

06.12.2016 • Leestijd 10 - 13 minuten

Ondanks alle regels, gaat het nog steeds vaak mis in de farmaceutische industrie. Twee insiders concluderen dan ook: meer regulering is niet de oplossing, zolang de perverse prikkels ongemoeid blijven en onderzoekers niet beter worden opgeleid.

Waarom de farmaceutische industrie niet braver wordt van meer bureaucratie

*Correspondent
Medicijnen*



Lucien HORDIJK



Foto: Henri Verhoef (voor De Correspondent)

Maffia. Ze kopen iedereen om die hun winsten in de weg staat. Hitlerjugend.

Geen hyperbool is te radicaal voor de Deense hoogleraar Peter Gøtzsche in zijn kruistocht tegen de farmaceutische industrie. Zelf zal hij vermoedelijk ontkennen dat het überhaupt om stijlfiguren gaat.

Gøtzsche werkte lang geleden voor een farmaceutisch bedrijf, maar raakte al snel zo gedesillusioneerd van de onethische manier waarop hij producten moest verkopen, dat hij vertrok. En zijn verdere loopbaan een kuitenbijter van de hele bedrijfstak werd.

Niet onverdienstelijk. Zo stond Gøtzsche aan de wieg van de prestigieuze Cochrane Collaboration en was hij betrokken bij de onthulling van enkele grote verdoezelschandalen. En recentelijk kwam zijn magnum opus *Dodelijke medicijnen en georganiseerde misdaad* in Nederland uit, met als belangrijkste uitsmijter: farmaceutische bedrijven en hun medewerkers hebben de gezondheidszorg ernstig

gecorrumpemd.

De afvallige die heel hard roept, maar niets meer gedaan krijgt

Gøtzsche mag een hardliner en inmiddels outsider zijn, angstaanjagend genoeg is hij geen gek. Zijn conclusies zijn misschien zwaar aangezet, het boek is goed gedocumenteerd, vinden Adam Cohen en Marcel Kenter. Insiders, die jarenlang bestuurder waren bij de instantie die toeziet of proefpersonen in geneesmiddelenexperimenten geen onnodige risico's lopen.

Toch is Gøtzsche ondanks zijn deskundigheid een paria geworden door de toon van zijn boodschap, denkt Cohen. 'Wij zitten al heel lang in deze wereld,' verzucht hij. 'En als we met de jaren iets geleerd hebben, is het dat van buiten tegen de farma aantrappen heel weinig uit lijkt te maken.'

'Als we met de jaren iets geleerd hebben, is het dat van buiten tegen de farma aantrappen heel weinig uit lijkt te maken'

Kenter vult aan: 'Gøtzsche heeft een heel frustratietraject doorlopen, waar ik me ook nog wel wat bij kan voorstellen. Bij het verkrijgen van de onderzoeksgegevens van Tamiflu is hij met collega's van alle kanten tegengewerkt. Maar het is ontzettend jammer dat hij daardoor geen werkbare voorstellen voor verbetering voor het systeem bedacht heeft.'

Het is de reden waarom ik ben aangeschoven voor een

gesprek. Er bestaat aardig wat treurig stemmende literatuur over de farmaceutische industrie, niet zelden geschreven door afvalligen die geen banden met de bedrijven meer hebben. Maar hoe krijg je iets gedaan van binnenuit, als de publicitaire storm rond een schandaal weer is gaan liggen en er constructieve lessen getrokken moeten worden?

De constructieve technocraat

Niet bepaald eenvoudig, blijkt wel als Cohen en Kenter terugblikken op hun tijd als toezichthouder. Want regels maken en procedures opzetten, zaken in wetgeving gieten, het is vooral een zaak van engelengeduld.

‘Vijfenvijftig jaar na de Code van Neurenberg en tien jaar parlementaire discussie. Dat was ervoor nodig om in Nederland in wetgeving vast te leggen dat medische experimenten goedgekeurd moeten worden door een erkende commissie,’ zegt Kenter, die als algemeen secretaris van de CCMO medeverantwoordelijk was voor de uitrol van de wet.

Moeilijker wordt het om in een paar korte zinnestjes duidelijk te maken wat deze wetgeving precies heeft opgeleverd. Een openbaar register waarin alle kerngegevens van studies in ons land zijn beoordeeld, een netwerk van erkende toetsingscommissies bestaande uit streng



Adam Cohen, Foto: Huis

geselecteerde leden.

Allemaal mooi, maar

voorkomen die mijlpalen eventuele malversaties in de toekomst?

‘We zijn het enige land ter wereld waar een veto op publicatie van studieresultaten bij wet verboden is,’ zegt Cohen met enige trots. Daarmee wordt voorkomen dat opdrachtgevers voor hen onwelgevallige resultaten blokkeren als de studie ten einde is.

Maar ook hier betekent de maatregel niet dat alles wat onderzocht wordt, ook daadwerkelijk openbaar is. Want onderzoekers en bedrijven kunnen ook gezamenlijk besluiten niet te publiceren. ‘Het blijft een bedroevend percentage,’ loopt Cohen vooruit op een binnenkort te verschijnen promotieonderzoek waarin de publicatie van gestarte (en uitgevoerde) klinische studies in Nederland onderzocht wordt.

Met andere woorden: een wet ter voorkoming van wangedrag is geen garantie voor de bloei van voorbeeldige geneeskunde. ‘Toezicht is noodzakelijk, maar het is slechts een vangnet,’ concludeert Kenter. ‘De problemen worden veroorzaakt door een perfecte storm van een gebrek aan kennis, ervaring en perverse prikkels.’

De lessen van de horrortrial

Een berucht voorbeeld. In 2006 ging het gruwelijk mis toen een groep van zes gezonde Engelse vrijwilligers het

experimentele stofje TGN1412 kreeg toegediend in het eerste menselijke experiment. Het middel was ontwikkeld tegen reuma en leukemie.

De zes mannen werden al na enkele minuten ernstig ziek.

Het begon met misselijkheid, waanideeën en hoofdpijn. Maar al snel vielen hun vitale organen uit. Met spoed werden de mannen naar de intensive care gebracht, waar voor hun leven gevreesd werd. Een proefpersoon kreeg een opgezwollen hoofd, vergelijkbaar met de ‘Elephant Man.’ Bij een proefpersoon werden vingers, tenen en een deel van zijn voet geamputeerd. Iedereen overleefde, maar niet zonder blijvende schade.

Na de horror-trial kwam er grote kritiek op de onderzoekers van het bedrijf. Waarom hadden ze niet eerst zorgvuldig uitgezocht wat de juiste dosis was voor het eerste experiment in de mens?

In het land der investeerders is de hype koning

‘We hebben het niet zwart op wit,’ zegt Kenter. ‘Maar het lijkt me onmiskenbaar dat de druk om nieuwe investeerders aan te trekken hier heeft gespeeld, want de reactie van dit stofje lijkt heel erg op een mechanisme dat in de immunologie algemeen bekend is. De onderzoekers van dit experiment hebben dat nota bene aangehaald in hun onderzoeksprotocol, hoewel ze het daar al bagatelliseren.’

Waarom hebben de onderzoekers dit

'Er is een duidelijke prikkel om maar door te gaan met doseren totdat mensen er niet meer tegen kunnen'

soort risico's genomen? Kenter: 'Kleine start-ups hebben veelal weinig geld in kas en moeten in korte tijd investeerders laten zien dat hun middel interessant is om opnieuw in te investeren.' Cohen, de baas van de grootste

contractonderzoeksorganisatie in Nederland, zegt daarover: 'Wat je daardoor nog steeds vaak ziet bij de *first-in-men-trials* is de gedachte dat zolang het stofje niets doet, het veilig is. Er is een duidelijke prikkel om maar door te gaan met doseren totdat mensen er niet meer tegen kunnen.'

Want hoe hoger je doseert, hoe groter investeerders de kans achten dat je later in de ontwikkelingsfase een significant resultaat vindt bij het meten van de effectiviteit. 'Als de proefpersonen de eerste onderzoeken doorstaan, ook al weet je nog niets van de effectiviteit, kun je makkelijker alles doorverkopen. Want de waarde van het bedrijf hangt op dat moment af van hoe ver je kunt gaan met doseren.'



Op het niet-weten zit een premie

Cohen noemt een recenter voorbeeld uit Frankrijk. In Rennes overleed eerder dit jaar een gezonde proefpersoon aan de bijwerkingen van een te hoog gedoseerd experimenteel middel.

Hij vergelijkt het met een voorbeeld uit eigen stal: ‘We onderzoeken op dit moment een middel dat helemaal niets doet, terwijl we wel goed weten dat we op de dosering zitten waarmee we effect zouden moeten zien in de hersenen. Niets.’

De opdrachtgever wil gelukkig na overleggen met Cohen en zijn medewerkers niet hoger in dosering. ‘Anders hadden ze de hele handel mee kunnen nemen. Dan gaan we hier niet verder.’ Want, denkt Cohen, op dit moment moet je uitzoeken waarom het stofje niet doet wat je hoopte dat het zou doen. Niet de dosering verhogen. ‘Ik weet niet wat er gebeurt als we meer gaan toedienen, misschien wel iets heel



Adam Cohen. Foto: Henri Verhoef (voor De Correspondent)

naars.’ Wat wel zeker is, is dat een sponsor ook gewoon naar de concurrent kan gaan die wel bereid is wat meer risico te lopen met zijn proefpersonen.

Dat is wat beide heren ‘de premie op niet-weten’ noemen. Durfkapitaal denkt namelijk maar aan één ding: de boel moet binnen enkele jaren met winst te verkopen zijn.

En dus is het soms voor de investeerder aantrekkelijker om vooral niet uit te laten zoeken waarom een experimentele behandeling niet werkt, omdat dat misschien wel het einde van het geneesmiddel betekent. En de eerder gedane investeringen in rook opgaan.

Cohen: ‘Het is toch vrij opmerkelijk dat iemand bij een bank hier iets over te zeggen heeft. Dat is nou een beetje onze wereld. Waarom zou iemand bij een bank überhaupt een inhoudelijke mening mogen hebben over geneesmiddelenontwikkeling?’

Maffiosi of dromers?

Mokkende investeerders, oké. Maar klinisch onderzoek wordt getoetst door onafhankelijke commissies op oneigenlijke invloed, nota bene mede opgezet door Kenter en Cohen in een vorig werkzaam bestaan. Dus die corrumperende invloed van het grootkapitaal zou beperkt moeten zijn. Toch?

‘Ik denk dat er nog nooit mensen in een bestuurskamer de handen in elkaar hebben gewreven met het idee nou eens bijwerkingen achter te houden,’ zegt Cohen. ‘Maar op een

gegeven moment ontstaat er een soort fictie bij dit soort trajecten. Een belofte waar heel veel geld mee gemoeid is. Een hype.'

'Op een gegeven moment ontstaat een soort fictie. Een belofte waar heel veel geld mee gemoeid is'

'Waarvan je baan als wetenschapper afhangt,' voegt Kenter toe.

Cohen wijst uit het raam in het chique kantoor van het CHDR.

'Honderd meter verderop zit Prosensa. Twee jaar geleden de grote favoriet op de beurspagina's.'

Het bedrijf, van oorsprong een biotechstart-up van het Leidse academische ziekenhuis, werkte aan een middel tegen de zeldzame en ernstige spierziekte Duchenne. Eind 2014 werd Prosensa, met nog geen negentig werknemers, op basis van dat beloftevolle medicijn voor zo'n 550 miljoen euro ingelijfd door het Amerikaanse BioMarin. Maar het middel strandde in de laatste fase van klinisch onderzoek en Prosensa wordt zo goed als zeker opgerold. 'Veel van de onderzoekers worden ontslagen.'

Hak de financiering van biotech in kleinere stukjes op

Dit is waar Kenter en Cohen een begin van een oplossing zien. 'Prosensa is een goed voorbeeld van een bedrijf met een interessante nieuwe toepassing waarvan heel laat in het ontwikkeltraject blijkt dat het helaas niet werkt. Daarmee is veel geld verdampt,' zegt Kenter. 'Wij denken dat je eerder in

het traject kunt bepalen of het zinvol is om door te gaan met de ontwikkeling van een middel, of niet.'

Te beginnen met iets betrekkelijk simpels: probeer biotechbedrijven meer financiering op te laten halen met het uitgeven van kortetermijnleningen, en minder met grote aandelenuitgiftes. Zeg maar *venture debt*, in plaats van *venture capital*.



Marcel Kenter. Foto: Henri Verhoef (voor De Correspondent)

Zo experimenteert het CHDR van Cohen al met een variant hierop. Het gaat om zogenoemde micro-mijlpaalleningen, waarbij investeerders relatief kleine bedragen kunnen uitlenen aan een biotechbedrijf, dat zich daarmee committeert om bij het CHDR een aantal opgeknipte onderzoeksvragen te laten uitzoeken voordat er grote klinische studies worden opgezet.

'Dit gaat niet meteen de wereld veranderen,' zegt Cohen. 'Maar het past wel in onze filosofie om zo snel mogelijk te weten te komen of een stof wel de potentie heeft die je denkt. In plaats van het waarderen van hypes terwijl je nog niet genoeg weet, is dit een eerste stap naar een model waar betaald wordt voor wat je weet.'

Een saaie, maar belangrijke

oplossing: onderwijs

Belangrijker vinden Cohen en Kenter dat er specifiek onderwijs en training komen die reeds afgestudeerde wetenschappers leren hoe je een efficiënt ontwikkeltraject opzet, aanstuurt en een nieuw product succesvol naar de patiënt brengt.

Want de invloed van risiconemende investeerders op de wetenschap van een bedrijf is nooit helemaal uit te bannen. Toch pakt die vaak pas desastreus uit als de kennis en de ervaring van de onderzoekers niet op orde is, denken de heren.

‘Ik heb het altijd ontzettend raar gevonden dat er in de geneesmiddelenontwikkeling maar betrekkelijk weinig kennis is over hoe je het heel onderzoekstraject opzet en aanstuurt,’ zegt Cohen. ‘Onze ervaring is dat onderzoekers bij kleine bedrijven die een geweldige ontdekking doen, vaak ook verantwoordelijk gemaakt worden voor het naar de markt krijgen van die uitvinding,’ vult Kenter aan. ‘Vergeten wordt alleen dat die ontdekkers hele specifieke kennis hebben. Kijken met de microscoop. Terwijl je een verrekijker nodig hebt voor het geregistreerd krijgen van een effectief en veilig medicijn.’

‘Niemand gaat ervan uit dat lucht- en ruimtevaartingenieurs een vliegtuig kunnen besturen. Maar in de

Cohen: ‘Niemand in de wereld gaat ervan uit dat lucht- en ruimtevaartingenieurs een vliegtuig kunnen besturen. Maar in de biotech is dat wel een beetje zo, is onze ervaring.’ Dat heeft deels te maken

biotech is dat wel een
beetje zo'

met het verdwijnen van het
collectieve geheugen in het
bedrijfsleven, denkt Cohen, doordat
de grote industrie steeds meer

kleinere biotechbedrijfjes opkoopt voor de innovatie, in
plaats van de uitvindingen helemaal zelf te doen.

Waardoor mensen met tientallen jaren ervaring in het doen
van klinisch onderzoek - en die dus eerder gemaakte fouten
kunnen herkennen - er niet of nauwelijks meer zijn. En de
onderzoekers die bij biotechbedrijfjes werken praktisch per
definitie voor het eerst een dergelijk traject instappen.

Waarbij wel heel erg letterlijk via een *trial-and-error*-
methode wordt gewerkt.

Dus werken Kenter en Cohen met subsidie van het ministerie
van Volksgezondheid aan een opleidingsinstituut waar, à la
de Amerikaanse MBA-opleidingen, afgestudeerde biomedici
worden opgeleid met oefeningen gebaseerd op de echte
ervaringen uit het bedrijfsleven en de universiteiten. Met
daarin de kapitale miskleunen, blunders met ernstige
gevolgen. Maar ook de succesverhalen van bedrijfjes die het
ondanks forse tegenslagen wel is gelukt om een geneesmiddel
naar de markt te krijgen.

Daarmee zijn de twee voormalig toezichthouders voor de
buitenwacht waarschijnlijk definitief verworpen tot het
systeem dat critici als Peter Gøtzsche zo hekelen -
belanghebbend, technocratisch en met ogenschijnlijk
marginale invloed op fundamentele verandering. Cohen: 'Wij
zien net als Gøtzsche de verspilling binnen de farmaceutische
industrie. Maar een klein beetje van die afvalhoop kunnen
terugdringen door te bedenken hoe je dat van binnenuit kunt

doen. Daar begint structurele verbetering.'

Meer lezen?

de
Correspondent

Je las de pdf-versie van dit verhaal. Voor het volledige artikel met links, infocards, eventuele videos en ledenbijdragen, ga naar: <https://decorrespondent.nl/5560/waarom-de-farmaceutische-industrie-niet-braver-wordt-van-meer-bureaucratie/1353121087120-a5e0cfb4>

De Correspondent is een dagelijks, advertentievrij medium met als belangrijkste doelstelling om de wereld van meer context te voorzien. Door het nieuws in een breder perspectief of in een ander licht te plaatsen, willen wij het begrip 'actualiteit' herdefiniëren: niet om je aandacht te trekken, maar om je inzicht te bieden in hoe de wereld werkt.

decorrespondent.nl

Alle verhalen lezen? Dat kan voor €6 per maand op: decorrespondent.nl