

# GEEN PATIËNTEN, MAAR PATENTEN

*Monique op ten Berg: 'Wij zijn het medisch-ethisch geweten van het bedrijf'*

Monique op ten Berg, medisch directeur van Roche, balanceert tussen het belang van de patiënt en dat van het bedrijf. 'Farmaceutische geneeskunde is zo'n mooi vak. Je hebt te maken met politiek, marketing, media en richtlijnen.'

**HELEEN CROONEN**

**O**p de balie bij de ingang van het kantoor van Roche in Woerden staat een kartonnen doos met folders. 'Na de grieprik. Bescherm uzelf extra tegen echte griep,' waarschuwt de

voorkant van de folder. Achterin staat een griepstest met acht vragen. De echte griep valt in het indicatiegebied van Roches antigriepmiddel Tamiflu (oseltamivir), maar de naam daarvan wordt nergens vermeld. Farmaceutische bedrijven mogen geen reclame maken onder patiënten, maar mag deze folder dan

wel? Typisch een vraag voor medisch directeur Monique op ten Berg.

#### PROMOTIEMATERIAAL

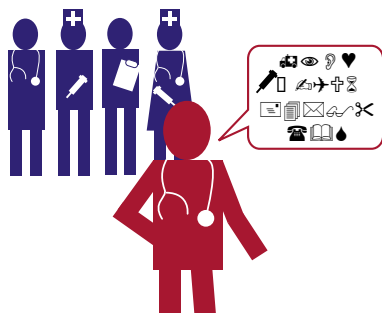
Haar kantoor heeft glazen wanden, waardoor de afdelingen waaraan zij leiding geeft zichtbaar zijn. De mensen van afdelingen met namen als *medical infor-*



BEELD: DE BEELDREDAKTIE, EVELINE JACO

## PRAKTIJKGELUIDEN

Hoe oefenen artsen hun vak uit? Wat trekt hen daarin aan? Welke problemen komen zij tegen? Deze en andere vragen komen aan de orde in de reeks Praktijkgeluiden.



ation, clinical trial operations, Good Clinical Practice compliance en regulatory affairs & drug safety zitten achter hun bureau. Medewerkers dragen nette formele kantoorleding, maar iedereen tutoyeert elkaar.

Op ten Berg begint de dag met de controle van een conceptfolder voor Tarceva (erlotinib), een epidermale groeifactorremmer tegen longkanker. Starten met 150 mg en dan afbouwen, luidt de boodschap van de folder die naar alle longartsen zal worden gestuurd. 'De longartsen gaven niet de optimale dosering, vandaar dat Roche nu een folder stuurt.'

Al het promotiemateriaal van Roche passeert het bureau van de medisch directeur. Bij een folder of advertentie stelt zij zich altijd een aantal vragen. Is dit materiaal conform de SPC-tekst (*summary of product characteristics*, red.) met de geregistreerde productinformatie?

### De bedrijven houden elkaar goed in de gaten

Kloppen de genoemde verwijzingen naar klinische onderzoek? Bevat het materiaal geen tabel waarin een deel van de informatie is weggelaten? Bij vergelijking met een ander geneesmiddel moet de claim in ten minste twee studies zijn waargemaakt - is dat ook zo? De Stichting Code

Monique op ten Berg: 'Een bijwerking is niet iets vies, maar hoort bij je product'.

## WAT GEBEURT ER NOG IN NEDERLAND?

Farmaceutische multinationals als Roche outsourcen vrijwel alles. Externe biotech-bedrijven ontdekken nieuwe geneesmiddelen, klinisch onderzoek verplaatst zich naar het goedkopere Oost-Europa en externe *Clinical Research Organisations* (CRO's) voeren het onderzoek uit. Ook registratie gebeurt op Europees niveau, door het EMEA. Wat gebeurt er nog in het Nederlandse kantoor van Roche?

Genoeg, volgens Beat Lieberherr, algemeen directeur Roche Nederland, want niet al het klinisch onderzoek vindt plaats in lagelonenlanden. En niet alle opdrachten gaan naar de CRO's. De Zwitserse directeur is sinds juli in Woerden gestationeerd, na te hebben gewerkt in landen als Mexico, Korea, Oostenrijk en Chili. Volgens Lieberherr heeft Roche Nederland nog een flinke taak aan onderzoek voor registratie en uitbreiding van indicaties. Maar de Oost-Europese landen bieden voordelen, geeft Lieberherr toe. 'De overheid doet daar minder moeilijk. Waar in Zwitserland bijvoorbeeld alle 26 kantons toestemming moeten geven voor klinisch onderzoek, gaat dat in Oost-Europa centraal via de overheid. Een tweede voordeel is dat er soms geschiktere patiënten zijn. In Nederland worden mensen met borstkanker vroeg behandeld, waardoor er te weinig patiënten zijn voor onderzoek naar borstkanker in een later stadium. In Oost-Europa zijn deze kandidaten er wel. Ook zijn er meer patiënten voor onderzoek naar ziekten als tuberculose.'

Lokaal klinisch onderzoek blijft echter nodig, omdat veel landen voor vergoeding eisen dat een middel ter plekke is onderzocht. Lieberherr: 'In Nederland wil CVZ bijvoorbeeld een Nederlandse kosteneffectiviteitsstudie zien. Ook vraagt CVZ voor vergoeding ten minste twee publicaties in gerenommeerde tijdschriften, terwijl het EMEA voor registratie maar één publicatie verlangt.'

De logica dat het orale cytostaticum Xeloda (capecitabine) wel wordt vergoed in de eerste lijn en de intraveneuze angiogenesemmer Avastin maar voor 80 procent in het ziekenhuis, ontgaat Lieberherr. 'In Nederland worden orale geneesmiddelen volledig vergoed en intraveneuze middelen niet. En dat terwijl een oraal middel veel duurder kan zijn,' aldus de verbaasde Zwitser. ■

Geneesmiddelenreclame (CGR) ziet toe op naleving van deze regels. Maar ook de bedrijven onderling houden elkaar goed in de gaten. Op ten Berg: 'Concurrenten van wie de reclame niet aan de regels voldoet, bel ik op. Twijfel ik over een advertentie van Roche, dan bel ik ook wel eens een andere medisch directeur. De concurrentie staat samenwerking niet in de weg. Medisch directeuren overleggen regelmatig via Nefarma over regelgeving of andere praktische zaken. Wij zijn het medisch ethisch geweten van het bedrijf.'

#### OPFRISCURSUS

Een medewerker staat aan de deur en vraagt of Op ten Berg tijd heeft voor het tekenen van de verlenging van haar contract. Ze is apotheker en werkt freelance bij de afdeling *medical information* waar ze telefonisch vragen beantwoordt over een aantal geneesmiddelen van Roche. Op ten Berg informeert hoe lang het geleden is dat zij de training *drug safety* heeft gevolgd. Alle medewerkers moeten namelijk regelmatig deze opfriscursus volgen: van de receptionisten tot en met de registratiemedewerkers. Iedereen kan immers iemand aan de telefoon krijgen

die een bijwerking meldt. En dan is het wel belangrijk dat de melding wordt herkend en op de juiste plek terechtkomt. Op ten Berg: 'Een bijwerking is niet iets vies, maar hoort bij je product.'

Hoe belangrijk meldingen van patiënten zijn, bleek juni dit jaar. Sommige patiënten roken iets vreemds aan de tabletten van het antivirale geneesmiddel Viracept (nelfinavir) en werden misselijk. Het bleek te komen door verontreiniging met het genotoxische ethylmesylaat. Roche haalde vervolgens met een *recall* alle verpakkingen uit de handel.

Het was niet de eerste keer dat Op ten Berg met veiligheidsproblemen te maken kreeg. Tot voor kort was zij nog medisch directeur bij het farmaceutische bedrijf Organon. In 1995 bleek uit een aantal studies dat de derde generatie anticonceptiepil een verhoogd risico op trombose gaf. 'We zaten destijds met de afdeling *medical information* de hele avond en een deel van de nacht aan de telefoon. Vrouwen belden in paniek en dreigden acuut te stoppen met de pil. Geruststellen was het voornaamste wat we deden. Als je bijvoorbeeld 50 procent meer risico hebt op trombose, >>

<< is dat dan veel? Het hangt ervan af hoe hoog het risico aanvankelijk was. En dat hangt weer af van andere factoren als leeftijd en erfelijkheid. Gebalanceerde informatie is heel belangrijk.'

#### Globale SOP

Het is inmiddels twaalf uur en Op ten Berg heeft een internationale teleconferentie met andere kantoren van Roche in West-Europa. Frankrijk, België, Zweden, Oostenrijk, Spanje, Finland, Griekenland en het hoofdkantoor melden zich. Het onderwerp is de noodzaak van het tijdig melden van onverwachte, product-gerelateerde *serious adverse events* aan de autoriteiten. Wat moet er gebeuren als er te laat is gemeld? Er vindt een discussie plaats naar aanleiding van een *standard operating procedure* (SOP) die hiervoor is geschreven.

Na de lunch sluit de medisch directeur aan bij het maandelijks overleg van de afdeling *Clinical Trial Operations*. Ook medewerkers van *Good Clinical Practice compliance*, die toeziet op naleving van de regels bij klinisch onderzoek, schui-

moeten leren. Vanuit de Nederlandse Vereniging voor Farmaceutisch Geneeskundigen (NVFG) is geprobeerd om een erkende opleiding voor het specialisme farmaceutisch geneeskundige op te zetten, maar helaas zonder succes, verzucht Op ten Berg.

#### Snoepreizen

Het imago van de farmaceutische industrie en daarmee ook dat van de farmaceutisch geneeskundige is ronduit slecht. Op ten Berg vat de kritiek samen: 'De industrie houdt zich alleen bezig met marketing, cadeaus en snoepreizen. Zeker vroeger was het zo dat je alleen in de industrie ging werken als je echt niks anders wist.' Doodzonde, zegt ze.

'Farmaceutisch geneeskundige is zo'n mooi vak. Je hebt te maken met politiek, marketing, media en richtlijnen. Als er maar iets met je product aan de hand is, kom je in het nieuws.'

De strenge regels van de Stichting Code Geneesmiddelenreclame hebben hun weerslag gehad op de ethiek bij de farmaceutische industrie. Snoepreises beho-

vooral oncologische biotechnologie-producten. Bovendien verhuisde ze naar een bedrijf waarvan het hoofdkantoor niet op Nederlandse bodem staat, maar in het Zwitserse Basel. Daar worden de belangrijke besluiten genomen, zoals welke nieuwe indicaties worden onderzocht voor uitbreiding van registratie. Maar ook waar klinisch onderzoek zal plaatsvinden. Ook belangrijk is wie het onderzoek mag uitvoeren: de onderzoeksafdeling van Roche zelf, een externe *clinical research organisation* of een arts die meldt dat hij onderzoek wil doen in een *supported trial*. 'Elk land zit te springen om de interessantste onderzoeken,' aldus Op ten Berg. 'Er is internationaal lobbywerk nodig om onderzoeken in Nederland te mogen doen.'

Het uitvoeren van onderzoek gebeurt door de afdeling *clinical trial operations*, die controleert of deelnemers toestemming geven via het informed consent-formulier, of de veiligheid goed is geregeld, alle materialen aanwezig zijn en de locatie wel geschikt is voor onderzoek. Voor al deze stappen zijn er *standard operation procedures*.

#### Akkoord

De medisch directeur heeft een afspraak met de *medical manager* van Avastin (bevacizumab), Rob van Wuijtswinkel. Deze legt een protocol op tafel voor van een *supported trial* onder patiënten die een vergevorderd stadium van longkanker hebben. Op ten Berg legt het protocol apart om het thuis rustig te lezen. 'Als het hoofdkantoor akkoord is met het onderzoekvoorstel, schrijft de arts een protocol. Ik controleer of is voldaan aan alle regels. Wanneer ik mijn handtekening zet, kan het onderzoek van start en neemt Roche de kosten van de geneesmiddelen voor zijn rekening.'

'Uit mijn netwerk van artsen komen vaak goede ideeën voor nieuwe indicaties,' aldus de *medical manager*. 'Een klinisch onderzoek goed opzetten kost veel tijd. Helaas zijn er niet veel artsen die het gehele traject kunnen uitvoeren, zeker niet buiten de academische ziekenhuizen. Sommigen schetsen de opzet en laten het protocol schrijven door een arts in opleiding tot specialist. Dat is een prima oplossing.'

De *medical manager* wil graag dat er meer onderzoek komt met Avastin bij de indicatie longkanker, omdat er theorieën zijn dat het blijvend winst oplevert om de angiogenese in verschillende

## Er is internationaal lobbywerk nodig om onderzoek in Nederland te mogen doen

ven aan. Deze afdeling heeft het druk, want Roche Nederland doet steeds meer fase-I-, II- en III-onderzoek.

Acht medewerkers, met een gemiddelde leeftijd ergens achterin de twintig, volgen een training over nieuwe *Working Guidelines*. 'De arts hoeft de SUSAR niet onmiddellijk te krijgen, maar via *line-listings*,' aldus de trainer. 'Dit ondanks het feit dat het in onze globale SOP staat. De nationale wetgeving staat in dat geval boven de globale SOP.' Elke procedure, persoon of formulier wordt aangeduid met een Engelse afkorting.

'Regelgeving rond klinisch onderzoek is gecompliceerd en naleving is belangrijk, want bij een inspectie moet je alle vereiste formulieren kunnen overhandigen,' legt Op ten Berg uit. 'Veel artsen hebben geen ervaring met alle afkortingen en regels die bij een trial komen kijken. In de opleiding tot specialist komt het nauwelijks aan bod.' De huidige medisch directeurs in de farmaceutische industrie hebben het met eigen opleidingen en in de praktijk

ren tot het verleden en bij een gesponsorde nascholing krijgen artsen veelal een eenvoudig broodje in plaats van een uitgebreid maal. Als locatie wordt indien mogelijk gekozen voor een ziekenhuis. 'Alles om de schijn van beïnvloeding te vermijden,' aldus Op ten Berg. 'Wat veel artsen overigens niet weten, is dat zij zelf ook aansprakelijk zijn als cadeaus buiten de richtlijnen ontvangen.'

#### Oncologisch

Op ten Berg werkte ook in de gezondheidszorg. Oorspronkelijk wilde ze gynaecoloog worden. Ze deed korte tijd ervaring op in het specialisme, maar het viel tegen. 'Te veel routine, elke dag weer de poli, opereren en patiëntenzorg.' Ze besloot de stap te wagen naar Organon en begon als *international medical advisor*. In de zeventien jaar dat ze er werkte, klom ze op naar medisch directeur en kwam in veel landen. Onlangs stapte ze over naar Roche - en daarmee van een geneesmiddelpakket van voornamelijk hormonale producten naar



Op ten Berg: 'Bij sponsoren gaat het erom dat Roche inhoudelijk geen vinger in de pap heeft'.

fasen van de ziekte te remmen. Zeker nu de vroegfaseonderzoeken naar Nederland zijn gebracht, is er veel mogelijk, aldus Op ten Berg. De lokale toetsing door ethische commissies duurt echter nog steeds erg lang. 'In de praktijk testen artsen een geneesmiddel buiten het indicatiegebied, off label. Avastin wordt bijvoorbeeld ook bij tumoren gebruikt waarvoor het niet is geregistreerd.'

#### SELECTEREN MAG NIET

Het is vier uur en Op ten Berg heeft een bespreking met de productmanager van Herceptin (trastuzumab) en de *manager corporate affairs*. De productmanager stelt voor om gebruik te maken van de klantselectie van televisieprogramma's als *Je echte leeftijd*. Deze programma's laten het grote publiek vragenlijsten invullen op internet, bijvoorbeeld over of ze roken. Als het antwoord 'ja' is, krij-

gen ze reclame toegestuurd voor materialen die helpen bij het stoppen. De productmanager steekt enthousiast van wal: 'Geselecteerde patiënten met borstkanker kunnen op deze manier worden doorverwezen naar de website van de borstkankervereniging. Zij kunnen zichzelf dan goed informeren.'

De medisch directeur en de *manager corporate affairs* fronsen. Het selecteren van patiënten mag niet, tot teleurstelling van de productmanager. Hij vertelt over zijn oom met non-hodgkinlymfoom, die hij had aangeraden om Mabthera (rituximab) te vragen aan de oncoloog. Het middel sloeg aan, maar zonder zijn neef had de oom er niet van geweten. Reclame voor Mabthera gericht op patiënten is immers verboden. 'Mensen moeten érgens horen dat deze nieuwe geneesmiddelen bestaan,' aldus de productmanager. Het mag niet baten. Maar de

*manager corporate affairs* en de medisch directeur zullen nog eens kijken wat er wél mogelijk is met de vragenlijsten.

#### SPONSOREN

Verwijzing naar de borstkankervereniging, zoals in dit voorstel, is nog geen verwijzing naar Herceptin. Toch is dit een strategie die Roche vaker gebruikt. Op ten Berg: 'De promotie hoeft niet direct naar een product van Roche te leiden. We sponsoren veel zaken in het kader van maatschappelijk verantwoord ondernemen.'

Dat roept de vraag op welke band de BorstkankerVereniging Nederland heeft met Roche. Een paar jaar geleden onderzocht de borstkankervereniging namelijk nog of alle borstkankerpatiënten een hertest kregen in hun ziekenhuis. Dit bleek in sommige ziekenhuizen niet het geval, vaak omdat ze Herceptin te duur vonden, zonder vergoeding. Het onderzoek leidde tot een nieuwe term: postcodegeneeskunde. Roche betaalde inderdaad mee aan het fonds dat het onderzoek bekostigde, geeft Op ten Berg toe. 'We waren niet betrokken bij de uitvoering ervan. Bij sponsoren gaat het erom dat Roche inhoudelijk geen vinger in de pap heeft, dit om alle schijn van belangenverstremgeling tegen te gaan. Sponsoren is een kunst,' besluit ze.

Bij het verlaten van het pand staan de griepfolders weer bij de uitgang. Het mag. ■

## PRAKTIJKPERIKEL

### Drooggebruik



Clonidine is een centraal werkend anti-hypertensivum dat in de verslavingsgeneeskunde wordt gebruikt om de sympathische overprikkeling bij de detox van heroïne enigszins te couperen. Een contra-indicatie is hypotensie, iets wat regelmatig voorkomt bij heroïnegebruikers.

Op een dag krijgt een patiënt die afkickt te horen dat zijn bloeddruk te laag is, waardoor hij geen clonidine (meer)

kan krijgen. Hierover is hij zeer ontstemd. Heimelijk begeeft hij zich 's nachts naar de keuken en werkt daar een forse hoeveelheid keukenzout naar binnen. Zout eten verhoogt de bloeddruk, is de gedachte en hij hoopt dat hij dan weer clonidine mag hebben. Helaas protesteert zijn maag. Terug op de detoxafdeling braakt hij de hele boel weer uit.

Dit soort acties wordt in de verslavingszorg 'drooggebruik' genoemd.

De redactie ontvangt graag korte, door artsen geschreven signalementen. Zie voor meer perikelen de rubriek 'praktijkperikelen' op onze website: [www.medischcontact.nl](http://www.medischcontact.nl).