

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/83196>

Please be advised that this information was generated on 2018-12-19 and may be subject to change.

‘....., diens woord men spreekt?’

De financieringsbron als kwaliteitskenmerk
van klinisch geneesmiddelenonderzoek

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. HENK JAN OUT

Radboud Universiteit Nijmegen



INAUGURELE REDE

DOOR PROF. DR. HENK JAN OUT



Klinische studies naar werkzaamheid en veiligheid zijn noodzakelijk voordat medicijnen ter beschikking komen van arts en patiënt. Geneesmiddelenonderzoek wordt meestal verricht in opdracht van de farmaceutische industrie, maar ook universiteit of overheid

kunnen fungeren als sponsor. Goede klinische studies hebben een relevante vraagstelling en een opzet die beantwoording van de hypothese mogelijk maakt en ze voldoen aan de uitgebreide regelgeving voor kwaliteit. Daarnaast moeten alle uitkomsten, positief of negatief, gepubliceerd worden. Door de industrie gesponsorde studies staan vaak in een negatief daglicht. Het gezegde 'Wiens brood men eet, diens woord men spreekt' is volgens velen van toepassing gezien de vaak positieve resultaten. De feiten zijn echter onvoldoende bekend en meer onderzoek is noodzakelijk. Bovendien, echt onafhankelijk onderzoek bestaat niet.

Prof. Dr. Henk Jan Out (Velsen, 1961) studeerde geneeskunde aan de Vrije Universiteit te Amsterdam en promoveerde aan de Universiteit Utrecht. Hij brak zijn opleiding tot gynaecoloog af om vanaf 1992 bij Organon in Oss klinisch geneesmiddelenonderzoek in de reproductieve geneeskunde te verrichten. Na diverse managementfuncties bij Organon, waaronder medisch directeur in Cambridge (UK) en hoofd van de wereldwijde klinische Research & Development (R&D), is hij sinds 2009 vice-president Clinical Research, Women's Health & Endocrine bij MSD in Oss. Sinds 1 september 2010 is hij tevens benoemd als bijzonder hoogleraar farmaceutische geneeskunde vanwege de Dr Saal van Zwanenbergstichting aan de Radboud Universiteit Nijmegen.

‘....., DIENS WOORD MEN SPREEKT?’

'....., diens woord men spreekt?'

**De financieringsbron als kwaliteitskenmerk van klinisch
geneesmiddelenonderzoek**

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Farmaceutische geneeskunde aan het UMC St Radboud/ de Radboud Universiteit Nijmegen op 19 januari 2011 door

prof. dr. Henk Jan Out

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Fotografie omslag: Gerard Verschooten
Drukwerk: Van Eck & Oosterink

ISBN 978-90-9025948-2

© Prof. dr. Henk Jan Out, Nijmegen, 2011

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus, waarde collega's,
beste vrienden, familie en andere belangstellenden,*

Om maar meteen met de deur in huis te vallen: u hoeft de komende veertig minuten niet echt op te letten, want mijn rede dient niet serieus genomen te worden. Weliswaar accepteer ik met trots de bijzondere leeropdracht Farmaceutische geneeskunde vanwege de Dr. Saal van Zwanenbergstichting aan de Radboud Universiteit Nijmegen, maar ik zal grotendeels werkzaam blijven bij het farmaceutische bedrijf MSD in Oss en het moederbedrijf Merck in de Verenigde Staten om leiding te geven aan het klinisch onderzoeksprogramma op het gebied van *Women's Health & Endocrine*. De regels van transparantie vereisen terecht volledige openheid van zaken vandaar dat ik meteen maar begin met deze disclaimer. De eis op onafhankelijke, objectieve wetenschap die verricht moet worden aan de universiteit is onverenigbaar met de commerciële doeleinden van farmaceutische bedrijven, volgens velen. ‘Farma’ en ‘toga’ dienen strikt gescheiden te worden, er is een belangenconflict, ik ben vooringenomen, dus deze rede kan nooit erg betrouwbaar zijn.

Zoals u begrijpt, ik schets een karikatuur om mijn punt helder te maken. Het illustreert dat in onze samenleving de discussie over de rol van de farmaceutische industrie heftig is. U kent ongetwijfeld het volledige spreekwoord waar de titel van mijn rede naar verwijst: ‘Wiens brood men eet, diens woord men spreekt’. Namens wie voer ik hier eigenlijk het woord? Zijn het mijn commerciële broodheren of is het de universiteit?

In deze rede zal ik de volgende aspecten van klinisch geneesmiddelenonderzoek belichten:

- 1 Hoe vindt het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen plaats?
Wat zijn de feiten?
- 2 Hoe is de kwaliteit van dat onderzoek?
- 3 Hoe wordt de uitkomst van klinische studies gerapporteerd?

Elke klinische studie heeft een sponsor, in Nederland ook wel opdrachtgever of verrichter genoemd. De definitie van de sponsor volgens de International Conference of Harmonisation (ICH) richtlijnen voor Good Clinical Practice (GCP) is: de sponsor is een individu, bedrijf, instituut of organisatie die verantwoordelijkheid neemt voor het opzetten, managen, en (of) financieren van een klinische studie (<http://www.ich.org>). Meestal is de sponsor ook de geldschieter maar dit is niet per definitie het geval, het gaat veeleer om de instantie die verantwoordelijkheid draagt. In het licht hiervan is het relevant onderscheid te maken tussen twee types klinische studies: enerzijds de industrie-sponsorde, of zo u wilt, commerciële studies, en anderzijds onderzoekergeïnitieerde, of zo u wilt, onafhankelijke studies waarbij meestal de overheid of de universiteit de sponsor is. De vraag die centraal staat in deze rede en die de basis zal vormen voor het te verrichten onderzoek tijdens mijn aanstelling, betreft de invloed van de sponsor op de uitvoering, kwaliteit en rapportage van klinische studies. Bepaalt degene die betaalt

of ligt het genuanceerder? Zeker, de onderzoeksagenda wordt bepaald door de sponsor, die de te onderzoeken thematiek, studieopzet en patiëntenpopulatie vaststelt. Maar ik hoop u ook duidelijk te maken dat er een vertekend beeld bestaat over de rol van de farmaceutische industrie. Nieuw en beter onderzoek is nodig om de betekenis van de sponsor helder te krijgen. Mijn stellingname is dat het woord dat ik spreek los staat van de vraag of ik het brood eet van de universiteit of het bedrijf. Dus, met andere woorden, misschien is het toch wel de moeite waard te luisteren....

DE WAARDE VAN EEN GENEESMIDDEL

Een geneesmiddel is een onmisbaar onderdeel van geneeskundig handelen. Ik zal u eerst wat kengetallen geven over medicijnen teneinde de belangrijke betekenis ervan duidelijk te maken (bron o.a. Nefarma, Farmafeiten 2010).

Tussen 1950 en 2008 zijn er 1222 nieuwe geneesmiddelen goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten (Munoz, 2009). In 2008 werden er 24 nieuwe medicijnen toegelaten t.o.v. 18 in 2007, 22 in 2006 en 20 in 2005. Het jaarlijkse aantal goedkeuringen fluctueert enigszins maar over het geheel genomen is het min of meer constant gebleven gedurende de laatste zestig jaar. De kosten per goedgekeurd geneesmiddel zijn wel astronomisch toegenomen. Elke tien jaar verdubbelen deze kosten (DiMasi, 2003) zodat nu minstens een miljard dollar moet worden geïnvesteerd voordat een middel op de markt komt. Het is dus duidelijk dat meer investeren niet automatisch meer medicijnen betekent. Wereldwijd besteden farmaceutische en biotechnologische bedrijven meer dan 76 miljard euro aan onderzoek & ontwikkeling. Daarmee staat de sector op nummer één, ruim vóór andere innovatieve branches als de technologische hardwarebedrijven en de auto-industrie. Innovatieve bedrijven moeten in de nog geldende patentperiode de enorme investeringen terugverdienen en tevens winst maken om nieuw onderzoek te financieren en de continuïteit van het bedrijf te garanderen. Zetten we per sector de Research & Development (R&D)-investeringen af tegen de gerealiseerde omzet, dan blijkt dat in geen enkele branche zo'n groot aandeel van het binnengebrachte geld weer wordt geïnvesteerd in onderzoek & ontwikkeling, namelijk 16,5 procent. Bovendien blijkt dat in de meeste andere sectoren het percentage in de afgelopen jaren stabiliseerde of daalde, terwijl de farmaceutische industrie alleen maar meer van haar omzet is gaan investeren in onderzoek.

Om de hoge kosten van R&D terug te verdienen, zijn prijzen van nieuwe geneesmiddelen relatief hoog. Maar ze leveren natuurlijk ook iets op. In een recent onderzoek van de universiteit Maastricht bleek zelfs dat de trage introductie van nieuwe geneesmiddelen in Nederland juist leidt tot extra kosten voor de gezondheidszorg omdat patiënten te snel en te lang worden gehospitaliseerd (Tsiachristas, 2009). Kosteneffectiviteit is dus een betere methode om naar de waarde van geneesmiddelen te kijken dan de aanschafprijs bij de apotheker. Bovendien, ondanks het feit dat de helft van alle thera-

peutische ingrepen in de geneeskunde het voorschrijven van een medicijn betreft, maken geneesmiddelen nog geen 10 procent uit van de totale zorguitgaven in Nederland.

In Nederland wordt veel klinisch geneesmiddelenonderzoek gedaan. In 2009 vonden in Nederland 622 studies met geneesmiddelen plaats waarvan 351 (56 procent) geïnitieerd door de farmaceutische industrie (CCMO jaarverslag 2009). Wel duurt het relatief lang voordat een studie wordt goedgekeurd, namelijk gemiddeld 165 dagen.

HOE VINDEN KLINISCHE GENEESMIDDELENSTUDIES PLAATS?

Om een nieuw geneesmiddel ter beschikking van artsen en patiënten te stellen zijn grootschalige studies nodig. Traditioneel wordt het klinische onderzoek verdeeld in drie fasen. Tijdens fase I wordt het medicijn aan gezonde vrijwilligers toegediend. In fase II kijken we vooral naar werkzaamheid en juiste dosis in een beperkte groep patiënten en in fase III-onderzoek worden relatief grote groepen patiënten behandeld. Na goedkeuring door registratieautoriteiten volgt vaak nog fase IV-onderzoek met als belangrijkste doelstelling het vaststellen van eventuele zeldzame bijwerkingen dan wel het vergaren van meer informatie over de dagelijkse effectiviteit van het geneesmiddel.

Het klinische ontwikkelingsproces is notoir inefficiënt. Van elke 10 tot 12 stoffen die in de eerste fase komen bereikt slechts één de eindstreep. Ondanks een enorme verhoging van onderzoeks- en ontwikkelingsbudgetten kan deze afvalrace niet worden gestopt. Inmiddels vindt er een verandering van paradigma plaats om deze enorme verspilling te voorkomen. In plaats van fase I, II en III, spreekt men tegenwoordig liever van een exploratieve *proof of concept*-fase waarin zo goed mogelijk wordt vastgesteld of de stof werkt, gevolgd door een confirmatieve late fase. In relatief kleine groepen vrijwilligers of patiënten wordt speciaal gekeken naar biomarkers of surrogaateindpunten die een betrouwbare indruk geven over de echte klinische effectiviteit en veiligheid. Het begrip translationele geneeskunde is geïntroduceerd om het belang van wederzijdse interactie tussen het preklinische en vroegklinische onderzoek te benadrukken. Op deze wijze wordt getracht het risico op afvallen in de laatste, doorgaans meest kostbare fase zo veel mogelijk te verminderen. Deze laatste fase moet dan vooral worden gezien als een bevestiging van datgene wat al min of meer met een grote mate van waarschijnlijkheid was vastgesteld. Deze tweedeling in *learning* en *confirming* heeft geleid tot departementale aanpassingen in de meeste farmaceutische bedrijven maar er is nog geen bewijs dat het leidt tot een grotere kans op succes.

De gerandomiseerde klinische studie (*randomized clinical trial*, RCT) blijft de hoeksteen van het klinische onderzoek: de toekenning naar de nieuwe behandeling of een of meerdere vergelijkende (fop)middelen wordt bepaald door het lot. Idealiter vindt de studie dubbelblind plaats, dat wil zeggen dat zowel de onderzoeker als de patiënt niet weten welk middel gegeven wordt. Er bestaat algemene overeenstemming dat deze onderzoeksopzet de beste manier is om vast te stellen of een interventie werkt of niet.

WAT IS DE KWALITEIT VAN KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK?

De kwaliteit van onderzoek wordt bepaald door vele factoren. In de eerste plaats moet de vraagstelling relevant zijn en moet de methodologie die gebruikt is om de onderzoeksvraag te beantwoorden, adequaat zijn. De opzet van het onderzoek is daarom essentieel. De betrokkenheid van methodologen en statistici is belangrijk om vooraf zekerheid te hebben dat de uitkomst van de studie ook een antwoord geeft op de onderzoeksvraag.

In de tweede plaats moet er een robuust proces zijn dat garandeert dat de vergarde gegevens waar uiteindelijk de analyse op wordt gedaan, betrouwbaar in de database komen. Dit begint met het ontwerp van goed uitgekende formulieren, tegenwoordig steeds vaker elektronisch, waarop ondubbelzinnige gegevens worden ingevuld die betrekking hebben op de deelnemende patiënt. Om vast te stellen of deze gegevens kloppen zal er gecheckt moeten worden of de data ook in de oorspronkelijke patiëntendossiers terug te vinden zijn. Vervolgens zal er een verificatieproces moeten zijn dat er voor zorgt dat in de *data flow* van formulier naar finale database geen fouten worden gemaakt.

Het geneesmiddelenonderzoek is gebonden aan vele regels. De regelgeving wordt samengevat onder de noemer *good clinical practice* (GCP). GCP is een internationaal erkende, ethische en wetenschappelijk kwaliteitsstandaard voor de opzet, uitvoering, verslaggeving en rapportage van studies met mensen. Het volgen van deze standaard geeft publieke verzekering dat de rechten, veiligheid en welzijn van proefpersonen beschermd zijn conform de declaratie van Helsinki, en dat de data betrouwbaar zijn. GCP is in Europa verankerd in de zogenaamde *Clinical Trial Directive* uit 2001 die in Nederland is geïntegreerd in de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO). De farmaceutische industrie volgt vooral de zogenaamde *International Conference on Harmonisation* (ICH-)GCP regels. Registratieautoriteiten als de *Food and Drug Administration* (FDA, Verenigde Staten), de *European Medicines Agency* (EMA, Europa) en de *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA, Japan) accepteren studies die volgens deze richtlijnen worden gedaan.

Belangrijke principes van GCP zijn het volledig informeren van studiepersonen en onderzoekers over voordelen en risico's van de studie; het verkrijgen van *informed consent* van de patiënt; een wetenschappelijk verantwoord protocol; beoordeling hiervan door een ethische commissie; het adequaat documenteren van alle relevante informatie over de klinische studie; het waarborgen van betrouwbaarheid; het volgens *good manufacturing practice* (GMP) vervaardigen van studiemedicatie; en het hebben van een kwaliteitsstelsel betreffende 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. Dit is een enorme administratieve belasting waardoor het verrichten van klinisch onderzoek door kleine academisch georiënteerde organisaties vrijwel onmogelijk lijkt te worden zonder tussenkomst van een industriële sponsor.

Door deze uitgebreide documentatie is het mogelijk dat gezondheidsautoriteiten klinische studies inspecteren. Dit gebeurt voor vrijwel al het klinisch onderzoek dat gedaan wordt door farmaceutische bedrijven voor het verkrijgen van een registratie. Voor zover ik weet vinden dergelijke inspecties vrijwel niet plaats bij universiteiten die belangwekkende klinische studies verrichten en publiceren en die mogelijk grote invloed hebben op medisch handelen.

Het volgens GCP verrichten van klinisch onderzoek is dus een belangrijk kwaliteitskenmerk. Universiteiten hebben hier nog een belangrijke inhaalslag te maken omdat de industrie al met GCP werkte voor de wettelijke verplichtingen zoals vastgelegd in de *European Clinical Trial Directive* van toepassing werden.

In de discussie over de rol van de sponsor is het belangrijk onderscheid te maken tussen de RCT die volgens GCP worden uitgevoerd en observationeel, epidemiologisch onderzoek. Dit laatste type onderzoek wordt vaak uitgevoerd op basis van databases en is meestal niet-experimenteel. Er vindt geen gerandomiseerde interventie plaats en de kwaliteit van de gegevens is vaak aanzienlijk minder robuust dan bij een RCT. Het betreft hier meestal onderzoek naar op de markt beschikbare middelen. Het interpreteren van de data is moeilijker dan bij RCT's wegens het risico op bestaan van zogenaamde *confounders*, dat wil zeggen allerlei andere factoren dan de onderzochte, die een eventueel effect zouden kunnen verklaren.

In de derde plaats dient het nieuwe geneesmiddel van toegevoegde waarde te zijn ten opzichte van wat al beschikbaar is. Een middel dat ontwikkeld is conform de uitgebreide regelgeving hoeft nog geen aanwinst te zijn voor de gezondheidszorg. De industrie wordt veelvuldig bekritiseerd vanwege het ontbreken van echt innovatieve middelen en vanwege de eenzijdige aandacht voor zogenaamde *me-too's*, stoffen die een kleine chemische modificatie hebben ondergaan maar niet echt een wezenlijke verbetering vormen vergeleken met eerdere stoffen uit dezelfde klasse. Innovatie wordt gezien als *first-in-class* in plaats van *best-in-class*. De laatste categorie geneesmiddelen brengt immers ogenschijnlijk maar bescheiden verbeteringen met zich mee.

Daar valt toch wel het nodige tegen in te brengen. Wetenschappelijke doorbraken komen niet vaak voor en kunnen niet worden afgedwongen. Eerder al gaf ik aan dat een toename in onderzoeks- en ontwikkelingsbudget niet leidt tot een toename in goedkeuringen van nieuwe stoffen. Wetenschappelijke vooruitgang verloopt vrijwel altijd evolutionair en niet revolutionair. Deze incrementele innovatie of *sustaining innovation* kan wel degelijk grote waarde hebben voor patiënten. Niemand zal ontkennen dat beschikbaarheid van bijvoorbeeld insuline als tablet in plaats van injectie een enorme verbetering zal betekenen voor de kwaliteit van leven voor diabetici. Hoewel 'slechts' een farmaceutische modificatie, is de biologische activiteit van het geneesmiddel niet wezenlijk veranderd. Een chemische aanpassing van een stof die ertoe leidt dat een middel een keer in plaats van drie keer per dag moet worden toegediend kan een belangrijke verbetering zijn, zeker bij ouderen die vaak heel veel geneesmiddelen slikken. Dit

af te doen als een *me-too* is te makkelijk. In de behandeling van vruchtbaarheidsstoornissen wordt veelvuldig gebruik gemaakt van het follikel-stimulerend hormoon (FSH). Dit middel werd gewonnen uit urine van postmenopauzale vrouwen maar is sinds 1995 ook beschikbaar als recombinant hormoon, gemaakt in genetisch gemodificeerde zoogdiercellen. Het werkzame bestanddeel, FSH, is hetzelfde maar de productiemethode is enorm verbeterd. Ook hier is de aanduiding *me-too* een ontkenning van een werkelijke innovatie. Zo zijn er meer voorbeelden te geven. Veranderingen in farmaceutische formulering ter verbetering van het toedieningsgemak, of andere aanpassingen die leiden tot minder bijwerkingen, kortere ziekenhuisopnames enzovoort zijn wellicht niet zo spectaculair maar wel degelijk innovatief en derhalve belangrijk voor de samenleving.

Dat neemt niet weg dat *first-in-class*-stoffen steeds moeilijker te ontwikkelen zijn. Biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan ziekten zijn vaak multifactorieel. Daarnaast zijn mensen uiterst complexe wezens die verschillend kunnen reageren op hetzelfde geneesmiddel. Daar komt bij dat de toenemende terughoudendheid van overheden in hun goedkeuringsbeleid en hun neiging om incidentele problemen te vertalen in toenemende regelgeving, bedrijven niet stimuleren om risico's te nemen in hun onderzoek dat nodig is om dergelijke *first-in-class* stoffen te ontwikkelen. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat de genetische make-up van patiënten bepaalt of een medicijn al dan niet werkt of bepaalde bijwerkingen heeft. Dat alleen al rechtvaardigt het dat verschillende medicijnen uit dezelfde klasse beschikbaar zijn omdat verschillende patiënten verschillend kunnen reageren. Het is vooruitgang als artsen en patiënten kunnen kiezen uit een aantal middelen.

HOE WORDT DE UITKOMST VAN KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK GERAPORTEERD?

Ik schets u de werkelijkheid binnen de meeste bedrijven die als sponsor fungeren. Als een studie eenmaal is uitgevoerd, alle data geschoond zijn en de database met alle klinische gegevens gesloten wordt, begint er een spannende periode. De code die bepaalt wie welke therapie heeft gekregen, wordt gebroken en de analyse die al in het studieprotocol was gedefinieerd, wordt uitgevoerd. Bij dit proces zijn tientallen data analisten, statistici, programmeurs en artsen betrokken. De programmatuur staat al klaar want elke dag telt. Binnen een paar weken is in grote lijnen duidelijk of het nieuwe middel werkt of niet. Bijwerkingen worden samen met de *Drug Safety*-afdeling geanalyseerd. Een studierapport wordt samengesteld en uitgebreid becommentarieerd. Onderzoekers die meegedaan hebben met de studie worden bij elkaar gehaald in een meeting waarin de resultaten worden gepresenteerd. Er wordt gediscussieerd over de interpretatie. Eventuele aanvullende vragen worden geïnventariseerd en exploratieve extra analyses worden uitgevoerd. Het klinisch rapport wordt na finalisatie gedistribueerd naar de onderzoekers. Er worden afspraken gemaakt over publicatie, als dat al niet voor de studie gedaan is. Het manuscript wordt vaak geschreven door professionele *medical writers* en door de

interne en externe auteurs van commentaar voorzien. Het manuscript wordt opgestuurd naar een gezaghebbend medisch tijdschrift, en dan.....

Een aantal gezaghebbende tijdschriften zoals onder andere de *New England Journal of Medicine* (NEJM), *British Medical Journal* (BMJ), de *Lancet* en de *Journal of the American Medical Association* (JAMA) hebben zich verenigd in de *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE). De hoofdredacteurs van deze tijdschriften wilden een dam opwerpen tegen de selectieve publicatie van klinisch onderzoek, een verschijnsel dat Djulbegovic als een van de eersten goed heeft beschreven (2000). Bij het opstellen van een wetenschappelijke hypothese bij de aanvang van een studie zou je ervan uit moeten gaan dat de kans dat de hypothese verworpen wordt net zo groot is als de bevestiging ervan. Er is 50 procent kans dat het geneesmiddel beter is dan de vergelijkende stof of placebo. Als alle studies die de werkzaamheid van een specifiek geneesmiddel hebben onderzocht zouden zijn gepubliceerd, zou je dus verwachten dat er net zo vaak negatieve studies waar het middel niet beter uitkomt, worden gerapporteerd als positieve studies. Dit zogenaamde onzekerheidsprincipe testte Djulbegovic uit op alle gepubliceerde klinische studies tussen 1996 en 1998 (n=136) bij patiënten met multipel myeloom. Het bleek dat studies met een commerciële sponsor vaker positieve uitkomsten rapporteerden (74 procent) dan niet-commerciële studies met dezelfde medicijnen (47 procent). Deze vertekening (*bias*), zo wordt gesuggereerd, zou maar al te goed te maken kunnen hebben met de neiging van commerciële bedrijven hun onwelgevallige resultaten niet bekend te maken.

Het moge duidelijk zijn dat de praktijk van selectieve publicatie ten strengste veroordeeld dient te worden omdat het leidt tot een vertekend beeld van de echte waarde van een geneesmiddel. Dit kan op zijn beurt leiden tot suboptimale therapeutische beslissingen door artsen. Teneinde dit verschijnsel te voorkomen heeft de ICMJE in 2005 verordonneerd dat alleen klinische studies die bij aanvang in een publiek toegankelijke trialdatabase zijn geregistreerd in aanmerking komen voor publicatie (De Angelis, 2005). Daarnaast moeten een aantal basale kenmerken van de studie openbaar komen in die database zodat duidelijk is waar de trial over gaat. Zo kunnen eventuele geïnteresseerde patiënten er achter komen waar voor hen belangrijke studies plaatsvinden en kunnen ze zich aanmelden voor deelname. Voor instanties die studies financieren is het handig omdat ze kunnen checken of studies al gedaan worden zodat ze daar niet nogmaals geld in hoeven te investeren en zo onnodige duplicatie voorkomen. En daarnaast is het mogelijk om te checken of een geregistreerde studie ooit gepubliceerd wordt zodat in systematische overzichtsverhalen met alle gepubliceerde studies naar de werkzaamheid en veiligheid van medicijnen een echt compleet beeld geschetst kan worden. Er bestaan een aantal trialregisters waarvan *clinicaltrials.gov* van het *National Institute of Health* (NIH) in de Verenigde Staten de grootste en bekendste is. De ICMJE gestelde deadline van september 2005 waarbinnen alle lopende studies moesten worden geregistreerd om in aanmerking te komen voor publicatie, heeft geleid tot een enorme inhaalslag van met

name academisch geïnitieerd onderzoek (Zarin, 2005). In oktober 2010 stonden er een kleine 100.000 studies op clinicaltrials.gov in 174 landen met 50 miljoen hits per maand en 65000 dagelijkse bezoekers.

De wereldwijde innovatieve farmaceutische industrie heeft in gezamenlijke verklaringen in 2005 en 2010 aangegeven publicatiebias te veroordelen en zich gecommitteerd alle studies te registreren en daarnaast ook de resultaten, ongeacht de uitkomst, bekend te maken in publieke databases en medische tijdschriften zodra het nieuwe geneesmiddel op de markt is gekomen. Aanvankelijk ging het vooral om gerandomiseerde klinische trials die een hypothese testten, maar inmiddels worden vrijwel alle studies met patiënten geregistreerd. Bedrijven sribbelden aanvankelijk wel tegen wegens zorgen over het mogelijk weggeven van competitief gevoelige informatie inclusief *intellectual property*. Inmiddels is er in Amerika wetgeving die alle sponsors, dus ook universiteiten en overheidsinstellingen verplicht te registreren op clinicaltrials.gov. De website wordt inmiddels uitgebreid om ook resultaten van studies te kunnen omvatten. De tijdschriften die verenigd zijn in de ICMJE hebben ook duidelijke criteria geformuleerd voor auteurschap van publicaties. Ook eisen zij volledige transparantie met betrekking tot mogelijke belangenconflicten en bronnen van financiering.

Er komt dus zo langzamerhand heel wat bij kijken om de resultaten van een industriegesponsorde studie gepubliceerd te krijgen. Als de trial niet voor aanvang geregistreerd was, komt het niet in een toptijdschrift te staan. In de JAMA komt het manuscript zelfs alleen als een onafhankelijke statisticus de hele analyse nog eens dunnetjes over heeft gedaan en de uitkomsten bevestigt. In een begeleidende brief zullen alle auteurs met hun handtekening moeten aangeven dat ze het eens zijn met de tekst en de analyses. Ze zullen ook volledige opening van zaken moeten geven over financiële ondersteuning van de studie en belangenconflicten. Vaak wil de redactie van het tijdschrift het volledige originele protocol zien zodat ze kunnen checken of de gerapporteerde resultaten wel volgens het oorspronkelijke analyseplan zijn verkregen. En als alles dan is afgevinkt dan nog willen veel tijdschriften er niet aan beginnen omdat een studie van de industrie toch wel verdacht is. Vaak worden er meer *peer reviewers* gerekruteerd dan gebruikelijk voor niet-industriestudies.

De verplichting tot registratie van studies en openbaarmaking van de resultaten ervan moet gezien worden als een goede ontwikkeling. Ook het eisen van volledige transparantie over de rol van de auteurs en de sponsor in het kader van eventuele belangenconflicten heeft zonder meer een positief effect gehad. Er is geen twijfel over dat menig farmaceutisch bedrijf zich in het verleden schuldig heeft gemaakt aan selectief publiceren en dat is in feite nu vrijwel onmogelijk geworden.

Toch zou ik wel een aantal kanttekeningen willen maken omdat naar mijn gevoel de discussie over deze onderwerpen buiten proporties is en soms eenzijdig de industrie als de grote schuldige aanwijst.

Ten eerste is het de vraag of het onzekerheidsprincipe (50 procent kans op een

positieve uitkomst) wel klopt. Beschikbare geneesmiddelen zijn op de markt omdat er bewezen effectiviteit en veiligheid is zoals aangetoond in preregistratietrials. Zeker in fase III zal het aantal positieve studies groter zijn dan negatieve studies omdat de geneesmiddelen zichzelf als het ware al uitgeselecteerd hebben en afgevallen zijn in vroegere stadia van ontwikkeling. Het is te verwachten dat door de toegenomen druk om alleen pas bij grote zekerheid op succes naar fase III te gaan, het aantal positieve studies in dat stadium zal toenemen.

Ten tweede vraag ik mij sterk af of de studies die aantonen dat door de industrie gesponsorde trials vaker positief zijn dan onafhankelijke trials en daarmee suggereren dat er dus wel iets mis moet zijn met de integriteit van de farmaceutische industrie, zelf niet een systematisch vertekend beeld geven. Ik wil dat illustreren aan de hand van een zeer recent en tamelijk willekeurig voorbeeld zoals gepubliceerd door Bourgeois et al. in de *Annals of Internal Medicine* (2010). Van vijf klassen van medicijnen werden alle 546 studies geïdentificeerd tussen 2000 en 2006 die geregistreerd waren op clinicaltrials.gov. Primaire doelstelling was vast te stellen of er een verband bestond tussen de bron van financiering en de publicatie van positieve uitkomsten. Het bleek dat 63 procent van de trials door de industrie werd gesponsord en de rest door overheids- of academische instellingen. Van de industrie gesponsorde trials werden positieve uitkomsten gerapporteerd in ruim 85 procent van de gevallen, aanzienlijk meer dan de onafhankelijke studies (tussen de 50 en 72 procent).

Bij nadere beschouwing blijkt echter dat beide type studies nauwelijks met elkaar te vergelijken zijn: industrie gesponsorde studies bleken significant vaker fase III- of IV-studies te zijn, een vergelijkende groep met een actieve stof te hebben in plaats van placebo, meerdere centra te omvatten en (dus) aanzienlijk meer patiënten te includeren. Vooral dat laatste element is veelbetekend. Uiteindelijk omvatten de industriestudies gemiddeld 191 patiënten, vergeleken met 23 tot 64 patiënten bij niet-commerciële sponsors.

Teneinde met voldoende zekerheid een uitspraak te kunnen doen of een verschil in uitkomst tussen behandelingen die in een trial gevonden wordt in werkelijkheid ook bestaat, dienen de studiepopulaties voldoende omvang te hebben. Hoe kleiner de studie des te groter de kans dat er geen verschil tussen de experimentele behandelingen gevonden wordt, dat is een bekend statistisch gegeven. Het is dus niet verwonderlijk dat er meer positieve resultaten te melden zijn met industrie gesponsorde trials: deze studies zijn simpelweg ‘gepowered’ om een verschil te vinden in tegenstelling tot de kleinere academische studies. Dit heeft niets te maken met publicatiebias maar veeleer met het feit dat de trials van de industrie methodologisch beter zijn opgezet.

De studie van Bourgeois et al. vergelijkt dus appels met peren. Maar inmiddels heeft de publicatie alweer de pers gehaald met als boodschap: wie betaalt, bepaalt. Deze studie staat niet op zichzelf en vele vergelijkbare voorbeelden zijn te geven. Overigens is ook bij universiteiten het besef doorgedrongen dat de toekomst van academisch-

geïnitieerd onderzoek in grote mate afhangt van haar vermogen om samenwerkingsverbanden aan te gaan met andere centra om zodoende het aantal geïnccludeerde patiënten, en daarmee de power van de studie, te vergroten (European Science Foundation, 2009).

Ten derde, ook het academische onderzoek en medische tijdschriften zijn niet vrij van belangenconflicten. Tussen universiteiten kan grote rivaliteit bestaan en het publicatiebeleid wordt maar al te vaak bepaald door carrièreperspectieven van academici (*publish or perish*) en niet altijd door wetenschappelijke honger naar de waarheid. Hypothesevorming die getoetst gaat worden in klinische studies wordt in eerste instantie vaak bepaald door een sterke overtuiging van de wetenschapper over de uitkomst. Die heeft er dus belang bij dat het onderzoek zijn mening bevestigt. Medische tijdschriften publiceren liever positieve studies dan studies die laten zien dat er geen verschil is tussen een nieuwe en bestaande behandeling. Positieve studies worden vaker geciteerd en daarmee stijgt de zogenaamde *impact factor* van het tijdschrift. Dat vinden redacties natuurlijk prettig omdat daarmee het prestige van het tijdschrift omhoog gaat en uitgevers zijn blij omdat de oplagen stijgen (Lundh, 2010). Tijdschriften hebben er dus belang bij negatieve studies af te wijzen die daardoor moeilijker te publiceren zijn. Ook dit fenomeen draagt bij tot publicatiebias. De redactie van de *Archives of Internal Medicine* constateerde dat 83 procent van de naar *peer reviewers* opgestuurde positieve manuscripten uiteindelijk werd gepubliceerd tegenover 5,3 procent van alle negatieve studies die ter publicatie waren aangeboden. Slechts 3 ‘negatieve’ manuscripten werden überhaupt aangeboden aan *peer reviewers*, de overige werden al bij voorbaat afgewezen, waardoor de suggestie wordt gewekt dat redacties bij voorbaat al niet geïnteresseerd zijn in negatieve studies (Sridharan, 2009). De medische tijdschriften staan voorop in hun veroordelingen van een vermeend gebrek aan transparantie bij de industrie maar zouden ook de hand in eigen boezem kunnen steken door volledig opening van zaken te geven over de relatie tussen de uitkomst van aan hen opgestuurde manuscripten en de kans op publicatie.

Ten vierde wordt onevenredig veel nadruk gelegd op *financiële* banden als ultieme vorm van belangenconflict. De ICMJE heeft een formulier ontworpen waarop auteurs hun belangenconflicten kunnen aangeven. Aanvankelijk moest zelfs bezit van aandelen door echtgenoot of minderjarige kinderen worden gemeld. In een recentere versie is dit weer weggelaten maar het illustreert wel de fixatie op geldelijke relaties. Inmiddels zijn er in Amerika al vele bedrijven die in het kader van transparantie op hun websites bekendmaken wie hun adviseurs zijn inclusief honorarium. Het zal dus een kwestie van tijd zijn voordat redacties van medische tijdschriften de declaratieformulieren van auteurs van manuscripten zullen gaan checken. Dit alles is natuurlijk prima, ware het niet dat hiermee sterk de indruk gewekt wordt dat een financiële relatie met een bedrijf een studie compromitteert. Al te vaak merk ik in discussies met academische collega’s dat publicaties van industriegeponsorde studies niet serieus worden genomen simpelweg omdat ze gefinancierd zijn door het bedrijf. Daarbij is men vaak erg selectief: Als

de uitkomst volgens verwachting is, dan is het een goede trial, maar als de resultaten afwijken dan komt dat door de dubieuze financiering.

Een recent voorbeeld waarin vele elementen van financiële belangenverstrengeling uitgebreid bediscussieerd werden, betreft de zogenaamde JUPITER-studie. Deze trial werd gesponsord door Astra-Zeneca en omvatte maar liefst bijna 18.000 patiënten uit 1315 ziekenhuizen in 26 landen (Ridker, 2008). Het door dit bedrijf op de markt gebrachte rosuvastatine werd vergeleken met een placebo in patiënten die een verhoogd zogenaamd C-reactief proteïne in hun bloed hadden en een normaal cholesterolgehalte. Meestal worden dit soort statines alleen voorgeschreven aan patiënten met een verhoogd vetgehalte in hun bloed om bijvoorbeeld hartinfarcten te voorkomen. De studie werd voortijdig gestopt omdat het risico op hart- en vaatziekten met 44 procent afnam. Dit lijkt dus een prachtige doorbraak waarbij ernstige ziektes mogelijk kunnen worden voorkomen. Maar natuurlijk moeten de resultaten geïnterpreteerd worden in een academische discussie. Zo werd de studie ook uitgebreid besproken in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Koopmans, 2009) en tevens voorzien van een redactioneel commentaar (de Leeuw, 2009). Daar ging de discussie grotendeels over de belangenconflicten: (1) Een van de auteurs van de trial is patenthouder van de test op C-reactieve proteïne, (2) er waren maar liefst 47 regels nodig om alle relaties van de auteurs met bedrijven op te sommen, (3) het resultaat past te veel in het straatje van de fabrikant. De hoofdredacteur van het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* gaf aan dat bij dit soort studies de hoofdonderzoekers eigenlijk altijd onafhankelijk zouden moeten zijn. Met andere woorden, de resultaten kunnen eigenlijk niet vertrouwd worden. Daartegenover staan de kwaliteitswaarborgen zoals omschreven in de methode-sectie van de oorspronkelijke publicatie in de *New England Journal of Medicine*: weliswaar werden de data verzameld door de sponsor en was zij ook verantwoordelijk voor het lokale overzicht, maar het bedrijf speelde geen rol in de analyses en het schrijven van het manuscript. De analyses werden verricht door niet van de industrie afkomstige statistici. Bovendien kreeg het bedrijf pas inzicht in de finale data nadat de publicatie was opgestuurd naar het tijdschrift. Blijkbaar zag de sponsor de bui al hangen en heeft zij voor dit ook voor de industrie vrij uitzonderlijke proces gekozen. Er was ook nog een onafhankelijke *Data Safety Monitoring Board* die de voortgang van de studie in de gaten hield.

Het lijkt mij dat de discussie over financiële belangenconflicten uit de hand is gelopen. Dit soort studies is per definitie erg groot en kan alleen gefinancierd worden door de industrie. Als alle waarborgen voor kwaliteit en onafhankelijkheid in acht zijn genomen zoals het geval is bij de JUPITER-studie dan zou de discussie toch echt over de inhoud moeten gaan. Inmiddels heeft de FDA in de Verenigde Staten gelukkig de bijsluitertekst van rosuvastatine uitgebreid met de indicatie verhoogd C-reactief proteïne en een risicofactor op hart- en vaatziekten als gevolg van de JUPITER-studie. Inderdaad, erg fijn voor het bedrijf dat daarmee in ieder geval de kosten van de megatrial kan

terugverdienen, maar vooral goed voor deze specifieke patiëntengroep die nu effectieve preventie van hart- en vaatziekten aangeboden kan krijgen.

Zijn onafhankelijke studies dan per definitie beter? Dit kan toch in alle ernst niet volgehouden worden nadat de resultaten van bijvoorbeeld de probioticastudie bekend werden gemaakt, een onafhankelijke studie gecoördineerd vanuit een academisch ziekenhuis. De significant verhoogde sterfte in de experimentele groep leidde tot publieke discussies over de kwaliteit van de statistische interimanalyse (Meesters, 2008) en het volgens GCP verrichten van de studie. Ook de Inspectie van de Gezondheidszorg was in haar rapport zeer kritisch en constateerde dat de opzet, toetsing en uitvoering van de probioticastudie op belangrijke punten tekort was geschoten. Vooral de sponsor (of opdrachtgever, verrichter), in dit geval dus een academische instelling, had niet voldaan aan alle wettelijke verantwoordelijkheden (IGZ, 2009). Aangezien de overheid relaties van universiteiten met het bedrijfsleven stimuleert, zijn er steeds meer klinische onderzoekers die wel eens werk voor de industrie doen. Onafhankelijke researchers worden zeldzaam. Zo langzamerhand geldt eigenlijk de uitspraak: *no conflict, no interest!* Omdat de beste experts al lang door de industrie gestrikt zijn als adviseurs, wordt in toenemende mate de term 'onafhankelijk' equivalent met 'minder kennis van zaken'. Onafhankelijkheid, in de zin van afwezigheid van een *financiële* relatie met een farmaceutisch bedrijf, is dus geen goed kwaliteitscriterium. Ik zou ervoor willen pleiten dat geneesmiddelenstudies *inhoudelijk* worden beoordeeld. Het is veel zinvoller om studies te kwalificeren als goed of slecht, gedefinieerd op puur kwalitatieve methodologische kenmerken dan uitsluitend naar de financieringsbron te kijken.

FARMACEUTISCHE GENEESKUNDE

Dames en heren, hoe nu verder ? Ik heb in het voorgaande geprobeerd aan te geven dat het beeld van de farmaceutische industrie eenzijdig is en dat de feiten vaak niet goed bekend zijn. In 1999 gebruikte ik de term *scientific business* om de klinische ontwikkeling van recombinant FSH door Organon te omschrijven (Out, 1999). In 2007 betoogde ik samen met collega Broekmans in *Medisch Contact* dat de kritiek op geneesmiddelenonderzoek vaak ongegrond is en ook hier kwam de term 'wetenschappelijke business' terug in de titel (Out, 2007). In dat artikel suggereerden we een bijzondere leerstoel in te stellen om door middel van onderwijs en onderzoek de betekenis van het bedrijfsleven voor innovatie van geneesmiddelen helder te krijgen. Ik ben dan ook bijzonder blij dat de bijzondere leeropdracht Farmaceutische geneeskunde er nu gekomen is. Farmaceutische geneeskunde kan worden gezien als het geheel aan medische activiteiten dat betrekking heeft op de ontdekking, ontwikkeling, evaluatie, registratie, bijwerkingen-surveillance en marketing van geneesmiddelen. Deze activiteiten worden vrijwel uitsluitend verricht door de innovatieve farmaceutische industrie aangezien de enorme kosten niet kunnen worden opgebracht door *not-for-profit*-organisaties. Het uitvoeren van klinische studies om de veiligheid en effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen aan

te tonen is inmiddels geworden tot een zeer gespecialiseerde activiteit die specifieke kennis vereist in de regelgeving en procedures, datamanagement, biostatistiek, methodologie, farmacovigilantie, projectmanagement en rapportage en publicatie van resultaten van de studies, naast, uiteraard, specifieke medische kennis. Medewerkers in een farmaceutisch bedrijf die dergelijke kennis hebben en uitvoeren, verrichten een in wezen academische activiteit. Dit alles vindt wel plaats in een commerciële setting. De term ‘wetenschappelijke business’ is een dus toepasselijke omschrijving. Het salaris van deze wetenschappers wordt betaald dankzij de inkomsten van de medicijnen die zij vaak meer dan tien jaar daarvoor hebben onderzocht. Het kan niet anders. Farmaceutische geneeskunde als academische discipline kan helpen om de feiten over klinisch geneesmiddelenonderzoek transparanter te maken door middel van onderwijs aan studenten geneeskunde, farmacie of biomedische wetenschappen. In Nederland bestaat reeds gedurende bijna veertig jaar de Nederlandse Vereniging voor Farmaceutische Geneeskunde waarin vertegenwoordigers van diverse disciplines werkzaam bij farmaceutische industrie, contractresearchorganisaties, overheid en universiteit verenigd zijn. In totaal telt de vereniging nu meer dan 550 leden en zij bloeit als nooit tevoren! In een toenemend aantal landen is farmaceutische geneeskunde een erkend medisch specialisme (zie bijvoorbeeld <http://www.fpm.org.uk>). Op de Brighton and Sussex Medical School in het Verenigd Koninkrijk bestaat al een medisch curriculum waar in een academisch-industriële samenwerking met Pfizer onderwijs gegeven wordt in de farmaceutische geneeskunde (Hahn, 2009).

Daarnaast is onderzoek nodig naar de rol van de sponsor, maar dan niet alleen van de industrie, maar ook van overheid en universiteit. Kwalitatief goede vergelijkingen hiertussen waarbij alle factoren worden meegenomen zijn relatief spaarzaam in de literatuur. De meeste artikelen richten zich op de farmaceutische industrie en dit heeft zonder meer blootgelegd dat de combinatie van commercieel belang en wetenschappelijke rapportage soms geleid heeft tot selectieve publicatie. De vraag is echter of dit fenomeen minder vaak voorkomt wanneer de overheid of de universiteit optreden als sponsor. Daarnaast analyseren deze artikelen meestal klinische studies die voor 2005 zijn verricht, toen registratie op trial databases nog niet echt op de agenda stond. De toenemende transparantie zoals die door de ICMJE, ethische commissies, en gezondheidsautoriteiten geëist wordt, levert unieke mogelijkheden op om bovenstaande kwesties wetenschappelijk te onderzoeken. Er zullen weinig klinische onderzoekers meer zijn die niet ergens op een database hun trial registreren. Door middel van systematische bibliometrische studies, database onderzoek in publiek toegankelijke trial registers, en andere informatie afkomstig van overheid, universiteit en farmaceutische industrie wil ik duidelijk krijgen hoe het staat met de kwaliteit van klinisch onderzoek in relatie tot de bron van financiering.

De leeropdracht draagt de naam van Dr Saal van Zwanenberg. Van Zwanenberg (1889-1974) was de oprichter van Organon, het voormalige farmaceutische bedrijf in

Oss dat in 2007 werd overgenomen door het Amerikaanse Schering-Plough en in 2009 door het Amerikaanse Merck. Hij was de directeur van een slachterij en zocht naar mogelijkheden om de toentertijd als afval beschouwde klieren van slachtdieren productief te maken. Samen met de endocrinoloog Ernst Laqueur werd een vennootschap opgericht in 1923 om op wetenschappelijke grondslag geneesmiddelen uit dierlijke klieren te fabriceren. In eerste instantie ging het vooral om insuline maar later werd Organon vooral bekend als producent van geslachtshormonen, leidend tot de eerste anticonceptiepil in Nederland en de extractie van gonadotropines uit urine van zwangere en postmenopauzale vrouwen ('Moeders voor Moeders'). Organons kennis op het gebied van de reproductieve endocrinologie maakte het tot een belangrijke wereldspeler op het gebied van *women's health*. Doel van de Dr Saal van Zwanenbergstichting is wetenschappelijk onderzoek te bevorderen dat gericht is op de vervaardiging van nieuwe geneesmiddelen, of dat daaraan direct of indirect bijdraagt.

DANKWOORD

Aan het einde van deze rede wil ik graag mijn dank uitspreken aan velen die het mogelijk hebben gemaakt dat ik hier nu sta.

In de eerste plaats ben ik het college van bestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen en de raad van bestuur van het UMC St Radboud zeer erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen.

Professor Paul Smits ben ik dankbaar voor het onderdak dat hij wil bieden in de vakgroep Farmacologie & toxicologie en het Nijmegen Centre for Evidence-Based Practice. Ik zie uit naar onze samenwerking en heb er alle vertrouwen in dat die vruchtbaar zal zijn.

Dr Willem de Laat, secretaris van de Dr Saal van Zwanenbergstichting, beste Willem, bedankt voor je inspanning om de leerstoel in Nederland gevestigd te krijgen. Het was niet altijd eenvoudig, maar mede dankzij jouw inzet is het er toch van gekomen.

Mijn wetenschappelijke vorming is door een aantal mensen sterk beïnvloed. Ik wil met name noemen dr Ron Derksen van het UMC Utrecht, mijn promotor en degene die me op het belang van gerandomiseerd klinisch onderzoek heeft gewezen. Daarnaast dr Herjan Coelingh Bennink, een van de eerdere bezetters van de Saal van Zwanenbergleerstoel, wiens gedrevenheid en strategisch inzicht in de mogelijkheden van geneesmiddelenontwikkeling altijd een enorme inspiratiebron vormden.

Henk en Dicky Vijver, bedankt voor jullie input in deze rede. Het was verrassend om feedback te krijgen vanuit een theologisch perspectief!

Mijn vader, Pa, wat fantastisch dat u dit op uw 91^e mag meemaken!

Tenslotte, lieve Jetty, heel vaak was en ben je mijn eigen sponsor. Een belangenconflict is er tussen ons gelukkig nooit geweest. Zonder jouw continue steun en activiteiten achter de schermen nu al meer dan twintig jaar, was het nooit gelukt. Ik ben je

daar heel dankbaar voor. Mischa en David, jullie aanwezigheid relativeert alles wat er gezegd kan worden.

Als allerlaatste wil ik u als publiek bedanken. U bent toch blijven zitten gedurende deze rede ondanks mijn oproep aan het begin de zaal te verlaten, waarvoor mijn dank. Ik neem dus maar aan dat u de farmaceutische geneeskunde en de leeropdracht met aandacht volgt. Ik wil graag een ander geluid laten horen over de industrie maar wel een academisch gefundeerd geluid. Farma en toga zullen samen gaan tijdens mijn aanstelling. Een politieke partij (SP) karakteriseerde dit als een ‘ongemakkelijke liefde’ (Kant, 2001) en Adam Cohen omschreef het als een huwelijk, maar dan wel een op huwelijkse voorwaarden (Cohen, 2001). Ik hou het op een LAT-relatie, maar wel eentje die wellicht gaat leiden tot samenwonen of huwelijk omdat gezamenlijke kinderen, geneesmiddelen, noodzakelijk zijn. Als we als samenleving graag nieuwe medicijnen beschikbaar willen maken voor patiënten die daarmee hoop krijgen op verbetering van kwaliteit van leven of genezing van hun ziekte, dan hebben universiteit en bedrijfsleven elkaar nodig in de geest van het entrepreneurschap van Saal van Zwanenberg. Dat is in het belang van de arts, die daarmee hoop kan geven en in het belang van het bedrijf die kennis en financiering heeft voor geneesmiddeleninnovatie. Maar het is vooral in het belang van de patiënt, laten we niet vergeten dat het daar uiteindelijk om gaat.

Ik heb gezegd.

REFERENTIES

- Bourgeois FT, Murthy S, Mandl K. Outcome reporting among drug trials registered in clinicaltrials.gov. *Ann Intern Med* 2010; 153: 158-166.
- CCMO, jaarverslag 2009, www.ccmo-online.nl
- Cohen AF. Medisch-wetenschappelijk onderzoek en de farmaceutische industrie. Ongemakkelijke minnaars of huwelijksvoorwaarden? *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 1438-1442.
- De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Is this clinical trial fully registered? – A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2005; 352: 2436-8.
- DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski H. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 2003; 22: 151-185.
- Djulbegovic B, Lacey M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR, et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000; 356: 635-638.
- European Science Foundation. Forward Look. Investigator-driven Clinical Trials, 2009, www.esf.org
- Hahn J, Hargreaves R, Hinde A, Huggins JP, Cohen J, Gillen D. An academia-industry partnership in health care. *Lancet* 2009; 373: 1504-5.
- ICH Guidelines for Good Clinical Practice, <http://www.ich.org>
- IGZ, CCMO, Voedsel en Warenautoriteit. Onderzoek naar de PROPATRIA-studie. Lessen voor het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in Nederland. Den Haag/Utrecht, december 2009.
- Kant A, Palm I, Raak R van. *Medisch wetenschappelijk onderzoek en de farmaceutische industrie. Ongemakkelijke minnaars. Pleidooi voor een scheiding van tafel en bed.* 's-Gravenhage: Socialistische Partij; 2001.
- Koopmans RP. De JUPITER-studie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153:A168
- Leeuw de PW. JUPITER. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153: B243
- Lundh A, Barbateskovic M, Hrobjartsson A, et al. Conflicts of interest at medical journals: The influence of industry-supported randomised trials on journal impact factors and revenue – cohort study. *PLoS Medicine* 2010; 7: e1000354
- Meesters en Ter Steeg. Er was wel reden studie met probiotica af te breken. *Trouw*, 29 januari 2008.
- Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature Reviews Drug Discovery* 2009; 8: 959-69.
- Out HJ, Broekmans AW. Wetenschappelijke business. Kritiek op geneesmiddelenonderzoek is ongegrond. *Medisch Contact* 2007; 62: 1024-7.
- Out HJ, Coelingh Bennink HJT, De Laat WNGM. What are the clinical benefits of recombinant gonadotrophins? The development of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon®): A scientific business. *Hum Reprod* 1999; 14: 2189-2190.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. JUPITER Study Group. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
- Sridharan L, Greenland P. Editorial policies and publication bias. The importance of negative studies. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1022-3.
- Tsiachristas A, Notenboom A, Goudriaan R, Groot W. Medical Innovations and Labor Savings in Health Care, 2009, Maastricht University, www.ape.nl
- Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial registration at clinicaltrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med* 2005; 353: 2779-87.