderzoek (kennis over de effecten van (preventieve) interventies). Voedingsonderzoek zoals gedefinieerd in paragraaf 2.7 zou men in feite ook kunnen beschouwen als



onderdeel van *public health* onderzoek. Ditzelfde geldt voor het in paragraaf 2.6 besproken onderzoek naar screeningsmethoden en doe-het-zelftests.

Het brede terrein van het *public health* onderzoek verschilt van dat van het geneesmiddelenonderzoek en het diagnostica-onderzoek. Juist vanwege die contrastwerking is voor verkenning van dit gebied gekozen. Op het terrein van het geneesmiddelenonderzoek en het diagnostica-onderzoek spelen commerciële belangen mee: daar gaat het om de fabricage van producten waarmee geld kan worden verdiend. Om dat te realiseren moeten bedrijven deze producten in de handel brengen. Als bepaald onderzoek daarvoor een voorwaarde is, zullen bedrijven de bedrijfsmatige afweging maken om in dergelijk onderzoek te investeren.

Op het terrein van het *public health* onderzoek daarentegen is in de regel geen sprake van commerciële belangen en te vermarkten producten. Beschrijvend onderzoek en determinantenonderzoek op dit gebied worden niet gedaan om producten te gelde te maken, maar om redenen van maatschappelijk belang. Gedragsgerichte interventies zou men met een beetje goede wil wellicht nog kunnen aanmerken als 'producten'. Denk bijvoorbeeld aan voorlichtingscampagnes, aan interventies om chronisch zieken te leren beter om te gaan met hun ziekte, aan interventies om roken tegen te gaan of aan een bewegingsprogramma voor mensen met overgewicht. De marktkansen van dit type 'producten' zijn echter afwezig of uiterst beperkt, ook omdat ze niet patenteerbaar zijn. Private financiers uit de *profit* sector zijn niet of nauwelijks geïnteresseerd in de ontwikkeling ervan. Omdat het bij *public health* onderzoek gaat om bescherming en bevordering van het publieke belang, is men voor kennisontwikkeling op dit terrein voornamelijk aangewezen op financiering uit de publieke middelen. Feit is dat het meeste *public health* onderzoek uit de publieke middelen wordt bekostigd. Invloed van industriële sponsors op de onderzoeksagenda van het *public health* onderzoek in zijn totaliteit is er dan ook niet. De afwezigheid van industriële sponsoring op dit gebied is echter wel degelijk voelbaar waar het kennisontwikkeling betreft.

Op deelgebieden van *public health* ligt dit genuanceerder. De ontwikkeling van populatiebreed in te zetten vaccins of screeningstechnieken bijvoorbeeld is wel degelijk vergelijkbaar met de ontwikkeling van geneesmiddelen: daar spelen naast het volksgezondheidsbelang ook grote commerciële belangen. Dit laatste is eveneens het geval bij onderzoek naar de effecten op de (volks)gezondheid van producten waarvan de marktkansen worden bedreigd door (al dan niet reële) gezondheidsrisico's, bijvoorbeeld de ontwikkeling van de mobiele telefonie. Deze heeft geleid tot veel onrust in de samenleving over vermeende schadelijke gevolgen van GSM-masten voor omwonenden en van mobiele telefoons voor gebruikers. Onderzoek naar de gezondheidsrisico's van mobiele telefonie is *public health* onderzoek bij de uitkomsten waarvan het bedrijfsleven groot belang heeft. Over de eventuele bijdrage van private financiers aan het ZonMw-programma Elektromagnetische Velden en Gezondheid heeft dan ook veel discussie plaatsgevonden. Uiteindelijk heeft de Nederlandse overheid besloten wat dit betreft niet met private financiers uit de *profit* sector in zee te gaan.

Zo is er nog wel meer *public health* onderzoek waarmee commerciële belangen gemoeid zijn en waarin fabrikanten wellicht bereid zouden zijn te investeren. Bijvoorbeeld het in kaart brengen van gezondheidsschade bij jongeren (dan wel het achterwege blijven van die schade) door het drinken van *breezers* c.q. andere alcoholische dranken of het consumeren van *fast food*. Als publiek-private samenwerking bij de financiering van dergelijk onderzoek haalbaar zou zijn, zou de onafhankelijkheid van dat onderzoek in elk geval gegarandeerd moeten worden, vanwege het grote belang van de *profit sector* bij bepaalde onderzoeksuitkomsten (namelijk achterwege blijven van gezondheidsschade).

De nuancering dat er op sommige deelgebieden van *public health* wel degelijk commerciële belangen spelen, ondergraaft echter niet de conclusie ten aanzien van het merendeel van het *public health* onderzoek. Deze conclusie luidt dat men voor de financiering van dit onderzoek, waarbij het nu eenmaal gaat om het publieke belang, vrijwel helemaal op de publieke middelen is aangewezen.

### **Structuur en financiering public health onderzoek**

*Public health* onderzoek vindt plaats in een aantal Universitair Medische Centra (UMC's). Binnen de UMC's ontvangt dit onderzoek meestal financiële middelen uit de eerste geldstroom, al het gaat het om relatief bescheiden bedragen. Daarnaast betreft structurele financiering van *public health* onderzoek gelden die rechtstreeks, al dan niet gelabeld, gaan naar buitenuniversitaire instituten die *public health* onderzoek verrichten, namelijk RIVM, TNO, NIVEL, Trimbosinstituut en diverse GGD-en.

*Public health* onderzoek is voor een belangrijk deel afhankelijk van projectgebonden financiering door ZonMw. In de jaren negentig werden diverse kleinere fondsen van het ministerie van VWS en het Preventiefonds samengevoegd tot één groot fonds: ZonMw, de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie. Binnen ZonMw zijn het programma Preventie, het programma Academische Werkplaatsen Publieke Gezondheid (AW-PG), en het relatief nieuwe programma Zorg voor jeugd belangrijke financieringsbronnen voor *public health* onderzoek. Dit betreft steeds tijdelijke financiering. De doelstelling van het programma AW-PG is wel om te komen tot meer structurele financiering uit andere bronnen, zoals universitaire centra en gemeenten.

Het onderzoek op het terrein arbeid en gezondheid, een terrein dat ook tot het *public health* onderzoek kan worden gerekend, heeft een andersoortige financiering. Deze is niet afkomstig van VWS en Jeugd & Gezin, maar van het ministerie van SoZaWe en de grote uitvoeringsinstanties van sociale zekerheid als het UWV en het voormalige GAK. Hier gaat het om tijdelijke financiering, echter soms wel in relatief grote, langlopende onderzoeksprogramma's.

### **Samenstelling onderzoeksagenda**

Gezien de centrale rol van de overheid bij de financiering van *public health* onderzoek is het ook de overheid die een belangrijke stem heeft in de samenstelling van de onderzoeksagenda

op dit gebied. Zelfs als de publieke middelen voor dit onderzoek zouden worden verruimd, is prioriteitsstelling onvermijdelijk. Sommige onderwerpen zullen meer aan bod komen dan andere. Welke leemten in de kennis op dit gebied worden opgevuld en welke lacunes zullen blijven bestaan, is uiteindelijk een kwestie van politieke afweging. Op het proces van politieke besluitvorming wordt hier niet nader ingegaan, maar duidelijk is dat daarbij ook allerlei deelbelangen een rol kunnen spelen.

Bij de samenstelling van de researchagenda voor het *public health* onderzoek laat de overheid zich adviseren door de RGO. De RGO heeft zich vanaf 2000 intensief met dit onderzoek bezig gehouden en tal van lacunes in de kennis over *public health* gesignaleerd, bijvoorbeeld op het terrein van het determinantenonderzoek. Het grootst achtte de RGO de behoefte aan onderzoek op het terrein van de interventies. De RGO pleitte onder meer voor een bij ZonMw onder te brengen stimuleringsprogramma om de lacunes in het determinanten- en interventieonderzoek aan te pakken.

De RGO-adviezen over *public health* (2000-2003) resulteerden in een ZonMw-programma Academische Werkplaatsen Publieke Gezondheid en in negen werkplaatsen. In het derde Programma Preventie van ZonMw werden de aanbevelingen van de RGO op het terrein van determinantenonderzoek en interventies nog niet echt uitgewerkt. De RGO heeft in februari 2009 een briefadvies uitgebracht over de inhoud van het vierde Programma Preventie. De RGO legde daarin de nadruk op translationeel preventie-onderzoek, methodologische innovatie, *screening* en systematische evaluatie van het preventieprogramma.

Het vierde Programma Preventie is in juni 2009 van start gegaan. Prioriteiten van dit programma zijn:

- Voorkómen van leefstijlgerelateerde aandoeningen door het bevorderen van een gezonde levensstijl en een gezonde leefomgeving
- Voorkómen van psychische aandoeningen die een hoge ziektelast veroorzaken en van invloed zijn op de participatie in de maatschappij en de kwaliteit van leven
- Vroege opsporing via bevolkingsonderzoek en screeningsprogramma's
- Preventieve interventies in de zorg.

Het vierde Programma Preventie kent zeven deelprogramma's. Een daarvan ('Gezonde slagkracht') richt zich op ondersteuning van de openbare gezondheidszorg. Gestimuleerd wordt dat binnen een integrale aanpak effectief gebleken projecten in gemeenten gebruikt en verder verspreid worden. Ook wil men veelbelovende lokale interventies op het gebied van het voorkómen van overgewicht, alcoholmisbruik, roken en/of druggebruik doorontwikkelen, dat wil zeggen theoretisch onderbouwen en beschrijven, en voor (laten) dragen voor erkenning bij het Centrum Gezond Leven van het RIVM. Looptijd: 2009 t/m 2014; budget: 10 miljoen euro.

## **Conclusie**

De conclusie luidt dat er bij het meeste *public health* onderzoek geen sprake is van invloed van industriële sponsors op de onderzoeksagenda: bedrijven financieren zelden *public health* onderzoek, omdat de mogelijkheden om *public health* 'producten' te gelde te maken ontbreken of beperkt zijn. Verreweg het meeste onderzoek op dit terrein wordt uit de publieke middelen betaald. Niet het bedrijfsleven maar de overheid bepaalt agendering en prioritering van dit onderzoek. Bij prioritering door de overheid kunnen ook allerlei (deel)belangen een rol spelen, maar analyse van dit proces van besluitvorming valt buiten het bestek van dit signalement. Een relatief groot deel van het *public health* onderzoek vindt plaats in buitenuniversitaire instituten. *Public health* onderzoek is door de beperkte beschikbaarheid van structurele financieringsbronnen sterk afhankelijk van projectgebonden financiering. Lacunes in de kennis over *public health* liggen met name op het terrein van de determinanten van een (on)gezonde omgeving en van (on)gezond gedrag en interventies.

## 3 Industriële sponsoring en onderzoek

In dit hoofdstuk worden eerst de voornaamste resultaten van de *case studies* uit het vorige hoofdstuk samengevat (onderzoek naar geneesmiddelen, diagnostica, gezonde voeding en *public health*). We geven aan wat er bekend is over de invloed van industriële sponsoring op de onderzoeksagenda op deze vier deelgebieden van de medische kennis en onderzoeken welke mechanismen daarbij een rol spelen (3.1). Vervolgens beschrijven we wat er bekend is over de invloed van industriële sponsoring op de kennisontwikkeling door onderzoek (3.3 en 3.4). Steeds worden de bevindingen aan een ethisch perspectief gekoppeld: welke ethische vragen roepen de bevindingen op (3.2 en 3.5)? In een volgend hoofdstuk worden zoveel mogelijk vanuit normatieve kaders suggesties gedaan voor de wijze waarop men de gesignaleerde problemen zou kunnen aanpakken, waarbij de aandacht uitgaat naar de invloed die de diverse betrokken partijen kunnen uitoefenen.

### 3.1 Invloed van sponsoring op de onderzoeksagenda

Het eerste stadium in de cyclus van kennisontwikkeling is het stadium van de agendering en prioritering van gebieden waarop kennis moet worden ontwikkeld. Dit stadium verkenden we in het vorige hoofdstuk door middel van een viertal *case studies*.

#### Resultaten case studies

Uit de *case study* over het geneesmiddelenonderzoek blijkt dat de farmaceutische industrie onderzoek vooral agendeert als dit voor registratie van een geneesmiddel is vereist. Vanuit de missie en visie van de fabrikant is dat begrijpelijk. Als we voor de kennisontwikkeling rond geneesmiddelen echter geheel afhankelijk zouden zijn van het door de industrie geagendeerde onderzoek, zou heel wat kennis die nodig is voor een rationele besluitvorming over de behandeling van patiënten blijven ontbreken. Belangrijke lacunes in de kennis over geneesmiddelen zijn:

- De ontwikkeling van geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen (weesgeneesmiddelen)
- Waarde van nieuwe geneesmiddelen in de dagelijkse medische praktijk
- Werkzaamheid van geneesmiddelen bij specifieke groepen patiënten, bijvoorbeeld kinderen, ouderen, patiënten met meer dan één aandoening
- Effecten van geneesmiddelen op de lange termijn
- Bijwerkingen van geneesmiddelen

- Verantwoorde afbouw van geneesmiddelen
- Effecten van geneesmiddelen vergeleken met andere interventies (chirurgische interventies, gesprekstherapie, bewegingstherapie, aangepast dieet).

Bij de *case study* over diagnostica springt vooral in het oog de beperkte kennis over diagnostische validiteit en klinisch nut van diagnostische instrumenten, in het bijzonder doe-het-zelf-tests. Fabrikanten zullen onderzoek daarnaar pas in de registratiefase agenderen, als de EU-regelgeving dit onderzoek als voorwaarde stelt om deze producten in de handel te mogen brengen. Kennis over diagnostische validiteit en klinisch nut van dit soort producten is bij uitstek het soort kennis waarover artsen of leken zouden moeten beschikken om rationele beslissingen over het gebruik ervan te kunnen nemen.

Ten derde de voornaamste resultaten van de *case study* over het voedingsonderzoek. De industrie oefent invloed uit op de agenda van het basale voedingsonderzoek doordat zij dit onderzoek voor een belangrijk deel financiert. Door middel van contractonderzoek oefent de industrie eveneens invloed uit op de agenda van het toegepaste voedingsonderzoek op intermediaire eindpunten (bloeddruk, bloedsuikergehalte, cholesterol etc.). Dit onderzoek kent nog veel witte vlekken. Het toegepaste voedingsonderzoek op klinische eindpunten (morbiditeit, mortaliteit, kwaliteit van leven) kan het beste als één grote 'witte vlek' worden gekarakteriseerd, terwijl dit interventie-onderzoek van groot belang is voor de volksgezondheid. Het is onwaarschijnlijk dat de voedingsindustrie ervoor valt te interesseren.

Tot slot de *case study* over *public health*. Daaruit kwam naar voren dat er bij het merendeel van het *public health* onderzoek geen sprake is van invloed van de industrie op de onderzoeksagenda. Bedrijven financieren meestal geen *public health* onderzoek, omdat mogelijkheden om producten op dit gebied te gelde te maken, in de regel ontbreken (al bestaan die mogelijkheden op onderdelen van *public health* wel degelijk). De overheid bepaalt grotendeels agendering en prioritering van het onderzoek op dit terrein, waarbij politieke afwegingen moeten worden gemaakt en vaak compromissen worden gesloten. Ook in de kennis over *public health* zitten omvangrijke lacunes, in het bijzonder betreffende determinanten van een (on)gezonde omgeving en (on)gezond gedrag en betreffende interventies.

### **Analyse**

De onderzochte kennisgebieden ondervinden alle de gevolgen van wat ook wel *crowding out* wordt genoemd. Dit houdt in het verschijnsel dat kennisgebieden waarop de verkoop van producten en het maken van winst niet, althans minder, aan de orde zijn, in vergelijking met valoriseerbare kennisgebieden achterblijven in ontwikkeling, al bestaat er vanuit maatschappelijk oogpunt wel degelijk behoefte aan deze kennis. Bij de *case studies* kwamen we een aantal mechanismen tegen die bij dit *crowding out* effect een rol spelen. De voornaamste daarvan zijn:

- In de eerste plaats is de industrie geneigd niet meer onderzoek te doen dan voor registratie van een nieuw product is vereist, zoals bij geneesmiddelen en diagnostica

- In de tweede plaats kunnen de mogelijkheden voor patentering relatief beperkt zijn, zoals bij onderzoek naar de invloed van voedingsmiddelen op de gezondheid en bij *public health* onderzoek
- In de derde plaats bestaat er soms in een bepaald domein weinig behoefte aan commerciële producten, zoals op het gebied van *public health*.

### 3.2 Ethische vragen over onderzoeksagendering

Hieronder formuleren we ethische vragen die rijzen naar aanleiding van bovenstaande bevindingen:

- Leidt het verschijnsel dat we omschreven als *crowding out*, tot keuzen en uitkomsten op het gebied van kennisontwikkeling die onevenwichtig of misschien zelfs onrechtvaardig zijn?
- Mag de industrie, mogen andere wetenschappers op het gebied van onderzoek hun eigen prioriteiten stellen? Zijn er grenzen aan een dergelijke vrijheid?
- Heeft de overheid een verantwoordelijkheid om 'bij te sturen'? Wanneer? Op welke gronden? Hoeveel middelen dient de overheid te investeren in kennisontwikkeling die vanuit maatschappelijk oogpunt van belang is?

Deze fundamentele vragen worden hier slechts opgeworpen, niet beantwoord. Over deze vragen zou meer discussie plaats moeten vinden. In hoofdstuk 4 wordt getracht handvatten aan te reiken voor de richting waarin men (het begin van) een antwoord op enkele van deze vragen kan zoeken.

### 3.3 Invloed van sponsoring op kennisontwikkeling door onderzoek

In de ontwikkeling van kennis volgt na het stadium van agendering en prioritering het stadium van het ontwikkelen van kennis door middel van onderzoek. Hierna wordt samengevat wat er uit de internationale literatuur bekend is over de invloed van industriële sponsoring in dit stadium.

#### Resultaten literatuurstudie

Over de invloed van sponsoring op onderzoek wordt al jaren geschreven en vaak heftig gediscussieerd. Ook hoofdredacteurs van belangrijke medische tijdschriften vestigden de aandacht op het probleem.<sup>24-27</sup> Vast staat dat het percentage *clinical trials* dat door de industrie wordt betaald, de laatste tien à vijftien jaar sterk is toegenomen.<sup>28</sup> Elementen die bij gesponsorde *trials* regelmatig voorkomen, zijn de volgende. Het onderzoeksprotocol wordt samen met de industrie opgesteld. De industrie of een *trial* bureau dat in opdracht werkt van de industrie, rekruteert veelal de benodigde artsen en eventueel ook de patiënten, en verzamelt de data. De industrie doet soms de data-analyse. Het manuscript wordt soms samen met de industrie geschreven. Vaak zijn industriële medewerkers coauteur, terwijl andere auteurs niet zelden consultants zijn van diezelfde industrie. In extreme gevallen huurt men zelfs een

*ghostwriter* in.<sup>29</sup> Wel wordt vaak nadrukkelijk gesteld dat auteurs de onderzoeksgegevens altijd konden inzien en het eens waren met de publicatie.<sup>30</sup>

Uit de internationale literatuur blijkt dat onderzoek naar een product van een bedrijf dat door dat bedrijf wordt betaald, voor dat product gunstiger resultaten oplevert dan uit andere middelen bekostigd onderzoek naar datzelfde product. Kortom, onderzoek dat gesponsord wordt door de industrie is significant vaker gunstig voor het product van die industrie. Bij de derde-generatiepil<sup>31</sup>, calciumblokkers<sup>32</sup>, en statines<sup>33</sup> bijvoorbeeld is dat aangetoond. Dat geldt ook voor voedingsonderzoek naar frisdranken en melk<sup>34</sup> en naar een verbinding om af te vallen (sucrosepolyester)<sup>35</sup>. Systematische reviews<sup>36</sup>, meta-analyses<sup>37,38</sup> en farmaco-economisch onderzoek (kosteneffectiviteitsonderzoek)<sup>39,40</sup> blijken onderhevig te zijn aan eenzelfde vertekening.

Deze vertekening ten gunste van het product van de sponsor is verontrustend, ook omdat het vertrouwen in onderzoek erdoor kan worden aangetast. Als er bovendien vraagtekens kunnen worden geplaatst bij de uitkomsten van systematische *reviews* en meta-analyses, dreigt daarmee het fundament van richtlijnen – in feite het hele concept van *evidence based medicine* – te worden ondergraven. De besluitvorming over de behandeling van patiënten in de praktijk zou erdoor op losse schroeven kunnen komen te staan. Bovendien moeten patiënten die aan *clinical trials* deelnemen, erop kunnen rekenen dat de *trial* wetenschappelijk deugdelijk is en dat er eerlijk verslag van wordt gedaan in de wetenschappelijke literatuur. Anders zou het onethisch zijn hen te vragen aan dergelijke *trials* mee te doen.

### **Analyse**

Een belangrijke vraag is hoe deze vertekening ten gunste van het product van de sponsor te verklaren valt. Vandebroucke en Van der Meer<sup>30</sup> geven verklaringen op drie niveaus, namelijk a. vergelijken met placebo, b. selectief publiceren, en c. een gunstige vergelijking kiezen.<sup>37</sup>

#### VERGELIJKEN MET PLACEBO

Men vergelijkt het nieuwe middel met een placebo, terwijl dat eigenlijk met een bewezen werkzame behandeling zou moeten gebeuren. Hierop werd ook al in paragraaf 2.5 gewezen. Vandebroucke en Van der Meer benadrukken dat dan niet is voldaan aan een principe dat bij een *randomized controlled trial* essentieel is: het onzekerheidsprincipe. Volgens dit principe moeten te vergelijken therapieën in principe evenveel kans hebben om als beste uit het onderzoek te komen. De echte vraag is die waarover werkelijk onzekerheid bestaat. Die vraag is niet of het middel beter werkt dan een placebo (als het nieuwe middel afkomstig is uit een klasse van werkzame middelen, is dat immers waarschijnlijk), maar of het nieuwe middel beter werkt dan bestaande middelen. In gesponsord onderzoek blijkt vaker dan in niet-gesponsord onderzoek gebruik te worden gemaakt van een placebo, waardoor de resultaten van een nieuw middel al snel gunstig lijken.<sup>41</sup>



## SELECTIEF PUBLICEREN

*Trials* met gunstige uitkomsten worden vaker gepubliceerd dan *trials* met ongunstige uitkomsten.<sup>42-44</sup> Dit heeft verschillende oorzaken, waarvan de invloed van de sponsor er één is. Onderzoekers hebben er een aandeel in, omdat zij geneigd zijn onderzoek dat geen positief resultaat heeft opgeleverd, minder vaak aan te bieden aan tijdschriftredacties, in de veronderstelling dat het toch wel zal worden afgewezen. Ook tijdschriftredacties (c.q. *journal editors* en *reviewers*) oefenen invloed uit op de selectie: voor hen is het vooral aantrekkelijk om artikelen te publiceren met gevolgen voor de klinische praktijk of voor het denken over een aandoening. De sponsor zelf zal ook meer moeite doen voor publicatie van een *trial* met gunstige uitkomsten; over zo'n *trial* wordt vaak meermalen gepubliceerd, waarbij de auteurs de meest gunstige uitkomsten naar voren halen. Ook een rol speelt dat publicatie van gesponsorde *trials* voor tijdschriften een substantiële bron van inkomsten vormt, vanwege gegarandeerde afname van *reprints* door de sponsor.

## EEN GUNSTIGE VERGELIJKING KIEZEN

Bij vergelijkend onderzoek kiest men de vergelijking zó, dat de kans toeneemt dat deze voor het experimentele middel gunstig uitpakt. Men vergelijkt bijvoorbeeld met een middel waarvan de inferioriteit waarschijnlijk is of zelfs bij voorbaat vaststaat. Of subtieler, men geeft het controlemiddel in een iets lagere of voorzichtige standaarddosering, terwijl het experimentele middel iets hoger of variabel wordt gedoseerd. Als het erom gaat aan te tonen dat het experimentele middel minder bijwerkingen heeft, geeft men het controlemiddel juist in een dosering die vergeleken met het experimentele middel aan de hoge kant is. Ook door de proefpersonen/patiënten te selecteren of door uitval niet goed mee te rekenen kan men onderzoeksresultaten beïnvloeden.<sup>26</sup> Dat dergelijke methoden inderdaad worden toegepast blijkt uit onderzoek waarin gepubliceerde gegevens met registratiegegevens konden worden vergeleken.<sup>42,43</sup> Gunstiger resultaten kunnen worden behaald naarmate de onderzoekspopulatie gezonder is. In paragraaf 2.5 werd al aangegeven dat geneesmiddelen vaak worden getest in een onderzoekspopulatie die wat jonger is, mildere comorbiditeit en minder ernstige aandoeningen heeft dan de groep voor wie het middel eigenlijk is bedoeld. Een en ander kan tot bizarre resultaten leiden.<sup>30</sup> Zo werd in opeenvolgend onderzoek van verschillende fabrikanten gevonden dat middel A beter is dan middel B, middel B beter dan C, en C weer beter dan A, afhankelijk van welke fabrikant het betreffende onderzoek financierde.<sup>45</sup>

In hoeverre gelden bovenstaande bevindingen ook voor medisch onderzoek in Nederland? Maakt het feit dat dit onderzoek bij ons onderworpen is aan de eisen van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en aan toezicht en toetsing door METC en/of CCMO dit onderzoek inderdaad minder vatbaar voor deze vorm van beïnvloeding, zoals sommigen aannemen? Dit zijn vragen waarop we het antwoord niet kunnen geven, omdat er geen onderzoek naar is gedaan en deskundigen en betrokkenen er sterk over van mening verschillen. Overigens is medisch onderzoek in de andere EU-landen en de Verenigde Staten, waar het merendeel van het medisch onderzoek wordt gedaan, eveneens onderworpen aan vormen van toezicht en toetsing.

Hoe dit ook zij, feit is dat artsen in Nederland zich, net als artsen waar ook ter wereld, bij de behandeling van hun patiënten moeten baseren op de *evidence* uit de internationale literatuur. Als deze aan vertekening onderhevig is, belemmert dat ook rationele besluitvorming in de zorg in Nederland.

### 3.4 Onderzoek voor marketingdoeleinden: *seeding trials*

Als een onderzoek is afgerond, breken de stadia aan van disseminatie van de nieuw verworven kennis en van toepassing ervan in de praktijk. Ook in deze stadia oefenen fabrikanten, zoals bekend, veel invloed uit ten gunste van hun product.<sup>1</sup> Met deze stadia houden we ons in dit signalement echter niet bezig (zie paragraaf 1.2).

Hier wordt slechts aandacht geschonken aan het verschijnsel van de zogenoemde *seeding trials*, dat zijn *trials* die onder het mom van wetenschappelijk onderzoek in fase IV, dat is de fase na registratie van een nieuw geneesmiddel, uitsluitend voor marketingdoeleinden worden gebruikt. Er ligt geen werkelijk interessante vraagstelling aan ten grondslag; doel is een nieuw geneesmiddel 'in de pen' van artsen te krijgen door hen er vertrouwd mee te maken. Een in de internationale literatuur aangetroffen (willekeurig) voorbeeld van een *seeding trial* is de ADVANTAGE-trial, waarbij de middelen rofecoxib en naproxen werden vergeleken.<sup>46</sup>

In april 2009 heeft de inspectie een verslag gepubliceerd van onderzoek naar *seeding trials*.<sup>47</sup> Het bestond uit literatuurstudie, interviews en analyse van documenten afkomstig van de vergunninghouders van diverse geneesmiddelen. Doel was het mechanisme van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden te achterhalen, zodat beroepsbeoefenaren aan wie gevraagd wordt eraan deel te nemen, zich bij de beslissing daarover bewust zijn van wat er eigenlijk van hen wordt gevraagd. Het mechanisme blijkt te bestaan uit een combinatie van elementen, zoals grote aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten, te hoge vergoeding in verhouding tot de te verrichten werkzaamheden en onduidelijk nut en noodzaak van het onderzoek. Fase-IV-onderzoek dat marketingdoeleinden dient, wordt voornamelijk aangetroffen in de categorie niet-WMO-plichtig fase-IV-onderzoek\*, en dan vooral bij bepaalde geneesmiddelengroepen, waaronder *me too* preparaten. Volgens de inspectie worden jaarlijks in Nederland tientallen tot duizenden patiënten in *seeding trials* betrokken.

### 3.5 Ethische vragen over kennisontwikkeling door onderzoek

— Welke ethische implicaties heeft de in de literatuur aangetroffen vertekening ten gunste van het product van de sponsor voor het handelen van artsen/onderzoekers en hun instel-

\* Medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt in art. 1 sub b WMO gedefinieerd als onderzoek waarbij proefpersonen worden onderworpen aan handelingen en/of hen een bepaalde gedragswijze wordt opgelegd. In fase I, II- en III-onderzoek is dat altijd het geval. Daarom is dit altijd WMO-plichtig. Bij fase IV-onderzoek echter worden personen niet altijd onderworpen aan handelingen of gedragswijzen. Dit is bijvoorbeeld niet het geval als patiënten het geneesmiddel al in het kader van hun behandeling krijgen en de gegevens verzameld worden aan de hand van handelingen die al plaatsvinden in het kader van zorg, handelingen die niet extra worden opgelegd. In zo'n geval valt het onderzoek niet onder de WMO en hoeft het niet door METC of CCMO te worden getoetst.

lingen? Wat zijn de implicaties ervan voor wetenschappelijke tijdschriften en hun redacties? Zijn er implicaties voor industriële sponsors/fabrikanten zelf?

- Is het onderscheid tussen fase III- en fase IV-onderzoek van belang bij de beslissing van artsen/onderzoekers om al dan niet mee te werken aan gesponsord onderzoek?
- Heeft de Nederlandse overheid een verantwoordelijkheid om bij te sturen? Op welke gronden? Wat zou de overheid kunnen doen?

Ook over deze vragen zou meer gediscussieerd kunnen worden. Het volgende hoofdstuk bevat een handreiking voor de richting waarin men (het begin van) een antwoord op enkele van deze vragen kan zoeken.



## 4 Handreiking aan de betrokken partijen

In dit hoofdstuk worden zoveel mogelijk vanuit normatieve kaders suggesties gedaan voor de wijze waarop men de gesignaleerde problemen zou kunnen aanpakken, waarbij we ons eerst op de onderzoeksagendering richten (paragraaf 4.2) en vervolgens op het onderzoek (paragraaf 4.3). Steeds gaat het om de vraag welk aandeel de diverse betrokkenen (artsen/onderzoekers, tijdschriften en hun redacties, industriële sponsors, de overheid) kunnen hebben in mogelijke oplossingen. Allereerst worden de bevindingen uit voorgaande hoofdstukken nog even op een rij gezet (4.1).

### 4.1 Bevindingen in hoofdlijnen

#### TEN AANZIEN VAN INDUSTRIËLE SPONSORING

- Industrie agendeert onderzoek vanuit de eigen missie (*drug development*)
- Dat houdt ook in het doen van *me too* onderzoek
- Niet alles wat door de industrie is onderzocht wordt in de wetenschappelijke literatuur gerapporteerd
- Risico van vertekening van onderzoek ten gunste van het eigen product.

#### TEN AANZIEN VAN DE OVERHEID

- Zonder publiek geneesmiddelenonderzoek (dat is geneesmiddelenonderzoek dat uit de publieke middelen wordt betaald) blijft de kennis over geneesmiddelen beperkt
- Ontwikkeling van kennis op sommige deelgebieden, bijvoorbeeld *public health*, is grotendeels afhankelijk van financiering uit de publieke middelen
- De overheid stimuleert universiteiten om geld van de eerste geldstroom aan te wenden om vierde-geldstroom-geld (geld van bedrijven) binnen te halen
- De overheid stimuleert publiek-private samenwerking op het gebied van onderzoek (bijvoorbeeld TiPharma, TiFN)
- De (terugtrekkende) overheid bemoeit zich beperkt met de inhoud van de onderzoeksagenda
- De overheid geeft relatief weinig geld uit aan onderzoek.

## 4.2 Hoe de problemen bij onderzoeksagendering aan te pakken?

In dit signalement werden belangrijke leemten in de biomedische kennis opgespoord en werd ingegaan op de vraag waarom deze ‘witte vlekken’ niet snel door industriële sponsors zullen worden opgevuld. Deze bevindingen moeten voor de betrokken partijen (artsen/onderzoekers en hun instellingen, bedrijfsleven, overheid) aanleiding zijn om zich nader (in het openbaar) te bezinnen op hun rol en verantwoordelijkheid bij het financieren, agenderen en prioriteren van biomedisch onderzoek. Steeds worden elementen aangeduid van het normatieve kader van waaruit zij dat kunnen doen. Op deze wijze kunnen de betrokken partijen een bijdrage leveren aan het maatschappelijk debat over het onderwerp.

### **Door artsen/onderzoekers en hun instellingen**

In paragraaf 2.3 werd beschreven aan welke krachten het klinisch onderzoek in Nederland bloot staat en in welke situaties kans bestaat op twijfelachtig onderzoek. Het potentieel aan researchcapaciteit en beschikbare proefpersonen/patiënten in het biomedisch onderzoek is beperkt. Gezien de uitkomsten van de *case studies* en het *crowding out* effect (paragraaf 3.1) valt te vrezen dat deze capaciteit niet steeds wordt aangewend voor het genereren van kennis waaraan vanuit volksgezondheidsoogpunt de meeste behoefte bestaat.

Benadrukt werd ook dat de wetenschappelijke en ethische toetsing van medisch onderzoek met mensen in Nederland bij wet (WMO) is geregeld. Dit onderzoek moet wetenschappelijk en ethisch de toets der kritiek kunnen doorstaan van een erkende METC of de CCMO. Een van de wettelijke eisen luidt dat aannemelijk moet zijn dat het onderzoek tot nieuwe inzichten op het gebied van de geneeskunst zal leiden. Onderzoek waarvan dat niet aannemelijk is, behoort door een METC te worden afgekeurd.

Artsen, onderzoekers, onderzoeksleiders en bestuurders van onderzoeksinstituten, zorginstellingen en academische centra kunnen hun verantwoordelijkheid voor de samenstelling van de researchagenda echter niet afschuiven op een METC. Zij hebben daarvoor een zelfstandige verantwoordelijkheid. Een researchagenda samenstellen betekent beslissingen nemen over de aanwending van de researchinfrastructuur en de belasting van de patiëntenpopulatie. Dit zijn beslissingen met een ethische lading: onderzoeksinfrastructuur en patiëntenpopulatie behoren te worden gebruikt voor onderzoek waaraan maatschappelijk en wetenschappelijk behoefte bestaat. Het aspect van het maatschappelijk belang moet bij agendering en prioritering van onderzoek zwaar wegen. Als maatschappelijk minder zinnig onderzoek wordt geagendeerd om inkomsten voor een onderzoeksgroep te verwerven, is het de vraag of het belang dat daarmee gemoeid is, wel in verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersoon (art. 3 onder c WMO).

Het is van groot belang dat artsen, onderzoekers, onderzoeksleiders en bestuurders regelmatig met elkaar discussiëren over hun onderzoeksagenda en hun motieven om het ene onderzoek hoger op de prioriteitenlijst te plaatsen dan het andere, zodat zij elkaar op dit punt

kritisch volgen en scherp houden. Ook de Orde van Medisch Specialisten kan hierbij een rol vervullen. Het toetsingskader van de WMO kan bij deze discussies behulpzaam zijn.

### **Door het bedrijfsleven**

Onderzoek dat redelijkerwijs geen nieuwe medische kennis kan opleveren, bijvoorbeeld onderzoek naar een geneesmiddel dat hoogstens even goed kan zijn als een bestaand middel, ook qua bijwerkingen (*me too* onderzoek), wringt met de WMO. Dit soort onderzoek kan wellicht op een industriële agenda staan, de uitvoering ervan in de vorm van een *clinical trial* kan in Nederland op wettelijke bezwaren stuiten. Het spreekt vanzelf dat bedrijven zich bij het doen van onderzoek aan de wet moeten houden.

Het ligt niet op de weg van de Gezondheidsraad en het Centrum voor Ethiek en Gezondheid om bedrijven een normatief kader aan te reiken voor de samenstelling van hun research-agenda. De doelstellingen van wetenschap en bedrijfsleven verschillen; daar is niets mis mee. Maar alle partijen, ook de industrie, zijn aanspreekbaar op hun maatschappelijke verantwoordelijkheid. Aanbevelingen van het WHO-rapport over *Priority medicines* bijvoorbeeld hebben niet alleen doorgewerkt in de researchagenda van TiPharma, maar ook in die van afzonderlijke farmaceutische bedrijven. Een normatief kader dat bedrijven kan helpen bij het kritisch kijken naar het eigen functioneren is dat van het Maatschappelijk Verantwoord Ondernemen (MVO) (zie verder: <http://www.mvonederland.nl/>).

In het kader van de hierna aan te bevelen verruiming van de middelen voor onderzoek zouden fabrikanten vrijwillig kunnen bijdragen aan een of meer publieke fondsen, zonder voorwaarden te stellen aan de besteding van deze gelden. Een dergelijk gebaar zou aantrekkelijk kunnen zijn met name voor de farmaceutische industrie, ook als bijdrage aan het herstel van haar – het laatste decennium nogal – geschonden imago. Ook fabrikanten van medische apparatuur zouden een bijdrage kunnen leveren, evenals andere bedrijven die (een deel van hun) verdiensten uit de gezondheidszorg halen, zoals de ICT-sector.

### **Door de overheid**

Volgens artikel 22 lid 1 van de Grondwet heeft de overheid tot taak maatregelen te treffen ter bevordering van de volksgezondheid. Onderdeel van deze taak is het tot ontwikkeling brengen van medische kennis, omdat deze kennis van essentieel belang is voor de volksgezondheid. De overheid heeft de vrijheid om deze deeltaak meer of minder ambitieus in te vullen. De terugtrekkende overheid van de laatste twee decennia heeft dat vooral gedaan door financiën voor onderzoek beschikbaar te stellen en publiek-private samenwerking te stimuleren. Bij haar financiering van onderzoek is de overheid echter gebleven onder de norm die daarvoor binnen de EU is afgesproken. Bovendien zal publiek-private samenwerking zich niet concentreren op kennis die niet economisch kan worden gevaloriseerd, terwijl er in de praktijk wel degelijk grote behoefte is aan deze kennis.

De overheid zou de invulling van haar grondwettelijke taak op het gebied van kennisontwikkeling naar een hoger ambitieniveau kunnen tillen. Zij kan dit doen door de financiering van onderzoek te verruimen en de agendering en prioritering van onderwerpen actiever te sturen, teneinde meer tegenwicht te bieden tegen het *crowding out* effect (zie paragraaf 3.2) en scheefgroei in de kennisontwikkeling tegen te gaan. Door zich actiever met de agendering van onderzoek te bemoeien kan de overheid de ontwikkeling van niet of minder valoriseerbare kennis bevorderen en *investigator driven* research stimuleren. Daarbij kan zij verschillende wegen bewandelen.

In de eerste plaats kan de overheid streven naar meer evenwicht tussen de verschillende geldstromen. De rijksoverheid heeft sinds de jaren tachtig universiteiten aangezet tot het aanwenden van geld van de eerste geldstroom om vierde-geldstroomgeld (contractonderzoek) binnen te halen, een beleid dat zeker vruchten heeft afgeworpen. Er bestaat echter ook spanning tussen dit beleid en het bieden van tegenwicht tegen 'marktfalen' en *crowding out*: het is juist van oudsher een taak van de academie om kennis te ontwikkelen die niet economisch valoriseerbaar is. Deze traditionele academische taak kan ten gevolge van het overheidsbeleid in de knel komen. Dit aspect zou bij de evaluatie van het beleid meer aandacht verdienen.

Een tweede optie voor de overheid is actief bevorderen dat belangrijke 'witte vlekken' in de biomedische kennis worden opgevuld. Zulke vlekken kwamen we in hoofdstuk 2 op het spoor door vier deelgebieden van medische kennis te verkennen, namelijk geneesmiddelen, diagnostiek, gezonde voeding en *public health*. Door meer onderzoeksgelden via de tweede geldstroom in te zetten (*earmarking*) kan de overheid de kennisontwikkeling op bepaalde gebieden actief bevorderen.

In hoofdstuk 3 identificeerden we de mechanismen die bij het ontstaan van witte vlekken op de vier deelgebieden een rol spelen. Niet voor alle vier de deelterreinen zijn deze mechanismen echter even relevant. Elk deelterrein kent z'n eigen dynamiek: op het ene terrein speelt vooral het ene, op een ander terrein het andere mechanisme. Daarom moeten oplossingen voor het agenderingsprobleem op elk van de deelgebieden ook niet steeds in dezelfde richting worden gezocht. Oplossingsrichtingen kunnen verschillend zijn, afhankelijk van de dynamiek van het betreffende deelgebied. Soms kunnen ook verschillende stimuleringsmaatregelen naast elkaar aangewezen zijn.

Een mogelijkheid zou zijn meer prikkels inbouwen in bestaande (EU-)regelgeving om het bedrijfsleven tot bepaald onderzoek aan te zetten. Wat dit betreft zijn er verschillende te overwegen opties:

- Aanscherpen van registratievoorschriften. Een voorwaarde voor registratie van een geneesmiddel zou bijvoorbeeld kunnen zijn dat de fabrikant financiën beschikbaar stelt voor (onafhankelijk!) fase IV-onderzoek naar dat middel, bijvoorbeeld naar langetermijnef-



- fecten. Een ander voorbeeld is het via strengere registratieregels afdwingen van (onafhankelijk) onderzoek naar het verantwoord afbouwen van geneesmiddelen
- Belastingvoordeel voor bedrijven die bepaald onderzoek doen. Dit middel heeft men gekozen om onderzoek naar weesgeneesmiddelen te stimuleren
  - Meer bescherming van het octrooi bij bepaald onderzoek. Deze methode wordt toegepast om geneesmiddelenonderzoek bij kinderen te stimuleren. Als bij registratie van een middel de resultaten van een *trial* bij kinderen kunnen worden overgelegd aan de registratieautoriteit, mag het patent op dat middel met een half jaar worden verlengd
  - Een zodanige verduidelijking dan wel aanscherping van de 'essentiële eisen' in de Europese richtlijnen (bijvoorbeeld de IVD-richtlijn) dat een diagnosticum pas in de handel mag worden gebracht als bewijs voor de diagnostische validiteit en het klinisch nut ervan kan worden overgelegd. Een tussenstap op weg naar zo'n aanscherping zou kunnen zijn een tijdelijke toelating van een diagnosticum, met een verplichting voor de fabrikant om binnen een bepaalde termijn alsnog een dergelijk bewijs te leveren
  - Faciliterende wet- en regelgeving (op EU-niveau en nationaal niveau). Voorbeelden hiervan zijn de Verordening geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en de Verordening weesgeneesmiddelen.

Het Europese recht beperkt de mogelijkheden om op nationaal niveau prikkels voor het bedrijfsleven in de regelgeving op te nemen. Maar zelfs al zouden die mogelijkheden aanwezig zijn, dan nog is het niet verstandig om strengere regels te hanteren dan andere EU-landen, gezien de repercussies die dat zou kunnen hebben op de markt voor onderzoek. Bedrijven zullen immers geneigd zijn hun onderzoek te verplaatsen naar landen waar de regels voor onderzoek minder streng zijn.

In de derde plaats kan de overheid de ontwikkeling van de researchagenda van *Public Private Partnerships* (PPP's) als TiFN en TiPharma meebepalen. De achterliggende gedachte van samenwerkingsverbanden tussen de publieke en de private sector was dat de overheid bij zo'n samenwerking in staat zou zijn invloed uit te oefenen op de researchagenda. Hoe groot die overheidsinvloed de afgelopen jaren in werkelijkheid is geweest, is echter onduidelijk: onderzoek naar de wijze waarop agendering en prioritering van PPP's tot stand zijn gekomen, ontbreekt (zie *Achtergrondstudie*). Zowel de researchagenda van TiPharma als van TiFN lijkt sterker beïnvloed te zijn door het bedrijfsleven dan door de overheid. Hoe dit ook zij, door zich actief met de researchagenda van PPP's te bemoeien kan de overheid bevorderen dat te ontwikkelen valoriseerbare kennis met een groot publiek belang hoog op de researchagenda van dit soort samenwerkingsverbanden komt te staan.

Het PPP-model is ongeschikt voor het genereren van kennis over interventies waarmee geen geld kan worden verdiend, zoals veel *public health* interventies. Voor de ontwikkeling van dit soort kennis blijft men aangewezen op publieke en charitatieve fondsen. Een vierde weg die de overheid zou kunnen bewandelen om tegenwicht te bieden tegen het *crowding out* effect, is dan ook verruiming van de publieke middelen voor onderzoek, in een situatie waarin Neder-

land bij zijn investeringen in R&D beneden de norm blijft die daarvoor door de EU is vastgesteld. Het invoeren van een verplichting voor de (farmaceutische) industrie om een percentage van de omzet af te staan aan een of meer publieke fondsen, zou een structurele verruiming van de financiën voor maatschappelijk relevant onderzoek, bijvoorbeeld niet-commercieel geneesmiddelenonderzoek, opleveren. Voor zo'n soort verplichting heeft men in Italië gekozen (vijf procent van het marketingbudget van de farmaceutische industrie, dat is jaarlijks ca. 40 miljoen euro).<sup>48</sup> Het idee is dat de researchagenda van deze fondsen dan geheel op de maatschappelijke behoefte kan worden afgestemd, zonder commerciële beïnvloeding. De auteurs van de *Achtergrondstudie* twifelen er echter aan of het mogelijk zal zijn commerciële invloeden op de onderzoeksagenda van zulke fondsen te weren; daarvoor zijn de commerciële en de publieke sector volgens hen te zeer verweven geraakt.

In het verleden bestond er in Nederland voor deze optie onvoldoende draagvlak, maar dat zou kunnen veranderen. Een gevoelig punt blijft dat het bedrijfsleven op deze wijze gedwongen zou kunnen worden mee te betalen aan het genereren van kennis waarvan zij zelf op den duur de concurrentie zou kunnen ondervinden (bijvoorbeeld het ontwikkelen van een werkzame bewegingstherapie voor overgewicht, wat concurrerend kan zijn voor een pil daartegen). Een beperking van deze optie is dat de bedoelde financiële verplichting bij voorkeur in internationaal verband moet worden opgelegd, omdat het risico dat fabrikanten uitwijken naar landen waar een dergelijke verplichting niet geldt, anders groot is.

Een andere mogelijkheid voor structurele verruiming van de publieke middelen voor onderzoek is de volgende. De farmaceutische industrie laat de samenleving meebetalen aan de kosten van R&D van haar producten: zij verdisconteert deze kosten in de geneesmiddelenprijzen. Naar analogie daarvan zou het ook denkbaar zijn dat een klein vast percentage van de jaaromzet van de zorgverzekeraars wordt bestemd voor onderzoek dat gezien vanuit het publieke belang prioriteit verdient en dat niet via de private sector of beschikbare publieke middelen kan worden gefinancierd. Daarbij kan men bijvoorbeeld denken aan *public health* onderzoek, maar ook aan kwaliteit-van-zorgonderzoek of fundamenteel onderzoek. Dit leidt waarschijnlijk tot een lichte verhoging van de verzekeringspremies waaraan iedereen meebetaalt. Maar de bedoeling is dat dergelijk onderzoek op den duur leidt tot meer effectiviteit en *efficiency* in de gezondheidszorg en tot gezondheidswinst, hetgeen weer in prijs- en premiedalingen kan resulteren.

De aldus verkregen middelen kunnen worden doorgesluisd naar de publieke fondsen. Deze fondsen kunnen zorgen voor een verdeling van de vrijgemaakte gelden over biomedisch onderzoek dat in de maatschappelijke behoeften voorziet, zoals niet-commercieel geneesmiddelenonderzoek of *public health* onderzoek. In de besluitvormingsstructuur inzake de besteding van deze middelen behoort de inbreng van onafhankelijke deskundigen gewaarborgd te zijn, hetgeen via de publieke researchfondsen het geval is. Een voordeel van een dergelijke financieringsstroom zou zijn dat deze constant is, hetgeen R&D-fondsen minder kwetsbaar maakt voor bezuiniging dan bij financiering per project of programma.

Tenslotte verdient vermelding het recente Amerikaanse initiatief om *comparative effectiveness research* van overheidswege een krachtige financiële impuls te geven. Doel is meer te weten komen over de doeltreffendheid en doelmatigheid van uiteenlopende behandelingen voor eenzelfde ziekte. Het streven is de besluitvorming in de gezondheidszorg rationeler te maken en op den duur geld te besparen, door dure, minder effectieve behandelingen te ontmoedigen.

### 4.3 Hoe vertekening van gesponsord onderzoek tegen te gaan?

Uit de internationale literatuur komt de vertekening van onderzoeksresultaten bij industriële sponsoring als een reëel probleem naar voren. Deze vertekening houdt in dat onderzoek naar een product van een bedrijf dat door dat bedrijf wordt betaald, voor dat product gunstiger resultaten oplevert dan op andere wijze gefinancierd onderzoek naar datzelfde product. In paragraaf 3.3 zijn mechanismen aangegeven die tot deze vertekening kunnen leiden en die het vertrouwen in onderzoek kunnen ondergraven.

Hier wordt niet gekozen voor de positie dat er vanwege deze vertekening maar beter helemaal geen industriële sponsoring van onderzoek meer kan plaatsvinden. De oplossing kan beter worden gezocht in het inbouwen in (elk) onderzoek van tegenwicht tegen deze vorm van vertekening.<sup>1</sup> Wat men daarbij niet uit het oog moet verliezen is het internationale karakter van het probleem. De aanpak ervan vergt een gelijkgerichte inspanning van veel landen, in internationaal verband. Bij de oplossing van dit probleem kan Nederland maar een beperkte rol spelen.

De voornaamste verklaringen voor de besproken vorm van vertekening waren a. vergelijken met placebo, b. selectief publiceren, en c. kiezen van een gunstige vergelijking. Daarmee hebben we ook meteen de belangrijkste aangrijpingspunten voor de aanpak van het probleem te pakken: placebogecontroleerd onderzoek moet, indien er al een geaccepteerde andere behandeling is, verder worden teruggedrongen, onderzoeksresultaten die de sponsor tegenvallen, moeten ook worden gepubliceerd, en het middel waarmee men vergelijkt, moet natuurlijk optimaal worden gedoseerd. Kortom, de kwaliteit van *trials* moet worden verbeterd.

Hieronder wordt nagegaan wat de diverse betrokkenen aan de oplossing van het probleem kunnen bijdragen, en voor een belangrijk deel al bijdragen. Er is de laatste jaren veel in gang gezet. Betrokkenen zijn: 1. onderzoekers en hun instellingen, 2. tijdschriften en hun redacties, 3. bedrijfsleven, en 4. overheid.

#### **Door onderzoekers en hun instellingen**

Bestaande normatieve kaders die onderzoekers kunnen hanteren, zijn de principes van Good Clinical Practice (GCP), researchcodes van instellingen/ziekenhuizen en de Verklaring van wetenschappelijke onafhankelijkheid van de KNAW.<sup>49</sup> Onderzoekers die in opdracht onderzoek doen, moeten zich in elk geval steeds afvragen of de rol van de financier wel in overeen-

stemming is met de GCP-principes. De Orde van Medisch Specialisten zou een researchcode voor de algemene ziekenhuizen kunnen ontwikkelen. Wetenschappelijke verenigingen zouden een ethische code kunnen maken voor biomedisch onderzoek. Onderzoekers kunnen dan zich publiekelijk aan deze code verbinden dan wel de eed of gelofte afleggen dat ze zich bij hun werk aan deze code zullen houden. In de opleiding tot onderzoeker zou meer aandacht moeten worden besteed aan het onderwijs in de ethiek van het doen van onderzoek (*research ethics*).

Wat vooral tegenwicht tegen vertekening van onderzoeksresultaten ten gunste van de sponsor kan bieden is de onafhankelijkheid van de onderzoeker(s). Hoe onafhankelijker de onderzoeker, des te groter het tegenwicht. Artsen/onderzoekers moeten zich tegenover de industriële sponsor zelfbewuster, met meer afstand, dus onafhankelijker opstellen. Hoe minder belangenverstrengeling tussen sponsor en onderzoeker, des te kleiner de noodzaak voor de onderzoeker om de sponsor 'welgevallig' te zijn en des te kleiner de kans op *bias* in de onderzoeksresultaten. Vandenbroucke en Van der Meer noemen als voorbeeld van een bestaande constructie met meer afstand ten opzichte van de industrie de *Clinical Trial Service Unit* in Oxford, waar niet alleen het initiatief en het ontwerp van het onderzoek in handen zijn van de onderzoekers maar ook de hele dataverzameling, -verwerking en -interpretatie, terwijl uitsluitend de onderzoekers zelf de publicatie schrijven.<sup>30</sup>

Onderzoekers kunnen onnodig placebogecontroleerd onderzoek weigeren met een beroep op de Verklaring van Helsinki. Onderzoekers kunnen dit onderzoek met een beroep op dezelfde verklaring uit hun researchagenda weren. Dat men het middel waarmee het experimentele middel wordt vergeleken, optimaal doseert, lijkt vanuit wetenschappelijk oogpunt misschien vanzelfsprekend, maar is het blijkbaar niet. De onderzoeker is verantwoordelijk voor onderzoeksdesign, dataverzameling en data-analyse. Dat houdt in dat hij zich er actief mee bezighoudt. Hoe de verantwoordelijkheden liggen, moet vóór de start van het onderzoek met de sponsor worden afgesproken. Die afspraken moeten ethisch acceptabel zijn. Het is van groot belang dat onderzoekers/clinici hierin één lijn trekken, omdat sponsors anders gemakkelijk vervangende onderzoekers/clinici vinden met flexibeler normen.

Verklaringen dat men zich aan de GCP-principes heeft gehouden, zijn niet voldoende; waar het op aankomt is verificatie of het onderzoek werkelijk in overeenstemming met de GCP-principes is uitgevoerd. De geloofwaardigheid van de resultaten moet tijdens de uitvoering van het onderzoek door *monitoring* worden geverifieerd. Juist aan deze verificatie schort het nog in de praktijk: de kwaliteitsborging van onderzoek door onderzoeksinstituten behoeft verbetering. In onderzoekspublicaties moet volgens het GCP-richtsnoer worden beschreven hoe men vanuit welke aannames tot welke resultaten is gekomen, met behulp van welke (vooraf bepaalde) statistische methoden en statistische onderbouwing. Dit geldt niet alleen voor de eigenlijke onderzoeksrapportage, maar ook voor tijdschriftartikelen gebaseerd op die rapportage. Ook artikelen dienen GCP-proof te zijn.

Voorkomen moet worden dat de sponsor de publicatie van onderzoeksresultaten die hem niet welgevallig zijn, lang kan ophouden of tegenhouden. Onderzoekers moeten erop letten dat hun publicatievrijheid in het onderzoekscontract wordt gegarandeerd. Zij zouden geen contracten moeten tekenen waarin wordt bedongen dat de sponsor publicatie van onderzoeksresultaten lang kan ophouden of tegenhouden. Ook kunnen zij in het contract met de sponsor bedingen dat gegevensbestanden die bij het onderzoek worden gegenereerd, beschikbaar zijn in het publieke domein voor secundaire analyse.<sup>50</sup> Om te voorkomen dat onderzoekers in hun onderhandelingen met een sponsor steeds het wiel moeten uitvinden, is het van belang dat er breed gedragen standaardcontracten beschikbaar zijn. Er is een modelcontract industrie-academie in de maak waarin de publicatievrijheid wordt veilig gesteld. De Researchcode van het AMC beleeft een tweede druk.<sup>5</sup> De KNAW heeft in 2005 een Verklaring van wetenschappelijke onafhankelijkheid opgesteld waaraan onderzoekers en opdrachtgevers zich kunnen committeren.<sup>49</sup> In die Verklaring staat dat de wetenschapsbeoefenaar steeds de vrijheid heeft de bevindingen te publiceren, met inachtneming van een redelijke termijn (twee maanden, met in het algemeen een maximum van zes maanden). METC's beoordelen bij hun toetsing van het onderzoek sinds november 2008 tevens de inhoud van het onderzoekscontract, waarbij zij onder meer moeten letten op afspraken over openbaarmaking van de resultaten.<sup>51</sup> METC's kunnen overbodig onderzoek tegengaan door bij hun toetsing als voorwaarde voor het doen van een *clinical trial* te stellen dat de noodzaak daarvan blijkt uit een meta-analyse waarin ook ongepubliceerde *trials* zijn opgenomen.

Bij fase-IV-onderzoek (de fase na registratie van een geneesmiddel) moeten onderzoekers extra alert zijn, omdat in die fase marketingdoeleinden van de sponsor kunnen meespelen. Daar komt bij dat niet al het fase-IV-onderzoek door de WMO wordt bestreken (zie voetnoot in paragraaf 3.4). Artsen en onderzoekers zouden zelf beroepsnormen voor de beoordeling van fase-IV-onderzoek dat niet onder de WMO valt, kunnen ontwikkelen.<sup>47</sup> Bedoeling daarvan is dat artsen met deze normen in de hand beter kunnen beoordelen wanneer hen gevraagd wordt deel te nemen aan een *seeding trial*. Zij zouden ervan doordrongen moeten zijn dat *seeding trials* geen nieuwe kennis opleveren en daarom wetenschappelijk niet te rechtvaardigen zijn.

In het algemeen geldt dat onderzoekers open en eerlijk moeten zijn over financiële banden en belangenconflicten. Transparantie alleen is echter niet voldoende; een panacee is transparantie zeker niet. Transparantie kan ook averechtse effecten hebben in die zin, dat openheid over belangenconflicten de invloed van deze conflicten soms eerder verscherpt.<sup>52</sup> Degenen die openheid geven, lijken daar eerder meer dan minder vooringenomen van te worden. Ook degenen aan wie openheid wordt verschaft, weten daar niet altijd adequaat mee om te gaan.<sup>52</sup> Daarom is het beter belangenverstremgeling geheel te vermijden. Dat houdt bijvoorbeeld in dat artsen/onderzoekers geen persoonlijke beloning of honorarium van de sponsor ontvangen en geen financiële ondersteuning accepteren voor bijvoorbeeld congresbezoek en daaraan gerelateerde kosten. Ook bevordert het de geloofwaardigheid, als zij geen aandelen hebben in het bedrijf dat hen sponsort. Het *Institute of Medicine* (IOM) beveelt onderzoeks-

stellingen aan als beleid te hanteren dat personen in beginsel niet als onderzoeker bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen worden betrokken, als zij bij een bestaand of nog te creëren product of bedrijf een aanmerkelijk financieel belang hebben dat door de uitkomst van het onderzoek kan worden geraakt.<sup>53</sup>

### **Door tijdschriften en hun redacties**

Redacties van tijdschriften kunnen transparantie helpen bevorderen door te eisen dat onderzoekers bij het aanbieden van hun manuscript belangenverklaringen invullen en door deze verklaringen bij het artikel te publiceren. De belangrijke medische bladen hebben dit tot beleid gemaakt.<sup>54</sup>

Redacties zijn behulpzaam bij het bevorderen van de kwaliteit van onderzoek door criteria voor goed onderzoek en goede onderzoeksrapportage op te stellen (zie bijvoorbeeld *Consolidated Standards for Reporting Trials* (CONSORT guidelines) of *Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies* (STARD guidelines)), door de eisen voor acceptatie van manuscripten waar nodig *up to date* te maken en aan te scherpen en deze criteria en eisen bij redactionele beslissingen daadwerkelijk toe te passen. Bij placebogecontroleerd onderzoek moeten redacties altijd om een schriftelijke argumentatie vragen. Zo dragen zij er toe bij dat de effecten van nieuwe geneesmiddelen niet te rooskleurig worden voorgesteld. Zij letten erop dat alle relevante data van een onderzoek, ook negatieve, worden gepubliceerd. Om overbodig onderzoek tegen te gaan stellen zij als voorwaarde voor een publicatie over een *clinical trial* dat de noodzaak van deze *trial* blijkt uit een meta-analyse waarin niet alleen gepubliceerde maar ook ongepubliceerde *trials* zijn meegenomen.

Het *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), waarin veel invloedrijke medische tijdschriften zijn vertegenwoordigd, heeft besloten vanaf 2005 alleen nog artikelen te publiceren van onderzoek dat in een erkend openbaar *trial register* is aangemeld.<sup>55</sup> Bij deze registratie moeten ook eventuele sponsors worden gemeld. De meeste *journals* hebben dit inmiddels tot redactiebeleid gemaakt. Bedoeling ervan is dat hierdoor selectieve publicatie, ook het achterhouden van onderzoeksresultaten die de sponsor onwelgevallig zijn, wordt tegengegaan\*.

Een stap verder gaat de beslissing om alleen nog artikelen te publiceren van onderzoek waarvan het onderzoeksdesign of -protocol aan de redactie ter beschikking is gesteld. Redacties zouden eventueel kunnen besluiten dergelijke protocollen op internet te plaatsen, zodat ze voor iedereen toegankelijk zijn.<sup>56</sup> Het tijdschrift JAMA eist al dat data-analyse van door de industrie gesponsorde studies door statistici 'at an academic center' geschiedt, en niet alleen door statistici in dienst van het bedrijf dat het onderzoek financiert. Niet iedereen is het eens met deze eis.<sup>57</sup>

\* Of aanmelding bij een erkend trialregister inderdaad voldoende zal zijn om dit effect te bewerkstelligen, wordt door Vandenbroucke en Van der Meer betwijfeld.<sup>30</sup> Volgens hen zou er eigenlijk een publicatieplicht moeten komen, in aanvulling op de registratieplicht.

Sommigen verwachten van al dit soort maatregelen tezamen nog te weinig soelaas. Een voormalige *editor* van *British Medical Journal* doet daarom een radicaal voorstel, namelijk stoppen met het publiceren van *trials* in tijdschriften.<sup>26</sup> Protocollen en resultaten van *trials* zouden openbaar kunnen worden gemaakt op gereguleerde websites. De taak van tijdschriften zou dan zijn *trials* kritisch bespreken. Een mooi voorstel, maar is het haalbaar? Tijdschriften genereren een belangrijk deel van hun inkomsten door gesponsorde *trials* te publiceren, via gegarandeerde afname van overdrukjes door de sponsor. Ook trekken *trials* in de regel een groot lezerspubliek.

### **Door het bedrijfsleven**

Industriële sponsors kunnen een groot aandeel hebben in het terugdringen van de vertekening van onderzoeksresultaten ten gunste van het eigen product. Hoopgevend is dat Nefarma, de vereniging innovatieve geneesmiddelen Nederland, zich schaaft achter de voorgenomen openbaarmaking van onderzoeksgegevens uit het CCMO-register (zie hierna onder het kopje *Door de overheid*). Sommige bedrijven hebben zichzelf de verplichting opgelegd om de resultaten van al hun onderzoek, hetzij positief hetzij negatief, binnen een bepaalde termijn openbaar te maken via de eigen website. Amerikaanse bedrijven zijn (wettelijk) verplicht hun *clinical trials* aan te melden bij het door de *National Institutes of Health* (NIH) opgezette openbare register [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov).

Een sponsor geeft blijk van besef van het probleem en neemt verantwoordelijkheid voor de aanpak ervan, als hij het plannen en monitoren van onderzoek zoveel mogelijk overlaat aan de onderzoekers. Hoe minder de sponsor betrokken is bij opzet en uitvoering van een onderzoek, des te betrouwbaarder de uitkomsten zullen zijn en hoe meer gezag die zullen hebben. Daarvan kan de sponsor te zijner tijd eveneens de vruchten plukken. Een vraag waarover fabrikanten zouden moeten nadenken, is of zij nog wel bemoeienis moeten hebben met RCT's (fase 3-onderzoek), of zij de uitvoering daarvan niet beter geheel aan onafhankelijke artsen/onderzoekers kunnen overlaten.<sup>58</sup>

Een sponsor kan zich committeren aan de Verklaring van wetenschappelijke onafhankelijkheid van de KNAW.<sup>49</sup> Volgens deze verklaring mag de sponsor publicatie van onderzoeksresultaten in geen geval beletten, hoogstens mag hij deze opschorten voor een periode van maximaal zes maanden (bij kwesties van intellectueel eigendom kan een termijn van twaalf maanden acceptabel zijn).

Een zelfreguleringsinstantie van de farmaceutische industrie is de stichting Code Geneesmiddelenreclame (CGR). De inspectie heeft voorgesteld dat deze instantie verantwoordelijkheid neemt voor het terugdringen van *seeding trials*, bijvoorbeeld door te voorzien in een verplichte preventieve toetsing voorafgaand aan (met name niet WMO-plichtig) fase IV-onderzoek.<sup>47</sup> Momenteel is overleg gaande tussen de farmaceutische industrie, de IGZ en de KNMG om te komen tot een aparte toetsingsinstantie voor dit type onderzoek. In het kader van zelfregule-

ring kunnen industriële sponsors verder zelf richtlijnen opstellen voor *good sponsoring practice*, naar analogie van de richtlijnen voor *good clinical practice*.<sup>59</sup>

### Door de overheid

In Nederland is het sinds de invoering van de WMO (1999) wettelijk verplicht medisch onderzoek met mensen aan te melden bij de CCMO. Sinds eind 2008 is het openbare *trial* register van de CCMO operationeel. De erkenningsaanvraag voor dit register bij de WHO is ingediend. Aanvankelijk was openbaarmaking van onderzoeksgegevens uit dit register nog op vrijwillige basis, maar in het najaar van 2009 worden de kerngegevens van een onderzoeksprotocol standaard in het openbare CCMO-register geplaatst. Het register is prospectief en voldoet inmiddels aan de lijst van twintig door de WHO opgestelde items die worden gehanteerd door het *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE). Iedereen zal dit register kunnen raadplegen. Als erkenning door de WHO is verkregen, wordt openbaarmaking door middel van dit register ook erkend door de redacteurs van de biomedische tijdschriften.

Dat openbare *trial* registers onmisbaar zijn om selectief publiceren te bestrijden, daarover is iedereen het inmiddels eens. Is het nodig in zulke registers ook volledige onderzoeksprotocollen op te nemen? In het CCMO-register worden alleen kerngegevens daarvan geplaatst. Door onderzoeksprotocollen verplicht te laten registreren en de geregistreerde gegevens openbaar te maken kan een overheid tegengaan dat onderzoeksresultaten worden verzweigd of zaken als onderzoeksresultaat worden gepresenteerd die dat niet zijn.<sup>60</sup> Ook Sir Iain Chalmers, een van de oprichters van de *Cochrane Collaboration*, is voorstander van het openbaar maken van onderzoeksprotocollen.<sup>61</sup>

Op dit moment worden in het CCMO-register nog geen onderzoeksresultaten opgenomen. De bedoeling is wél om dit in de toekomst te gaan doen. De Verenigde Staten zijn de Europese Unie met de meldingsplicht van de resultaten van *clinical trials* een stap voor. Onder de *FDA Amendment Act 801* zijn bedrijven vanaf september 2008 wettelijk verplicht om bepaalde onderzoeksuitkomsten publiek te maken.<sup>62</sup> En vanaf januari 2009 geldt dat eveneens voor bepaalde gegevens met betrekking tot veiligheid.\*

Men kan zich afvragen of overheden placebogecontroleerd (geneesmiddelen)onderzoek niet gewoon zouden moeten verbieden (tenzij er nog geen effectieve behandeling is waarmee kan worden vergeleken). Er zijn echter minder ingrijpende, even effectieve methoden denkbaar om placebogecontroleerd onderzoek terug te dringen dan een verbod. Denk bijvoorbeeld aan strengere toezicht op dit onderzoek door METC's of aan het aanscherpen van de registratie-eisen voor nieuwe geneesmiddelen. Zo zou men bijvoorbeeld kunnen eisen dat een nieuw

\* Bij deze ontwikkeling plaatsten de verenigde redacteurs van de op internet gratis toegankelijke *PLoS* medische tijdschriften een waarschuwing: in hoeverre zullen de openbaar gemaakte resultaten betrouwbaar zijn, nu de kwaliteit ervan niet door *peer review* wordt bewaakt? Dreigt niet het gevaar dat resultaten zullen worden misbruikt voor het maken van reclame? Openbare registers maken het des te meer noodzakelijk dat er onderzoekers zijn die voor hun inkomsten niet afhankelijk zijn van de farmaceutische industrie.<sup>63</sup>



middel effectiever is bevonden dan de belangrijkste concurrerende middelen. Zo'n aanscherping kan alleen in EU-verband plaatsvinden.

Een wettelijke maatregel met een ander doel, een die wel degelijk op nationaal niveau getroffen zou kunnen worden, is het op bepaalde punten beperken van de contractsvrijheid industrie-academie. Door middel van zo'n wettelijke inperking zou men bijvoorbeeld excessieve betalingen per te includeren patiënt kunnen tegengaan. Zo'n maatregel lijkt overigens pas aangewezen, als het recent aangescherpte toezicht van METC's aantoonbaar tekort schiet (voor deze aanscherping zie paragraaf 4.3 onder het kopje *Door onderzoekers en hun instellingen*).

In haar rapport over *seeding trials* heeft de inspectie aanbevolen in wet of beleidsregels algemene regels op te nemen betreffende niet-WMO-plichtig fase IV-onderzoek. Deze aanbeveling wordt hier onderstreept. Er zijn misstanden bij het fase-IV-onderzoek, al is de omvang daarvan nog niet duidelijk.

De overheid kan ook indirect bijdragen aan de aanpak van het gesignaleerde probleem. Dit doet zij bijvoorbeeld door het besef uit te dragen dat de onafhankelijkheid van de wetenschap versterking behoeft, bijvoorbeeld door aandacht te vragen voor de wetenschappelijke integriteit van de individuele onderzoeker in onderwijs en onderzoek.<sup>5,49,64,65</sup> In de opleiding tot arts/onderzoeker zou veel meer plaats kunnen worden ingeruimd voor de ethiek van onderzoek (*research ethics*). Ook kan de overheid zich actief inzetten voor verbetering van de infrastructuur voor onderzoek, om kennisontwikkeling in het algemeen minder afhankelijk te maken van industriële sponsoring.



# Literatuur

- 1 Farmaceutische industrie en geneesmiddelengebruik. Evenwicht tussen publiek en bedrijfsbelang. Den Haag: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg; 2008: 09/02.
- 2 Performance and Perspective. Report for international review. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2008: A08/03.
- 3 Raad voor Gezondheidsonderzoek. Onderzoek dat ertoe doet. De responsiviteit van universitaire medische centra op vraagstukken in volksgezondheid en gezondheidszorg. Den Haag: Raad voor Gezondheidsonderzoek; 2007: 57. Internet: www.gr.nl.
- 4 Erop of eronder. Financiering van (bio)medisch wetenschappelijk onderzoek. Advies van de Raad voor Medische Wetenschappen. Amsterdam: Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen; 2005.
- 5 Onafhankelijk in wetenschap: researchcode AMC. Tweede herziene druk. Amsterdam: AMC; 2006.
- 6 Angell M. The truth about drug companies. How they deceive us and what to do about it. New York: Random House; 2004.
- 7 Kaplan W, Laing R. Priority medicines for Europe and the world. Geneva: World Health Organization, Department of Essential Drugs and Medicines Policy; 2004.
- 8 Luijn JC van, Gribnau FW, Leufkens HG. Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization. Br J Clin Pharmacol 2007; 63(2): 159-162.
- 9 Verklaring van Helsinki (versie: 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, oktober 2000): de visie van de CCMO op artikel 29 en 30. Den Haag: CCMO; 2002.
- 10 EMEA/CPMP Position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised Declaration of Helsinki. London: EMEA; 2001.
- 11 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.
- 12 Jureidini JN, Doecke CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. BMJ 2004; 328(7444): 879-883.
- 13 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. Lancet 2004; 363(9418): 1341-1345.
- 14 Kondro W, Sibbald B. Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children. CMAJ 2004; 170(5): 783.
- 15 McGoey L, Jackson E. Seroxat and the suppression of clinical trial data: regulatory failure and the uses of legal ambiguity. J Med Ethics 2009; 35(2): 107-112.
- 16 Dehue T. De depressie-epidemie. Over de plicht het lot in eigen hand te nemen. Amsterdam enz.: Augustus; 2008.
- 17 Boots I, Sukhai RN, Klein RH, Holl RA, Wit JM, Cohen AF e.a. Stimulation programs for pediatric drug research--do children really benefit? Eur J Pediatr 2007; 166(8): 849-855.
- 18 ACOG committee opinion. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. Number 283, May 2003. Int J Gynaecol Obstet 2003; 82(1): 137-138.
- 19 Bozhinova S. [Is it already time to legalize the usage of Cytotec (Misoprostol) in the obstetrics' practice?]. Akush Ginekol (Sofia) 2007; 46(9): 56-61.
- 20 Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1): CD000941.

- 21 Knottnerus JA, Buntinx Fe. The Evidence Base of Clinical Diagnosis. Theory and methods of diagnostic research. 2nd ed. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell; 2009.
- 22 Knottnerus JA. Challenges in dia-prognostic research. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56(5): 340-341.
- 23 Katan MB. [The probiotic yogurt Activia shortens intestinal transit, but has not been shown to promote defecation]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(13): 727-730.
- 24 Deangelis CD, Thornton JP. Preserving Confidentiality in the Peer Review Process. *JAMA* 2008;
- 25 Angell M. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med* 2000; 342(20): 1516-1518.
- 26 Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med* 2005; 2(5): e138.
- 27 Angell M. Industry-sponsored clinical research: a broken system. *JAMA* 2008; 300(9): 1069-1071.
- 28 Patsopoulos NA, Ioannidis JP, Analatos AA. Origin and funding of the most frequently cited papers in medicine: database analysis. *BMJ* 2006; 332(7549): 1061-1064.
- 29 Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA* 2008; 299(15): 1800-1812.
- 30 Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Onafhankelijkheid van medici en van medisch onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153(28): 1356-1358.
- 31 Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323(7305): 131-134.
- 32 Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med* 1998; 338(2): 101-106.
- 33 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 Med* 2007; 4(6): e184.
- 34 Lesser LI, Ebbeling CB, Gozner M, Wypij D, Ludwig DS. Relationship between funding source and conclusion among nutrition-related scientific articles. *PLoS Med* 2007; 4(1): e5.
- 35 Levine J, Gussow JD, Hastings D, Eccher A. Authors' financial relationships with the food and beverage industry and their published positions on the fat substitute olestra. *Am J Public Health* 2003; 93(4): 664-669.
- 36 Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; 289(4): 454-465.
- 37 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326(7400): 1167-1170.
- 38 Jorgensen AW, Hilden J, Gotzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ* 2006; 333(7572): 782.
- 39 Chauhan D, Miners AH, Fischer AJ. Exploration of the difference in results of economic submissions to the National Institute of Clinical Excellence by manufacturers and assessment groups. *Int J Technol Assess Health Care* 2007; 23(1): 96-100.
- 40 Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999; 282(15): 1453-1457.
- 41 Djulbegovic B, Lacevic M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR e.a. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000; 356(9230): 635-638.
- 42 Melander H, hqvist-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. *BMJ* 2003; 326(7400): 1171-1173.
- 43 Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358(3): 252-260.
- 44 Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the food and drug administration: review of publication and presentation. *PLoS Med* 2008; 5(11): e217.
- 45 Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006; 163(2): 185-194.

- 46 Hill KP, Ross JS, Egilman DS, Krumholz HM. The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. *Ann Intern Med* 2008; 149(4): 251-258.
- 47 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.
- 48 Independent research on drugs funded by the Italian Medicines Agency. Roma: AIFA; 2007.
- 49 Wetenschap op bestelling. Over de omgang tussen wetenschappelijk onderzoekers en hun opdrachtgevers. Amsterdam: KNAW; 2005. Internet: [www.knaw.nl](http://www.knaw.nl).
- 50 Van gegevens verzekerd. Kennis over de volksgezondheid in Nederland nu en in de toekomst. Den Haag: Raad voor Gezondheidsonderzoek; 2008: Publicatie nr. 58.
- 51 CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontract. *Staatscourant* 2008; 2008 (25 november)(905)
- 52 Cain DM, Detsky AS. Everyone's a little bit biased (even physicians). *JAMA* 2008; 299(24): 2893-2895.
- 53 Institute of Medicine (IOM). *Conflict of Interest in Medical Research, Education and Practice*. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.
- 54 Drazen JM, Van Der Weyden MB, Sahni P, Rosenberg J, Marusic A, Laine C e.a. Uniform Format for Disclosure of Competing Interests in ICMJE Journals. *N Engl J Med* 2009;
- 55 Deangelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R e.a. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA* 2004; 292(11): 1363-1364.
- 56 Chalmers I, Altman DG. How can medical journals help prevent poor medical research? Some opportunities presented by electronic publishing. *Lancet* 1999; 353(9151): 490-493.
- 57 Rothman KJ, Evans S. Extra scrutiny for industry funded studies. *BMJ* 2005; 331(7529): 1350-1351.
- 58 Garattini S, Chalmers I. Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ* 2009; 338: b1025.
- 59 Knottnerus JA. *Onderzoekssamenwerking tussen academie en industrie: effecten en neveneffecten*. Amsterdam: Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen; 2000.
- 60 Al-Marzouki S, Roberts I, Marshall T, Evans S. The effect of scientific misconduct on the results of clinical trials: a Delphi survey. *Contemp Clin Trials* 2005; 26(3): 331-337.
- 61 Gornall J. Industry attack on academics. *BMJ* 2009; 338(14 maart): 626-628.
- 62 Wood AJ. Progress and deficiencies in the registration of clinical trials. *N Engl J Med* 2009; 360(8): 824-830.
- 63 Next stop, don't block the doors: opening up access to clinical trials results. *PLoS Med* 2008; 5(7): e160.
- 64 *Notitie Wetenschappelijke Integriteit. Over normen van wetenschappelijk onderzoek en een Landelijk Orgaan voor Wetenschappelijke Integriteit (LOWI)*. Amsterdam, Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW), enz., 2001.
- 65 *De Nederlandse Gedragscode Wetenschapsbeoefening. Principes van goed wetenschappelijk onderwijs en onderzoek*. s.l.: VSNU; 2004.



# Bijlage 1

## Samenstelling Beraadsgroep Gezondsethiek & -recht

- prof. dr. J.A. Knottnerus, voorzitter Gezondheidsraad, Den Haag, *voorzitter*
- prof. mr. J.K.M. Gevers, hoogleraar gezondheidsrecht, AMC, Universiteit van Amsterdam, *vicevoorzitter*
- prof. mr. J.C.J. Dute, hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit Maastricht
- prof. dr. R.P.T.M. Grol, hoogleraar kwaliteitsbevordering en -bewaking in de huisartsge-  
neeskunde, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- prof. mr. G.R.J. de Groot, hoogleraar zorgverzekeringsrecht, Vrije Universiteit Amsterdam
- drs. R.M. den Hartog-van Ter Tholen, ministerie VWS, Den Haag, *waarnemer*
- prof. dr. G.A. den Hartogh, hoogleraar ethiek, Universiteit van Amsterdam
- prof. mr. A.C. Hendriks, hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit Leiden / gezondheids-  
jurist Commissie Gelijke Behandeling, Utrecht
- prof. dr. ir. H. Jochemsen, algemeen directeur Prisma, Houten / bijzonder hoogleraar  
Reformatische Wijsbegeerte Universiteit Wageningen
- dr. W.L.M. Kramer, kinderchirurg-kindertraumatoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Uni-  
versitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr. ir. F.E. van Leeuwen, hoogleraar epidemiologie, Nederlands Kanker Instituut,  
Amsterdam
- prof. mr. J. Legemaate, hoogleraar gezondheidsrecht, Vrije Universiteit Amsterdam;  
gezondheidsjurist KNMG, Utrecht
- dr. G.C.M.L. Page-Christiaens, gynaecoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr. M.A. Verkerk, hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Gronin-  
gen
- prof. dr. M. de Visser, vicevoorzitter Gezondheidsraad, Den Haag
- prof. dr. G.M.W.R. de Wert, hoogleraar biomedische ethiek, Universiteit Maastricht
- ir. A. Wijbenga, algemeen secretaris Gezondheidsraad, Den Haag, *adviseur*
- prof. dr. D.L. Willems, hoogleraar medische ethiek, AMC, Universiteit van Amsterdam
- mr. dr. C.J. van de Klippe, Gezondheidsraad, Den Haag, *secretaris*
- dr. H.W.J.M. Wijsbek, Gezondheidsraad, Den Haag, *secretaris*

Voor dit signalement trad mr. dr. C.J. van de Klippe op als penvoerder.

## Geïnterviewde deskundigen

- dr. D. Bijl, hoofdredacteur Geneesmiddelenbulletin
- prof. dr. H.R. Büller, hoogleraar inwendige geneeskunde, hoofd afdeling Vasculaire geneeskunde, Academisch Medisch Centrum
- prof. dr. A. Cohen, directeur Center for Human Drug Research
- dr. M.J.H. Kenter, algemeen secretaris CCMO
- prof. dr. J. Lubsen, emeritus hoogleraar theorie van klinisch handelen, Erasmus Universiteit Rotterdam, wetenschappelijk onderzoeker met veel ervaring in het samenwerken met de industrie
- dr. R.W. van Olden, medisch directeur GlaxoSmithKline
- prof. dr. F.R. Rosendaal, hoogleraar klinische epidemiologie van hemostase en trombose, Rijksuniversiteit Leiden
- dr. C. Smit, patiëntenvertegenwoordiger
- prof. dr. J.P. Vandenbroucke, hoogleraar klinische epidemiologie, Rijksuniversiteit Leiden



# Bijlage 2

## Lijst van afkortingen

<i>ACOG</i>	American College of Obstetricians and Gynecologists
<i>AMC</i>	Academisch Medisch Centrum
<i>AW-PG</i>	Academische Werkplaatsen Publieke Gezondheid
<i>BMM</i>	BioMedical Materials program
<i>BNP</i>	Bruto Nationaal Product
<i>CBG</i>	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
<i>CCMO</i>	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
<i>CEG</i>	Centrum voor Ethiek en Gezondheid
<i>CFH</i>	Commissie Farmaceutische Hulpverlening
<i>CGR</i>	stichting Code GeneesmiddelenReclame
<i>CONSORT</i>	Consolidated Standards for Reporting Trials
<i>COPD</i>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
<i>CPMP</i>	Committee for proprietary medicinal products
<i>CTMM</i>	Center for Translational Molecular Medicine
<i>CVZ</i>	College voor Zorgverzekeringen
<i>EFSA</i>	European Food Safety Authority
<i>EMA</i>	European Medicines Agency
<i>EMRC</i>	European Medical Research Council
<i>ESF</i>	European Science Foundation
<i>EU</i>	Europese Unie
<i>EWP</i>	Efficacy Working Party
<i>EZ</i>	Ministerie van Economische Zaken
<i>FDA</i>	U.S. Food and Drug Administration
<i>FES</i>	Fonds Economische Structuurversterking
<i>GAK</i>	Gemeentelijk Administratie Kantoor
<i>GCP</i>	Good Clinical Practice
<i>GGD</i>	Gemeentelijke GezondheidsDienst
<i>GPD</i>	Gross Domestic Product
<i>GR</i>	Gezondheidsraad
<i>GSM</i>	Global System for Mobile communications
<i>HPV</i>	Humaan Papillomavirus
<i>ICH</i>	International Conference on Harmonization
<i>ICMJE</i>	International Committee of Medical Journal Editors
<i>ICT</i>	Informatie- en CommunicatieTechnologie
<i>IGZ</i>	Inspectie voor de Gezondheidszorg
<i>IOM</i>	Institute of Medicine
<i>IVD</i>	In Vitro Diagnostica
<i>JAMA</i>	The Journal of the American Medical Association
<i>KNAW</i>	Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen
<i>KNMG</i>	Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst
<i>KWF</i>	Koningin Wilhelmina Fonds voor de Kankerbestrijding
<i>LNV</i>	Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
<i>LOWI</i>	Landelijk Orgaan voor Wetenschappelijke Integriteit

<i>MCRN</i>	Medicines for Children Research Network
<i>METC</i>	Medisch Ethische ToetsingsCommissie
<i>MVO</i>	Maatschappelijk Verantwoord Ondernemen
<i>NFU</i>	Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra
<i>NIH</i>	National Institutes of Health
<i>NIVEL</i>	Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg
<i>NIZO</i>	Nederlands Instituut voor Zuivelonderzoek
<i>NWO</i>	Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek
<i>OCW</i>	Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen
<i>PMS</i>	Post Marketing Surveillance
<i>PPP</i>	Public Private Partnership
<i>R&amp;D</i>	Research & Development
<i>RCT</i>	Randomized Controlled Trial
<i>RGO</i>	Raad voor Gezondheidsonderzoek
<i>RIVM</i>	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
<i>RVZ</i>	Raad voor de Volksgezondheid en Zorg
<i>SES</i>	Sociaal Economische Status
<i>SoZaWe</i>	Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid
<i>SSRI</i>	Selective Serotonine Reuptake Inhibitor
<i>STARD</i>	Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies
<i>TIFN</i>	Top institute Food and Nutrition
<i>Ti-GO</i>	Topinstituut Gezond Ouder worden
<i>TiPharma</i>	Top institute Pharma
<i>TU</i>	Technische Universiteit
<i>UK</i>	United Kingdom
<i>UMC</i>	Universitair Medisch Centrum
<i>UWV</i>	Uitvoeringsinstituut WerknemersVerzekeringen
<i>VU</i>	Vrije Universiteit
<i>VWS</i>	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
<i>WHO</i>	World Health Organization
<i>WMA</i>	World Medical Association
<i>WMO</i>	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek
<i>ZonMw</i>	Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie

# Bijlage 3

## CEG publicaties

### Signalementen

SIGNALERING ETHIEK EN GEZONDHEID

#### 2009:

##### *Gezondheidsraad*

- Zorg voor het ongeboren kind. Ethische en juridische aspecten van foetale therapie

##### *Raad voor de Volksgezondheid en Zorg*

- Met de camera aan het ziekbed. Morele overwegingen bij gezondheidszorg op televisie

#### 2008:

##### *Raad voor de Volksgezondheid en Zorg*

- Dilemma's op de drempel. Signaleren en ingrijpen van professionals in opvoedingssituaties
- Afscheid van de vrijblijvendheid. Beslissystemen voor orgaandonatie in ethisch perspectief

#### 2007:

##### *Raad voor de Volksgezondheid en Zorg*

- Passend bewijs. Ethische vragen bij het gebruik van *evidence* in het zorgbeleid
- Financiële stimulering van orgaandonatie
- Formalisering van informele zorg. Over de rol van 'gebruikelijke zorg' bij toekenning van professionele zorg

##### *Gezondheidsraad*

- Overwegingen bij het beëindigen van het leven van pasgeborenen

#### 2006:

##### *Gezondheidsraad*

- Testen van bloeddonors op variant Creutzfeldt-Jakob?

*Gezondheidsraad/Raad voor de Volksgezondheid en Zorg*

- Vertrouwen in verantwoorde zorg? Effecten van en morele vragen bij het gebruik van prestatie-indicatoren

**2005:**

*Gezondheidsraad*

- Embryonale stamcellen zonder morele pijn?
- Ethische aspecten van kostenutiliteitsanalyse
- Nu met extra bacteriën! Voedingsmiddelen met gezondheidsclaims

*Gezondheidsraad/Raad voor de Volksgezondheid en Zorg*

- Opsporing verzocht? Screening in de huisartspraktijk

*Raad voor de Volksgezondheid en Zorg*

- Zorgverlener en opsporingsambtenaar?
- Ethiek in zorginstellingen en zorgopleidingen

**2004:**

*Gezondheidsraad*

- 'Vruchtbaarheidsverzekering': medische en niet-medische redenen
- Terminale sedatie
- Bestrijdingsmiddelen, cosmetica, verf: de bescherming van proefpersonen in blootstellingsonderzoek
- Geavanceerde thuiszorgtechnologie: morele vragen bij een ethisch ideaal

*Raad voor de Volksgezondheid en Zorg*

- Intermezzo
- Geavanceerde thuiszorgtechnologie: morele vragen bij een nieuwe zorgpraktijk
- Mantelzorg, kostenbeheersing en eigen verantwoordelijkheid
- Economisering van zorg en beroepsethiek

**2003:**

*Raad voor de Volksgezondheid en Zorg*

- Eisend gedrag en agressie van zorgvragers
- Drang en informele dwang in de zorg
- Culturele eigenheid en zelfbeschikking van allochtone zorgvragers
- Zelfbeschikking en eigen verantwoordelijkheid van mensen met een verstandelijke handicap

*Gezondheidsraad*

- Handelingen met geslachtscellen en embryo's
- Screening van pasgeborenen op aangeboren stofwisselingsziekten
- Geneesmiddelen voor kinderen
- De maakbare mens

### **Achtergrondstudies**

*Raad voor de Volksgezondheid en Zorg*

- Economisering van zorg en beroepsethiek, 2004
- Ethiek in zorgopleidingen en zorginstellingen, 2005

### **Verkenningen**

*Raad voor de Volksgezondheid en Zorg*

- De vertwijfeling van de mantelmeeuw, 2004
- Over keuzevrijheid en kiesplicht, 2006

### **Publieksversies**

*Raad voor de Volksgezondheid en Zorg*

- Argumentenwijzer voor het debat over orgaandonatie, 2008

Deze publicaties zijn te verkrijgen via [info@ceg.nl](mailto:info@ceg.nl) en te downloaden via [www.ceg.nl](http://www.ceg.nl), [www.rvz.net](http://www.rvz.net) of [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

