

WETENSCHAPPELIJKE BUSINESS

Kritiek op geneesmiddelenonderzoek is ongegrond

Critici doen soms wat meewarig over de rol van de farmaceutische industrie bij geneesmiddelenstudies. Ten onrechte. De industrie houdt zich aan strenge regels, speurt intensief naar afwijkingen in procedures en is na afloop van een studie open over de resultaten.

HENK JAN OUT
ANDRÉ BROEKMANS

Farmacoloog Cohen uitte onlangs in een interview in Medisch Contact zijn twijfels over de zin van sommige klinische studies, de gebruikte onderzoeks- en ontwikkelingsscenario's en de prijzen van nieuwe geneesmiddelen.¹ En de Leidse hoogleraar Vandenbroucke rangschikt topgeleerden die onderzoek doen voor de farmaceutische industrie in hetzelfde rijtje als geleerden die zich voor het karretje lieten spannen van de nazi's, Stalin en een dictator die biologische wapens wilde.² Dit geeft aan dat er sprake is van onvoldoende kennis over de gang van zaken binnen de farmaceutische industrie en dat belemmert de positieve samenwerking met universiteiten.

KOSTBAAR

De farmaceutische industrie werkt volgens wetenschappelijke methoden om

de veiligheid en effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen aan te tonen en registratie ervan te verkrijgen. Het ontdekken en ontwikkelen van een geneesmiddel is een langdurig en kostbaar proces. Gemiddeld duurt dit tien tot twaalf jaar. De meeste stoffen vallen af in de preklinische en klinische ontwikkeling.

Voordat een geneesmiddel beschikbaar komt, heeft het gemiddeld al 800 miljoen dollar gekost.³ In de Verenigde Staten zijn de uitgaven voor onderzoek en ontwikkeling van nieuwe middelen het afgelopen decennium explosief gestegen zonder dat dit gepaard ging met een toename van het aantal goedkeuringen door de Food and Drug Administration (zie *figuur*). In Europa is de situatie niet veel anders.

Behalve de hoge ontwikkelingskosten van geneesmiddelen (ook de kosten van middelen die de eindstreep niet halen) stuwt ook de uitgebreide regelgeving de kosten op. Deze regels hebben betrekking op het op juiste wijze produceren ofwel *good manufacturing*

practice (GMP), het doen van adequaat en reproduceerbaar laboratoriumonderzoek: *good laboratory practice* (GLP) en het verrichten van mensgebonden experimenteel onderzoek, *good clinical practice* (GCP).

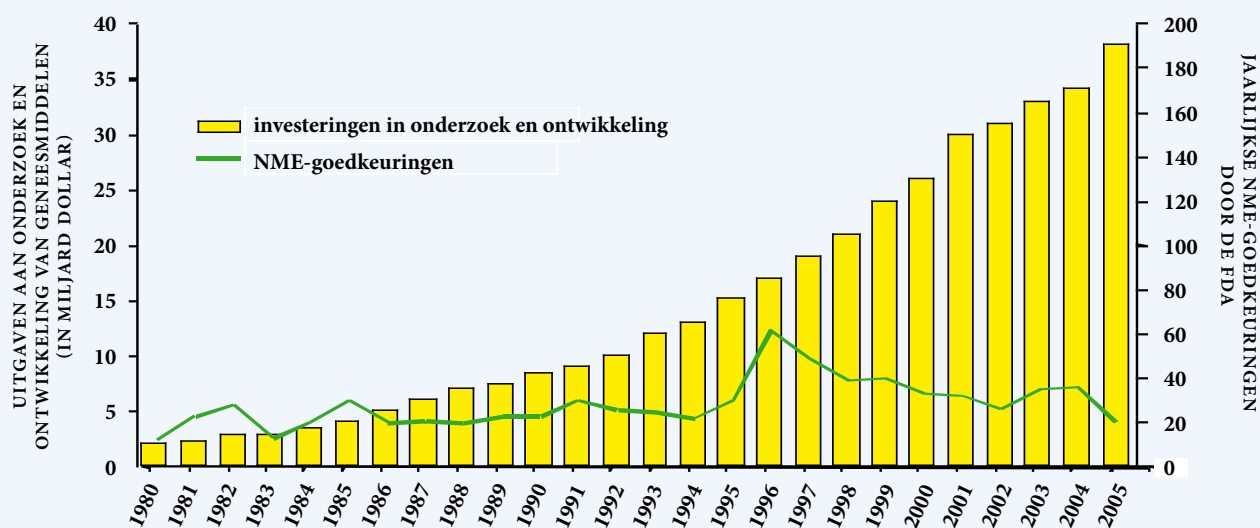
Voor de beeldvorming over de kwaliteit en integriteit van klinische studies die door de industrie worden gesponsord, is deze laatste standaard relevant. GCP is een internationale, ethische en wetenschappelijke kwaliteitsstandaard voor de opzet, uitvoering, verslaggeving en rapportage van studies met mensen. Het geeft aan dat de rechten, veiligheid en het welzijn van proefpersonen zijn beschermd conform de declaratie van Helsinki en dat de data betrouwbaar zijn. De farmaceutische industrie volgt vooral de GCP-regels van de zogenaamde International Conference on Harmonisation (ICH-GCP-regels) die zijn overeengekomen met de registratieautoriteiten in Europa, de Verenigde Staten en Japan.

Belangrijke principes van GCP zijn onder meer: het volledig informeren van

Schudkolven waarin micro-organismen worden gekweekt voor moleculair-biologische experimenten of voor productie van eiwitten.

DE FOTO IS HELAAS
NIET BESCHIKBAAR
VOOR INTERNET

ONTWIKKELINGSKOSTEN GENEESMIDDELEN



De uitgaven voor onderzoek en ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen in de Verenigde Staten afgezet tegen het aantal goedkeuringen (new molecular entity, NME) door de Food and Drug Administration (FDA). Bron: PhRMA, FDA, Lehman Brothers.

studiepersonen en onderzoekers over voordelen en risico's van de studie; het verkrijgen van informed consent van de patiënt; een wetenschappelijk verantwoord protocol en de beoordeling hiervan door een ethische commissie; het adequaat documenteren van alle relevante informatie over de klinische studie; het waarborgen van confidentialiteit; het volgens GMP vervaardigen van studiemedicatie; en het hebben van een kwaliteitssysteem voor alle aspecten van de studie.

De noodzaak tot documentatie leidt in het geval van ICH-GCP tot het bijhouden van meer dan vijftig documenten gedurende en na afloop van de trial. Het is dan ook begrijpelijk dat onderzoekers GCP-richtlijnen ervaren als een enorme

voor vrijwel al het klinisch onderzoek dat door farmaceutische bedrijven wordt gedaan voor het verkrijgen van een registratie. Voor zover wij weten, vinden die inspecties niet plaats bij universiteiten die belangwekkende klinische studies verrichten en publiceren.

MERKWAARDIG

Op 4 april 2001 zijn in Europese wetgeving de principes van GCP vastgelegd. Academics twifelen aan de vraag of GCP wel een goed kwaliteitscriterium is.⁴ Zo is de richtlijn gebaseerd op consensus en niet op evidence. Ook wordt betwifteld of ICH-GCP relevant is voor academisch onderzoek dat niet is bedoeld voor gezondheidsautoriteiten. Daarom is het mogelijk dat lidstaten voor niet-

waarborgen, verschillen op basis van de financiering van het onderzoek.

Traditioneel wordt het klinisch onderzoek in drie fasen onderverdeeld. In fase I wordt het middel toegediend aan gezonde vrijwilligers. Fase II behelst de toediening aan patiënten en bij fase-III-onderzoek worden relatief grote groepen patiënten behandeld. Het fase-III-onderzoeksprogramma wordt door de fabrikant op hoofdlijnen besproken met gerenommeerde deskundigen en meestal ook met de registratieautoriteiten. Externe onafhankelijke commissies die waken over de veiligheid van patiënten, begeleiden in de regel grote studies. Deze commissies worden in het bijzonder opgericht als onderzoek wordt gedaan bij kwetsbare doelgroepen of wanneer er ernstige bijwerkingen kunnen optreden. Deze commissies hebben vergaande bevoegdheden. Zij kunnen een studie bijvoorbeeld stopzetten.

STANDAARDPROCEDURES

Het klinisch onderzoek wordt tevens gedaan conform interne standaardprocedures. Daarin is bijvoorbeeld vastgelegd hoe onderzoekscentra worden geselecteerd, hoe het protocol wordt geschreven, hoe onderzoekers en eigen personeel moeten worden getraind, hoe studies moeten worden gesuperviseerd en cetera. In studies wordt gebruikgemaakt van geavanceerde IT-toepassingen zoals het verkrijgen van data door middel >>

Gezondheidsautoriteiten inspecteren vrijwel al het klinisch onderzoek van farmaceutische bedrijven

administratieve belasting. Bovendien lijkt het verrichten van klinisch onderzoek door kleine academisch georiënteerde organisaties zonder tussenkomst van een sponsor daardoor vrijwel onmogelijk.

De uitgebreide documentatie maakt het mogelijk dat gezondheidsautoriteiten klinische studies inspecteren. Dit gebeurt

commercieel, zogenaamd onderzoeker-geïnitieerd geneesmiddelenonderzoek minimale eisen formuleren voor GCP. Dit levert een merkwaardige tweedeling op tussen industrie en universiteit. Het is ons onduidelijk waarom regels die de integriteit van de patiënt en de kwaliteit van de gegenereerde gegevens beogen te

<< van rechtstreekse invoer via beveiligde internetsites, geautomatiseerde klinische projectmanagementprogramma's en centraal geleide, automatische randomisatiesystemen. De veiligheid van de onderzochte stoffen wordt continu bewaakt. Studies worden uitgebreid gerapporteerd en de resultaten gedeeld met de onderzoekers.

Organon International, een relatief kleine speler in de farmaceutische industrie, werkte in 2006 aan 49 studies, verdeeld over 1320 onderzoekscentra met in totaal 25.330 patiënten. Er zijn zo'n 130.000 termen gecodeerd en 23.500 formulieren met nadere vragen verzonden. Het bedrijf voerde in 2006 in totaal 32 miljoen datapunten in en alles bij elkaar heeft Organon ongeveer 379.000 onjuiste gegevens gecorrigeerd.

Alle farmaceutische bedrijven beschikken over grote afdelingen voor kwaliteitsbewaking die onafhankelijke audits verrichten van de onderzoekslocaties om eventuele afwijkingen in gevolgde procedures op te sporen.

FINANCIËLE RISICO'S

Door de almaar toenemende regelgeving en de hoge kosten die daaraan zijn verbonden, is het de vraag of op langere termijn het huidige model voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen haalbaar is. De kans bestaat dat belangwekkende nieuwe medicijnen niet meer beschikbaar komen, omdat fabrikanten

er gezien de (financiële) risico's eenvoudiger niet meer aan beginnen.

Er zijn voorstellen gedaan om het ontwikkelingsproces te vereenvoudigen.⁵ Daarbij wordt meer uitgegaan van voorlopige goedkeuringen door registratieautoriteiten en verplichtingen voor de fabrikant om na marktintro-

ductie nieuwe studies te verrichten die in het bijzonder de veiligheid van het middel moeten bevestigen. Op deze wijze kunnen patiënten snel beschikken over potentieel heilzame medicijnen.

Inmiddels verdwijnt het traditionele onderscheid tussen fase I, II en III. Het maakt plaats voor vroeg exploratief klinisch onderzoek en confirmatieve grootschalige klinische studies later in het traject. Fabrikanten hopen met nieuwe methodologische en statistische technieken en het gebruik van biomarkers die voorspellend zijn voor klinische effectiviteit, eerder te achterhalen of een stof werkt en veilig is.

ONZEKERHEIDSPRINCIPE

De laatste jaren is er veel gesproken over de noodzaak tot het prospectief regi-

streren van lopende klinische studies. Dat zou publicatiebias en het onnodig herhalen van onderzoek voorkomen. Een groep medische tijdschriften, verenigd in de International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), accepteert alleen manuscripten van klinische studies die tijdens de uitvoe-

Het aantal positieve uitkomsten in fase III zal alleen nog maar toenemen

ring zijn geregistreerd op bijvoorbeeld www.clinicaltrials.gov.

Sommigen hebben de indruk dat vooral de industrie zich schuldig maakt aan het selectief publiceren van positieve resultaten. Volgens het zogenaamde onzekerheidsprincipe zouden er immers evenveel negatieve als positieve studies moeten zijn gepubliceerd. En dat is niet het geval bij studies die zijn gesponsord door de farmaceutische industrie.⁶ Cohen wees er echter al op dat het nog maar de vraag is of de apriori kans op bijvoorbeeld een positieve uitkomst in een fase-III-studie 50 procent is en niet veel hoger.⁷ Het middel kan in een eerder stadium juist zijn geselecteerd wegens bepaalde voordelen ten opzichte van de huidige therapie. Hoe vroeger we in staat zijn succesvolle stoffen te identificeren, des te groter de kans dat onderzoek in late stadia van ontwikkeling positief uitvalt.

Gezien de huidige tendens in het exploratief klinisch onderzoek om zo vroeg mogelijk succesvolle stoffen te vinden, is te verwachten dat het aantal positieve uitkomsten in fase III alleen nog maar toeneemt. Dit heeft niets te maken met publicatiebias, maar eerder met het feit dat de industrie in staat is om met succes een beter middel dan de bestaande therapie op de markt te brengen.

Publicatiebias is geen enkele wetenschapper vreemd en geldt niet specifiek voor de industrie. Zo blijkt dat de door de ICMJE gestelde deadline van september 2005 waarbinnen alle lopende studies moesten worden geregistreerd om in aanmerking te komen voor publicatie, vooral leidde tot een inhaalslag van academisch geïnitieerd onderzoek.⁸ Bovendien zouden (gerenommeerde) medische tijdschriften een goed voorbeeld kunnen

Bioreactor waarin met beheerste biologische processen eiwitten worden geproduceerd.

DE FOTO IS HELAAS
NIET BESCHIKBAAR
VOOR INTERNET

geven door vaker negatieve studies te publiceren.

Intussen heeft de wereldwijde innovatieve farmaceutische industrie zich geëngageerd om studies te registreren en, ongeacht de uitkomst, de resultaten ervan beschikbaar te maken zodra het nieuwe middel op de markt is. De registratiekwaliteit op www.clinicaltrials.gov van onderzoek dat door de industrie is gesponsord, is sterk vooruitgegaan. Zo is in bijna een jaar tijd het aantal studies waarbij essentiële informatie niet was aangemeld, gedaald van 26 tot 8 procent.⁹

BIJZONDERE LEERSTOEL

In de geneeskundeopleiding moet meer aandacht komen voor de manier waarop geneesmiddelenonderzoek plaatsvindt. Behalve aandacht voor de bekende methodologische leerdoelen over opzet, statistiek en rapportage, moet ook regelgeving aandacht krijgen. Dit is des te meer relevant gezien het feit dat ook het universitaire klinische onderzoek aan de

eisen van GCP moet voldoen. De industrie werkt al jaren op deze manier en kan wellicht helpen met het opzetten van de benodigde infrastructuur.

Daarnaast pleiten wij voor meer wetenschappelijk onderzoek naar de rol van de industrie bij innovatie in geneesmiddelen. Wellicht zou het instellen van een bijzondere leerstoel farmaceutische geneeskunde hieraan kunnen bijdragen. ■

dr. H.J. Out,
senior vice-president Clinical Research & Development
Organon International

dr. A.W. Broekmans,
senior vice-president Global Regulatory Affairs &
Quality Organon International

Correspondentieadres: henkjan.out@organon.com,
cc: redactie@medischcontact.nl

De literatuurlijst vindt u onder de digitale versie van dit artikel op www.medischcontact.nl/deze-week.

SAMENVATTING

- Er is onvoldoende kennis over de gang van zaken binnen de farmaceutische industrie en dat belemmert de positieve samenwerking met universiteiten. In de geneeskundeopleiding moet meer aandacht komen voor de manier waarop geneesmiddelenonderzoek plaatsvindt.
- Farmaceutische bedrijven verrichten geneesmiddelenonderzoek volgens de strenge regels van good clinical practice (GCP).
- De wereldwijde innovatieve farmaceutische industrie heeft zich geëngageerd studies te registreren en, ongeacht de uitkomst, de resultaten ervan beschikbaar te maken zodra het nieuwe middel op de markt is.

Het artikel van Maassen en links naar trialregisters vindt u via www.medischcontact.nl/dezeweek.



PRAKTIJKPERIKEL

Onbegrijpelijk



Een voormalige patiënt overhandigde me onlangs een brief die hij niet goed begreep. Hij dacht halverwege de brief een uitnodiging voor een nieuw DNA-onderzoek te ontvangen, maar voelde zich uiteindelijk toch met een kluitje in het riet gestuurd.

Aan mij het verzoek om de voor hem in onbegrijpelijke wartaal gestelde brief toe te lichten. De brief luidde als volgt:

'U bent onder behandeling wegens familiale hypercholesterolemie. Met u werd destijds gesproken over de mogelijkheid van DNA-diagnostiek. Hierbij kan in het DNA-materiaal de afwijking die verantwoordelijk is voor het hoog cholesterol, de zogenaamde genmutatie worden vastgesteld. Bij DNA-analyse werden bij u geen afwijkingen aangetroffen. Dit betekent dat de diagnose familiale hypercholesterolemie noch bevestigd, noch is uitgesloten. Thans kunnen we bij 80 procent van de

patiënten met klinische familiale hypercholesterolemie het DNA-defect ook daadwerkelijk aantonen. Echter, de afwezigheid van een defect sluit niet uit dat er sprake is van een erfelijk hoog cholesterol. Deze bevinding heeft voor u dan ook geen consequenties voor eventuele behandeling met medicijnen.'

Ongetwijfeld heeft de auteur van deze brief de beste bedoelingen gehad. Maar wie brieven met zo'n hoog jargon gehalte aan een doorsnee patiënt stuurt en op begrip hoopt, is wereldvreemd.

Onbegrijpelijk, was mijn eerste reactie. Wat mij nog meer verbaasde was dat dit soort brieven door een academische kliniek met grote reputatie toch nog routinematig de wereld wordt ingezonden. In een tijd waarin we streven naar een betere arts-patiëntcommunicatie mag het toch niet zo zijn dat de patiënt zich voor onnodige puzzels gesteld ziet. Er is op dit punt nog heel wat te winnen. ■

De redactie ontvangt graag korte, door artsen geschreven signaleringen. Zie voor meer perikelen de rubriek 'praktijkperikelen' op onze website: www.medischcontact.nl.