

DINOSAURUS OP LEMEN VOETEN



Adam Cohen over de problemen van de farmaceutische industrie

Bij gebrek aan echt nieuwe vondsten beconcurreren farmaceutische bedrijven elkaar met 'me too'-medicijnen die met veel geld aan de man worden gebracht. 'De industrie loopt vast in een vicieuze cirkel', meent farmacoloog Adam Cohen.

HENK MAASSEN

Gebrek aan een nieuwe kassakraker dreigt farmagigant Pfizer de das om te doen. Het bedrijf kondigde twee weken geleden aan dat tienduizend werknemers binnenkort op straat staan. Directe aanleiding is het stopzetten van de ontwikkeling van een nieuwe statine vanwege ernstige bijwerkingen en te veel sterfgevallen. Weg was 800 miljoen dollar ontwikkelkosten.

Het is een symptoom van de crisissachtige sfeer in de farmaceutische industrie. Zij kampt met een te gering aantal nieuwe medicijnen en talloze verlopen patenten die de weg vrijmaken voor goedkopere, generieke geneesmiddelen. Daarbij komt dat de reputatie van de industrie ook niet al niet best is. Twee weken geleden schreef de *British Medical Journal* (aan de vooravond van een BBC-reportage over de door GlaxoSmithKline onvermelde suïciderisico's van Seroxat): 'Het is alsof in de marketing van som-

mige farmaceutische bedrijven het kwaad is geïnstitutionaliseerd.'

BLOCKBUSTERS

Adam Cohen is directeur van het Centre for Human Drug Research (CHDR) in Leiden en hoogleraar klinische farmacologie aan de universiteit aldaar. Het CHDR, dat dit jaar twintig jaar bestaat, doet onderzoek aan nieuwe medicijnen

heel anders. Onderzoekers hadden meer vrij spel en de aandeelhouders hielden de directie niet zo in de nek als nu het geval is. Cohen verzamelt jaarverslagen van de industrie en het valt hem altijd weer op dat steevast de komst wordt aangekondigd van één of meer blockbusters die voor een miljardenomzet zullen zorgen. Vaak draait dat uit op een *me too*-medicijn: een statine met een iets betere

De industrie kondigt steevast blockbusters aan

bij mensen, voornamelijk in de vroege fasen van de geneesmiddelenontwikkeling. Dat gebeurt in samenwerking met universiteiten en de industrie.

Toen Cohen in het begin van de jaren tachtig in de farmaceutische industrie werkte, was de sfeer in de bedrijven

werking. 'Er is niet veel op tegen dat tien bedrijven een vergelijkbaar geneesmiddel maken. Maar er moet dan veel geld naar de marketingafdeling, want die nieuwe medicijnen zijn duur. En ze zijn zo duur, omdat er veel geld naar marketing gaat. Zo loopt de industrie vanzelf vast in >>

<< een vicieuze cirkel en moet je fuseren of er 10.000 mensen uitgooien. Dat staat heel stoer op de financiële nieuwspagina's, maar in een bedrijf dat op kennis drijft, heeft dat majeure gevolgen. Het onuitgesproken idee is dat onderzoekers nutteloos zijn. En in het huidige perspectief zijn ze dat eigenlijk ook. Als je de researchafdeling van een grote farmareus nu sluit, zijn de financiële cijfers volgend jaar aanzienlijk beter. Ik vind het daarom ook zorgelijk dat Akzo Organon naar de beurs wil brengen: dat wordt ingegeven door waarderealitatie op de korte termijn. Ik voorspel dat als men niet oppast er over tien jaar geen research meer is in Oss.'

MOBIELE TELEFOONS

Het marketing- en prijsbeleid van de farmareuzen is raadselachtig, vindt Cohen. 'Neem Concerta. Prima middel voor ADHD-patiënten dat je maar eenmaal per dag hoeft te slikken. Maar waarom moet het nu zoveel duurder zijn dan Ritalin? Het kan hem niet zitten in de research: de werkzame stof is immers dezelfde. Het middel wordt, althans in Nederland, niet vergoed. Maar wat hadden de autoriteiten gezegd als het even duur was geweest als Ritalin?'

Hij komt op een favoriete vergelijking: mobiele telefoons. 'Die kunnen ook steeds iets meer, maar worden over de hele linie wel goedkoper. Ik heb daarentegen nooit begrepen dat de fabrikant van Crestor het middel niet zo goedkoop maakt, dat het de rest van de markt overneemt. Ook heb ik nooit begrepen waarom er generieke geneesmiddelen bestaan. Als ik de fabrikant was, dan deed ik op de dag dat mijn octrooi afliep de prijs zover omlaag dat er geen bedrijf zo gek zou zijn om de productie van een generieke variant te starten.'

LAAGHANGENDE VRUCHTEN

Maar de problemen van de farmaceutische industrie zijn ook een kwestie van perspectief, volgens Cohen. 'Technologie komt en gaat in lange, trage golven. Toen men aan het einde van de achttiende eeuw morfine uit opium isoleerde, wist niemand dat er zulke potente stoffes bestonden. Kort daarna ontstaat het vak farmacologie, maar pas in de jaren vijftig van de vorige eeuw zijn we grootschalig geneesmiddelen gaan synthetiseren. Ontwikkeling van geneesmiddelen ging altijd al langzamer dan we geneigd zijn te denken.'

Tegelijkertijd is het onmiskenbaar dat de manier waarop de farmaceutische industrie geneesmiddelen ontwikkelt min of meer is uitgeput. 'De laaghangende vruchten zijn geplukt.' Cohen gebruikt graag het beeld van de dinosaurus. Die had, in tegenstelling tot andere reptielen, zijn heup boven de knie. Daarmee kon de dinosaurus tot reusachtige proporties uitgroeien en toch goed blijven lopen, een evolutionair voordeel. Totdat er een meteor insloeg en het klimaat veranderde. Voordeel werd nadeel. Ook de farmaceutische industrie had zo'n voordeel. Als tak van de chemische industrie waren ze heel lang heel goed in chemische synthese. Cohen: 'Nog steeds heb-

ben ze het over *new molecular entities*. En nog steeds definiëren ze innovatie als de ontwikkeling van een nieuw molecuul. Het is de blik van de chemicus.'

Ook dit voordeel is nu een nadeel geworden. 'Het is onbekend hoeveel medicijnen er per jaar uitkomen die een volkomen nieuw ziektemechanisme aanpakken, maar het zou mij niet verbazen dat dit aantal over de jaren heen steeds ongeveer gelijk is gebleven. Iedereen kan zich de belangrijke, nieuwe middelen wel herinneren. Zoveel zijn het er niet: maagzuurremmers, statines, ACE-remmers, bètablokkers, biotechnologische middelen als TNF-blokkers. Wij beschouwen inmiddels de ontdekking

Adam Cohen: 'De farmaciesector definieert innovatie nog steeds als de ontwikkeling van een nieuw molecuul.'



van en het onderzoek naar nieuwe biologische mechanismen als dé innovatie. Vandaar dat we in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde de rubriek Nieuwe Geneesmiddelen hebben vervangen door Nieuwe Mechanismen.

PROTOTYPEN

Nog een belangrijke tekortkoming is volgens Cohen dat de operationele kant van de research helemaal is gericht op het testen van een 'klaar' product. 'De bedrijfstak en zijn aandeelhouders spreken graag van medicijnen in de pijplijn. Ze stellen medicijnontwikkeling voor als een lineair proces. Dat beeld is onjuist. De farmaceutische industrie ontwikkelt

namelijk prototypes, die vervolgens als zodanig worden verkocht.' De farmaceutische industrie verschilt wezenlijk van bijvoorbeeld de auto-industrie die kant-en-klare producten van de band laat rollen. 'Als er wat mis is, dan komt dat in de krant en dan gaan die auto's terug naar de garage.'

Dat geneesmiddelen in dat opzicht conceptueel anders zijn dan auto's, dringt nog te weinig door, meent Cohen. Noch bij de farmareuzen, noch bij de buitenwacht.

De manier waarop Cohen en het CHDR onderzoek doen, gaat juist uit van de gedachte dat medicijnen prototypen zijn. Ze noemen het *question-based development*. 'Ontwikkelen op basis van wat je wilt weten', legt hij uit. 'Geen procesmatige, maar kennisgebaseerde ontwikkeling. Dat klinkt ontzettend logisch, maar het gebeurt dus niet. Een voorbeeld. Het is nog altijd standaard een nieuw geneesmiddel aan te bieden aan gezonde vrijwilligers in een zogeheten *tolerance-trial*. Dat deed William Withering in 1780 al met digitalis. Hij gaf het aan zijn hartpatiënten totdat ze gingen braken. In dit gebouw is het woord *tolerability* verboden. Het beste voorbeeld hoe dingen kunnen misgaan als je vasthoudt aan zo'n verouderd idee, is de *TeGenero*-trial (de trial waarbij zes proefpersonen ernstig ziek werden na

toddat je een bepaalde concentratie in het bloed hebt bereikt, dan een patiëntriental doent om te kijken of het met die dosering al werkt, zo niet, dan opnieuw beginnen - die werkwijze bestaat al lang, maar ze wordt nog steeds raar gevonden. Toen ik in de jaren tachtig bij het farmaceutische bedrijf Wellcome werkte, had ik te maken met fysiologisch opgeleide internisten. Die waren gewend een nieuw middel aan patiënten te geven, in fase 1, en dan gevalideerde effecten te meten. Intussen zijn er nogal wat geneesmiddelen op de markt gekomen waaraan niet zoveel te meten viel in de vroegste fasen, en waarvan de effecten pas bij grote epidemiologische studies aan het licht kwamen.'

KWALITEITSSYSTEMEN

Cohen ziet een beweging ten goede. 'Bij bijna alle bedrijven zie je het begin van een samensmelting van de *basic research* met de eerste fase van toediening, maar, en ik weet dat ik sommige mensen nu zenuwachtig maak, de kwaliteitssystemen moeten zich nog aanpassen, anders win je nog niet aan efficiency. Je moet bij het testen van prototypen ook 'prototypische' kwaliteitssystemen hebben, vind ik. Ik geef een voorbeeld. We doen hier onderzoek naar cannabinoïd-antagonisten. Die middelen moet je doseren, maar als je ze aan mensen geeft, gebeurt

'De farmaceutische industrie is wezenlijk anders dan de auto-industrie'

toediening van een immunoregulator, zie MC 37/2006: 1453 en MC 42/2006: 1671, red.). In het protocol lees je dat ze het middel willen testen op *tolerability*. Nou dat is ze aardig gelukt, ik kan niet anders zeggen. Wij zouden dat heel anders hebben aangepakt. Wij delen die test op in afzonderlijke onderzoeksvragen. Zoals: komt het middel op de plaats van werking en werkt het spul bij mensen zoals ik theoretisch veronderstel?'

Het begrip translationele geneeskunde dringt zich op, de term die in zwang is geraakt voor fase-1-trials die de uitkomsten van research snel in de kliniek brengen (*from bench to bedside*). Cohen: 'Ja, maar het is niet iets nieuws. Het doseren van een middel in fase 1

er aanvankelijk niets met ze. Pas op termijn gaan ze minder eten. Tegelijkertijd wil je ze niet hoger doseren dan dat ze dat hele systeem in de hersenen blokkeren, anders is niet voldaan aan je farmacologische principe. Bij de eerste antagonist die op de markt kwamen, is dat nooit gedaan: die zijn getest op basis van een simpele *tolerability*-test en zijn vervolgens gewoon aan een trial onderworpen. Wij gebruiken een translationeel model: we geven THC aan mensen en blokkeren de werking met zo'n antagonist. Door met de doseringen daarvan te spelen, is vrij precies uit te rekenen hoeveel er van het middel in de hersenen aanwezig is. Voor zo'n model moet je THC isoleren. Dat kan heel goed in Nederland, want >>



BEELD: DE BEELDREDACTIE, JOEL VAN HOUT

Marsroute



Toen ik eind september 1974 afstudeerde, was het kabinet-Den Uyl een dik jaar onderweg. Jo

Hendriks was in dat kabinet staatssecretaris van Volksgezondheid. Hij werkte met zijn structuurnota aan maakbare gezondheidszorg, tot dan toe altijd een semipubliek privaot goed.

Den Uyl won de verkiezingen, maar zijn tweede kabinet kwam er nooit. Van Agt sloot een coalitie met Wiegels en continueerde de plan-economische aanpak van de zorg. Joop van der Reijden (Lubbers I) voerde in 1983 de ziekenhuisbudgettering in. In 1990 onder Simons (Lubbers III) werd dat gevolgd door de specialistenbudgettering, met jaar op jaar tariefdalings vanwege budgetoverschrijdingen. Wachtlijsten waren ons deel. Paars I sluisde per wet de specialisten financieel het ziekenhuis in, tot op vandaag verzacht met lumpsumfinanciering van honoraria.

Paars II wendde de steven naar markt- en vraagzorg, hoewel dat pas werd ingevoerd door Balkenende II. En zo werd marktwerking - lang een verboden vrucht - ineens de voor-geschreven marsroute. Markt werkt niet zonder concurrentie. Samenwerken en fuseren moeten dus uit beeld, vinden de Nederlandse Mededingingsautoriteit en de NZa. Maar ziet de IGZ er met haar prestatie-indicatoren niet op toe dat je veilig werkt en dus genoeg ingrepen doet? Betekent dat niet juist meer samenwerken, schaal vergroten of zelfs fuseren?

Sinds Hendriks weten we dat maakbare zorg een illusie is. Niet te veel sturen dus, hooguit bijsturen en zeker niet terugsturen naar de twintigste eeuw. Eigenlijk willen we alles met mate. Een beetje concurreren, een beetje samenwerken, een beetje fuseren, als het er maar beter van wordt. Het kabinet - in spe - is weer aan zet. ■

J. Herre Kingma

de ziekenhuisbestuurder

<< dat haal je keurig uit de mediawet. Er komt geen boef aan te pas. Toch kregen we te maken met de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en moesten we het onderzoek drie maanden uitstellen. De IGZ werkt serieus, maar in dit geval op volstrekt verkeerde gronden. De wetten en regels die ze uit de kast halen, gaan namelijk niet op voor prototypen. Terwijl we netjes werken, dat hebben ze uiteindelijk ook vastgesteld. Zo wordt onderzoek nodeloos moeizaam en duur.'

Eenzijds constateert Cohen een 'overkill' aan controle, aan de andere kant ontsnappen volgens hem cruciale gegevens aan de aandacht. Ook wat de

aldus Cohen. 'De FDA (Food and Drug Administration, red.) zegt dat ook met zoveel woorden. Zij zeggen helemaal niet dat alles moet blijven gaan, zoals het nu gaat. De industrie heeft wat dat betreft de macht uit handen gegeven en gaat niet meer uit van eigen kracht.'

ONDERWIJS

Ook aan de kant van de afnemers is het een en ander grondig mis, vindt Cohen. 'De laatste twintig jaar is in het onderwijs aan artsen en tot op zekere hoogte ook aan apothekers het vak farmacologie schromelijk verwaarloosd. Overigens een internationaal verschijnsel. Het vak

'De enige bescherming tegen reclame is kennis'

kwaliteits- en veiligheidsregels betreft wordt niet kennisgebaseerd gewerkt. 'Het informed consent-formulier voor de proefpersonen in de TeGenero-trial ging overall over, behalve over hoe het middel werkt. Dat hadden die proefpersonen en de controlerende instanties nu juist wel willen weten.'

REGISTRATIE

Ook de trials zelf zijn soms overbodig. 'Ik heb eens een trial gezien waarbij een ACE-remmer en een diureticum in één tablet werd vergeleken met een ACE-remmer en een tweemaal zo hoog gedoseerd diureticum in één tablet. Nergens goed voor. Dat is al onderzocht. Waarom dan toch een kostenverslindende trial met 200 patiënten? Omdat men er a priori van uitgaat dat later al die informatie nodig is voor registratie.'

Sterker nog de regelgeving van de registratieautoriteiten zou de voortgang van het onderzoek belemmeren en medicijnen te lang van de markt afhouden. Cohen: 'Maar het gekke is: de farmaceutische industrie geeft de registratieautoriteiten al het onderzoek, waarna de autoriteiten vragen stellen. Beter is als de industrie samen met de autoriteiten de vragen zou stellen die in de verdere ontwikkeling moeten worden beantwoord.'

Dat er allerlei standaardpraktijken zijn ontstaan, wil niet zeggen dat de registratieautoriteiten niet openstaan voor alternatieve vormen van bewijsvoering,

wordt in Nederland gegeven door partitimers - ik ben er zelf ook één. Dat heeft dokters en apothekers tot weinig kritische consumenten gemaakt.'

Ondertussen groeide de waakzaamheid: artsen mogen niet te gevoelig worden voor reclame en voor allerlei trucjes van de farmaceutische industrie om hun producten aan de man te brengen. Cohen: 'Daarmee pak je de basis van het probleem niet aan. De enige bescherming tegen reclame is kennis. Gewapend met die kennis kan het veld weer een professionele statuus krijgen, de marketing kan minder en je hoeft je niet meer te buigen over de vraag of je huisartsen nu voor 50 of voor 45 euro aan ballpoints mag geven. Dat gesteggel is te treurig voor woorden.' ■

De website van het Centre for Human Drug Research, een artikel van Cohen in The Lancet en twee gere-lateerde artikelen vindt u via onze site: www.medischcontact.nl/dezeweek.

