

# Wie betaalt, bepaalt?

## Onderzoeksfinanciering en het ontwikkelen van medische kennis

Hanneke van de Klippe, André Knottnerus

### Invoeden op de onderzoeksagenda

In het signalement verkent de Beraadsgroep Gezondheidsethiek en –recht van de Gezondheidsraad de invloed van de financier, met name de industrie, op het ontwikkelen van medische kennis, en de ethische vragen die daardoor worden opgeroepen. Het gaat vooral om de vraag op welke gebieden behoefte bestaat aan kennis, en om het ontwikkelen van die kennis door wetenschappelijk onderzoek.

Hoofdthema van het signalement is de invloed van de industriële financier, hierna te noemen de sponsor, op de kennisontwikkeling door onderzoek. Ook andere dan industriële sponsors, bijvoorbeeld de overheid en charitatieve fondsen, financieren onderzoek en oefenen daardoor invloed uit op de onderzoeksagenda. Bij de besluitvorming door de overheid over agendering en prioritering van onderzoek (welk publiek belang moet prioriteit krijgen?) kunnen ook deelbelangen en compromissen een rol spelen. Het feit dat er voor sommige ziekten charitatieve fondsen bestaan en voor andere niet, kan zorgen voor scheefgroei in de kennisontwikkeling. Dergelijke thema's verdienen eveneens aandacht, maar worden in het signalement slechts beperkt besproken.

### Case studies Gezondheidsraad

Het proces van kennisontwikkeling begint met agendering en prioritering. Dit proces is niet neutraal maar normatief van aard. Bedrijven willen begrijpelijkerwijs vooral investeren in kennisgebieden waarvan zij verwachten dat er binnen afzienbare tijd geld mee te verdienen valt. Bij de samenstelling van de industriële onderzoeksagenda speelt de maatschappelijke behoefte aan ken-

Geneeskundig onderzoek naar voorzieningen die commercieel niet aantrekkelijk zijn, dreigt achter te blijven bij onderzoek waarmee wel geld valt te verdienen. Dit blijkt uit *case studies* die de Gezondheidsraad beschrijft in een ethisch signalement,<sup>1</sup> waarin wordt uitgelegd welke mechanismen verantwoordelijk zijn voor de dreigende scheefgroei van de medische kennis en wat daartegen te doen is. Onderstaand artikel geeft de hoofdlijnen van het signalement weer voor zover deze van belang zijn voor de huisarts.

Mr.dr. C.J. van de Klippe, lid wetenschappelijke staf van de Gezondheidsraad, Postbus 16052, 2500 BB Den Haag. Prof.dr. J.A. Knottnerus, voorheen voorzitter van de Gezondheidsraad, nu voorzitter van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid.  
Correspondentie: h.vd.klippe@gr.nl

nis een rol waar deze samenvalt met commerciële haalbaarheid. Commerciële haalbaarheid en maatschappelijk belang kunnen goed samengaan, maar de biomedische kennis zou scheefgroeien als kennisontwikkeling te zeer afhankelijk was van de industriële onderzoeksagenda. Dat kan negatieve consequenties hebben voor de kwaliteit van preventie en zorg.

De Gezondheidsraad deed vier *case studies* om te onderzoeken in hoeverre er sprake is van eenzijdige kennisontwikkeling, namelijk bij geneesmiddelen-, diagnostica-, voedings- en *public health* onderzoek. Hier vermelden we alleen de belangrijkste resultaten van de *case studies* naar geneesmiddelen- en diagnosticaonderzoek. Deze liggen het meest op het terrein van de huisartsgeneeskunde.

### Het geneesmiddelenonderzoek

De farmaceutische industrie agendeert vooral onderzoek wanneer dit voor de registratie van een geneesmiddel is vereist. Als we hiervan geheel afhankelijk zouden zijn, bleef veel kennis ontbreken die nodig is voor de rationele besluitvorming over patiënten en behandelingen. Belangrijke lacunes in onze kennis zijn:

- de ontwikkeling van medicatie voor zeldzame aandoeningen;
- de waarde van nieuwe middelen in de dagelijkse praktijk;
- de werkzaamheid van medicatie bij specifieke groepen patiënten;
- de effecten van geneesmiddelen op langere termijn;
- ernstige, zeldzame bijwerkingen;
- een verantwoorde afbouw van medicatie;
- een vergelijking van geneesmiddelen onderling en met andere interventies.

### Onderzoek naar diagnostica

Onderzoek naar diagnostica heeft een achterstand ten opzichte van therapieonderzoek: er is wel aandacht voor veiligheid, maar nauwelijks voor validiteit, effectiviteit en klinisch nut. De methodologie van dit onderzoek is complexer dan bij therapieonderzoek en de meeste aandacht gaat uit naar innovatieve technieken. Er zijn veel minder middelen beschikbaar voor onderzoek naar de validiteit en doelmatigheid van bestaande diagnostiek, zoals anamnese en lichamelijk onderzoek. De Europese regels voor het in de handel brengen van diagnostica zijn minder streng dan bij geneesmiddelen. Mogelijk zijn mede daardoor de financiële middelen voor onderzoek van diagnostica en de klinische effecten daarvan relatief beperkt. Om de leemten in de kennis over geneesmiddelen en diagnostica op te vullen zijn initiatieven gestart, zoals de *priority projects* van de WHO en diverse ZonMw-programma's. Aan sommige initiatieven draagt ook de industrie bij.

## Scheefgroei van de onderzoeksagenda

Kennisgebieden waarop weinig of geen winst valt te verwachten, blijven dus achter bij economisch aantrekkelijker terreinen, ongeacht de maatschappelijke behoeften. Dit is het zogeheten *crowding out effect*. Enerzijds is de industrie niet geneigd om meer onderzoek te doen dan nodig is voor de registratie van een nieuw product, anderzijds hebben de beperkte mogelijkheden voor patentering en de geringe behoefte aan commerciële producten een remmende werking (denk bijvoorbeeld aan de invloed van voeding op de gezondheid, of aan *public health* interventies).

De hoogte van de vergoedingen door de industrie heeft bovendien veel gewicht bij de samenstelling van de onderzoeksagenda. Dit kan ten koste gaan van de aandacht voor maatschappelijk nut en kwaliteit. Industriële gelden voor onderzoek worden relatief gemakkelijk verkregen (niet altijd onafhankelijke *peer reviews* zoals bij subsidies van ZonMw of charitatieve fondsen, minder competitie met collega-onderzoekers). Bovendien kunnen vergoedingen voor deelname aan de ene trial zonder duidelijke reden veel hoger zijn dan bij de andere. Dan dreigt niet het maatschappelijk nut te bepalen of een onderzoek wordt uitgevoerd, maar de hoogte van de te betalen vergoedingen. De praktijk is namelijk dat er voor het uitvoeren van trials met de hoogste vergoedingen relatief veel belangstelling in het veld bestaat. Trials met even zinnige of zinniger vraagstellingen maar lagere vergoedingen komen minder goed van de grond. Daar komt bij dat de samenwerkingsverbanden tussen de publieke en private sector (de zogenaamde *Public Private Partnerships* – PPP's) zich vooral richten op de ontwikkeling van kennis die op termijn economisch rendabel is.

Dit alles roept ethische vragen op. Leiden de beschreven processen tot onevenwichtige keuzes en uitkomsten in de kennisontwikkeling? Hebben overheid en anderen de verantwoordelijkheid om hierin bij te sturen?

## Mogelijke oplossingen

Te vrezen valt dat de beschikbare onderzoekscapaciteit en het potentieel aan beschikbare proefpersonen niet altijd worden aangewend voor het genereren van kennis waaraan de meeste behoefte is vanuit het oogpunt van de volksgezondheid. Praktiserende artsen en onderzoekers zouden zich daarom moeten bezinnen op hun rol en verantwoordelijkheid, te beginnen bij het agenderen en prioriteren van medisch onderzoek. In Nederland moet een erkende Medisch Ethische ToetsingsCommissie (METC) of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) haar fiat uitspreken over onderzoek. Een wettelijke eis is dat het onderzoek tot nieuwe geneeskundige inzichten zal leiden; is dat niet aannemelijk dan keurt de METC het onderzoek af. De verantwoordelijkheid voor de onderzoeksagenda kan echter niet maar zo op een METC worden afgeschoven. Immers, het samenstellen van de onderzoeksagenda betekent beslissingen nemen met een ethische lading: de onderzoeksinfrastructuur en de beschikbare patiëntenpopulatie behoren alleen te worden ingezet voor onderzoek waaraan wetenschappelijk én maatschappelijk behoefte bestaat.

Artsen, onderzoekers, onderzoeksleiders en bestuurders zouden regelmatig met elkaar moeten discussiëren over hun onderzoeksagenda en de prioritering daarvan. Op die manier kunnen zij elkaar kritisch volgen en scherp houden. Daarbij is ook een rol weggelegd voor het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Orde van Medisch Specialististen. Het toetsingskader van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) kan behulpzaam zijn, bijvoorbeeld bij de afweging of het belang van het onderzoek wel in verhouding staat tot de bezwaren en risico's voor de proefpersonen (WMO, art. 3c) en bij de eis dat het onderzoek tot nieuwe geneeskundige inzichten zal leiden.

## Vertekening onderzoeksresultaten

Na de agendering en prioritering volgt in het proces van kennisontwikkeling het stadium van het uitvoeren van onderzoek. De internationale literatuur wijst uit dat onderzoek naar producten van bedrijven dat door die bedrijven zelf wordt betaald, gunstiger resultaten voor deze producten oplevert dan wanneer het onderzoek zou zijn bekostigd uit andere middelen. We zagen dit bijvoorbeeld bij de derdegeneratiepil,<sup>2</sup> calciumblokkers<sup>3</sup> en statines<sup>4</sup>. Ook systematische reviews,<sup>5</sup> meta-analyses<sup>6,7</sup> en kosteneffectiviteitsonderzoeken<sup>8,9</sup> kunnen aan een vertekening in dezelfde richting onderhevig zijn. Dit kan het vertrouwen in onderzoek schaden. Immers, als er vraagtekens kunnen worden gezet bij de uitkomsten van onderzoek, dreigt het fundament van richtlijnen – en in feite het hele concept van *evidence based medicine* – te worden ondermijnd en komt de medische besluitvorming op losse schroeven te staan. Bovendien moeten patiënten die deelnemen aan een onderzoek, erop kunnen rekenen dat dit deugdelijk is opgezet en dat de verslaglegging in de literatuur eerlijk zal zijn. Op drie manieren kan onderzoek worden beïnvloed ten gunste van het product van de sponsor:

- er wordt vergeleken met placebo en niet met een ander werkzaam middel;
- er is sprake van het niet optimaal doseren van het vergelijkende middel;
- de gunstige resultaten worden gepubliceerd, de ongunstige niet of veel minder.<sup>6,10</sup>

Ook hier rijzen ethische vragen. Wat kunnen artsen, onderzoekers, tijdschriften, sponsors, fabrikanten en de overheid doen om deze vertekening tegen te gaan? Dit is een belangrijke vraag omdat de vertekening van uitkomsten de medische besluitvorming kan beïnvloeden.

## Tegengaan van vertekening

Om de vertekening van de resultaten van door de industrie gesponsord onderzoek tegen te gaan is internationale inspanning nodig. Ook artsen, onderzoekers en hun instellingen kunnen daaraan bijdragen. Zij kunnen de principes hanteren van Good Clinical Practice (GCP), de researchcodes van instellingen/ziekenhuizen en de Verklaring van wetenschappelijke onafhankelijkheid van de KNAW.<sup>11</sup> Degenen die in opdracht onderzoek doen, moe-

ten zich in elk geval steeds afvragen of de rol van de financier wel in overeenstemming is met de GCP-principes. Het NHG zou een onderzoekscode kunnen ontwikkelen. En in de opleiding tot (huis)arts/onderzoeker kan meer aandacht komen voor de ethiek van het doen van onderzoek. Maar bovenal kan de onafhankelijkheid van onderzoekers tegenwicht bieden. Die moeten zich tegenover de industriële sponsor zelfbewust en onafhankelijk opstellen. Als er geen belangenverstrengeling is, komt de onderzoeker minder snel in de verleiding om de sponsor 'welgevallig' te zijn.

### Goed onderzoek

Onderzoekers kunnen onnodig placebogecontroleerd onderzoek weigeren, bijvoorbeeld als er al een andere geaccepteerde goede behandeling is. Zij kunnen zich daarbij beroepen op artikel 32 van de Verklaring van Helsinki, opgesteld door de World Medical Association (WMA) om richting te geven aan ethische principes voor artsen/onderzoekers. De verklaring wordt regelmatig herzien.

De artsen/onderzoekers zijn verantwoordelijk voor onderzoeksopzet, gegevensverzameling en -analyse, en moeten dus op deze terreinen deskundig zijn. Vóór de start van het onderzoek moeten zij met de sponsors afspreken hoe de verantwoordelijkheden liggen, conform de Verklaring van Helsinki en de GCP-principes. Het komt dan aan op verificatie of het onderzoek werkelijk in overeenstemming met deze principes is uitgevoerd; verklaringen daarover zijn niet altijd voldoende. In publicaties moeten onderzoekers volgens het GCP-richtsnoer beschrijven hoe en vanuit welke aannames zij tot welke resultaten zijn gekomen, met behulp van welke (vooraf bepaalde) statistische methoden en onderbouwing. In dit verband zijn ook de CONSORT- en STARD-richtlijnen van belang.

### Publicatievrijheid

Onderzoekers zouden geen contracten moeten tekenen waarin de sponsor bedingt dat publicatie van onderzoeksresultaten kan worden tegengehouden of lang opgehouden. Ook kunnen zij in het contract laten vastleggen dat onderzoeksgegevens beschikbaar blijven in het publieke domein voor secundaire analyse.<sup>12</sup> Breed gedragen standaardcontracten zijn van belang om te voorkomen dat onderzoekers steeds het wiel moeten uitvinden in hun onderhandelingen met sponsors.

De researchcode van het AMC,<sup>13</sup> waaraan beide partijen zich kunnen verbinden, stelt de publicatievrijheid veilig. In de Verklaring van wetenschappelijke onafhankelijkheid van de KNAW<sup>11</sup> staat dat de wetenschapsbeoefenaar steeds de vrijheid heeft de bevindingen te publiceren, met inachtneming van een redelijke termijn (twee maanden, meestal maximaal zes maanden). Ook openbare trialregisters, zoals dat van de CCMO, kunnen helpen bij het bestrijden van selectief publiceren. METC's beoordelen bij hun toetsing van het onderzoek tevens de inhoud van het contract, waarbij zij onder meer letten op afspraken over openbaarmaking van de onderzoeksresultaten.<sup>14</sup> METC's kunnen als voorwaarde voor een *clinical trial* stellen dat de noodzaak daartoe moet blijken uit een systematisch literatuuronderzoek waarin eventueel ook ongepubliceerde onderzoeken zijn opgenomen.

### Seeding trials

Fase-IV-onderzoek is zeer nuttig, omdat juist in deze fase na registratie van een geneesmiddel onverwachte bijwerkingen kunnen worden opgespoord. (Huis)artsen moeten hierbij echter extra alert zijn, omdat marketingdoeleinden van de sponsor kunnen meespelen. Bekend voorbeeld is de *seeding trial*, een als wetenschappelijk onderzoek vermomd marketinginstrument. Het is niet zozeer bedoeld om bijwerkingen op te sporen maar veeleer om het middel 'in de pen' van de arts te krijgen. Bovendien wordt niet al het fase-IV-onderzoek door de WMO bestreken. Medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt in art. 1 sub b WMO gedefinieerd als onderzoek waarbij proefpersonen worden onderworpen aan handelingen en/of hun een bepaalde gedragswijze wordt opgelegd. In fase-I-, -II- en -III-onderzoek is dat altijd het geval, maar bij fase IV niet. Als bijvoorbeeld patiënten een geneesmiddel al krijgen in het kader van hun behandeling, of als gegevens worden verzameld van handelingen die al plaatsvinden in het kader van de zorg, valt het onderzoek niet onder de WMO en hoeft het niet door de METC of CCMO te worden getoetst.

### Het herkennen van seeding trials

In 2009 onderzocht de Inspectie het mechanisme van fase-IV-onderzoek met marketingdoeleinden. Op basis daarvan is een shortlist opgesteld met de vijf meest kritische en duidelijke aanwijzingen dat marketingdoeleinden een prominente rol spelen.<sup>15</sup> Dit zijn:

- Nut en noodzaak van het onderzoek zijn onduidelijk (het belang van de beoogde resultaten is onduidelijk of er is al eerder soortgelijk onderzoek gedaan).
- De vergoeding is te hoog in verhouding tot de te verrichten werkzaamheden (te beoordelen aan de hand van een reële inschatting van de te besteden tijd en een toepasselijk uurtarief).
- Er worden minimale (wetenschappelijke) gegevens verzameld, bijvoorbeeld via korte en zeer eenvoudige aankruisformulieren.
- Een schriftelijke dienstverleningsovereenkomst ontbreekt of is onvolledig (de doelstelling ontbreekt of de werkzaamheden of vergoeding zijn niet beschreven).
- Er wordt reclame gemaakt, er zijn cadeaus of er is veelvuldig contact met de artsenbezoeker, et cetera.

Een arts kan op basis van deze aanwijzingen vermoeden of er sprake is van een seeding trial, en in dat geval de inspectie op de hoogte brengen en afzien van deelname aan het onderzoek. De shortlist kan ook dienst doen bij de ontwikkeling van beoordelingscriteria voor fase-IV-onderzoek dat niet onder de WMO valt. De Inspectie heeft de beroepsorganisaties van (huis)artsen en onderzoekers namelijk gevraagd dergelijke beoordelingscriteria op te stellen, opdat artsen met deze normen in de hand een verzoek om deelname aan een seeding trial nóg beter kunnen herkennen.

## Openheid over belangenconflicten

Onderzoekers moeten open en eerlijk zijn over hun financiële banden en belangenconflicten. Maar transparantie alleen is niet genoeg. Er zijn bovendien subtielere manieren van beïnvloeding dan via sponsoring of beloning, en deze zijn niet altijd gemakkelijk te herkennen of te achterhalen.<sup>16</sup> Transparantie is een stap vooruit, maar kan ook averechtse effecten hebben. Openheid over belangenconflicten lijkt de invloed daarvan soms te kunnen verscherpen. Bij een psychologisch experiment, waarin de kenmerken van belangenconflicten werden nagebootst, leken de proefpersonen die openheid gaven daar soms eerder meer dan minder vooringenomen van te worden.<sup>17</sup> Ook degenen aan wie openheid werd verschaft, wisten daar niet altijd adequaat mee om te gaan.<sup>18</sup>

Het best is om belangenverstremming geheel te vermijden. Artsen/onderzoekers ontvangen dan dus geen persoonlijke beloning van de sponsor en accepteren geen financiële vergoedingen voor bijvoorbeeld congresbezoek. Ook bevordert het de geloofwaardigheid als ze geen aandelen hebben in het bedrijf dat hen sponsort. Het Institute of Medicine adviseert onderzoeksinstituten om in beginsel bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen geen onderzoekers te betrekken met een aanmerkelijk financieel belang bij een (toekomstig) product of bedrijf dat voordeel kan hebben bij de onderzoeksuitkomsten.<sup>19</sup>

## Tot slot

We hebben vooral aandacht besteed aan problemen die kunnen ontstaan bij industriële sponsoring van onderzoek. Maar indirect is het uiteraard ook van belang dat publieke onderzoeksmiddelen relatief beperkt beschikbaar zijn. Nederland neemt wat dit betreft internationaal gezien zelfs een bescheiden positie in. Het signalement van de Gezondheidsraad gaat uitgebreid in op manieren om hierin verbetering te brengen.

## Dankbetuiging

De auteurs danken de leden van de Beraadsgroep Gezondheidsethiek en -recht voor hun aandeel in de totstandkoming van het signalement *Wie betaalt, bepaalt?* Dat zijn: mr.dr. J.C.J. Dute, prof.dr. J.K.M. Gevers, prof.dr. R.P.T.M. Grol, drs. R.M. den Hartog-van Ter Tholen (adviseur), prof.dr. G.A. den Hartogh, prof.dr. A.C. Hendriks, prof.dr.ir. H. Jochemsen, dr. W.L.M. Kramer, prof.dr.ir. F.E. van Leeuwen, prof.dr. J. Legemaate, dr. G.C.M.L. Page-Christiaens, prof.dr. M.A. Verkerk, prof.dr. M. de Visser, prof.dr. G.M.W.R. de Wert, prof.dr. D.L. Willems en ir. A. Wijbenga.

## Literatuur

- 1 Wie betaalt, bepaalt? Over financiering en het ontwikkelen van medische kennis. Den Haag: Centrum voor Ethiek en Gezondheid, 2009: Signalering ethiek en gezondheid, 2009/3. [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).
- 2 Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131-4.
- 3 Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med* 1998;338:101-6.
- 4 Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med* 2007;4:e184.
- 5 Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003;289:454-65.
- 6 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.
- 7 Jorgensen AW, Hilden J, Gotzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ* 2006;333:782.
- 8 Chauhan D, Miners AH, Fischer AJ. Exploration of the difference in results of economic submissions to the National Institute of Clinical Excellence by manufacturers and assessment groups. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23:96-100.
- 9 Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999;282:1453-7.
- 10 Vandembroucke JP, Van der Meer JW. Onafhankelijkheid van medici en van medisch onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:1356-8.
- 11 Wetenschap op bestelling. Over de omgang tussen wetenschappelijk onderzoekers en hun opdrachtgevers. Amsterdam: KNAW, 2005. [www.knaw.nl](http://www.knaw.nl).
- 12 Van gegevens verzekerd. Kennis over de volksgezondheid in Nederland nu en in de toekomst. Den Haag: Raad voor Gezondheidsonderzoek, 2008. Publicatienr. 58.
- 13 Onafhankelijk in wetenschap: researchcode AMC. Tweede herziene druk. Amsterdam: AMC, 2006.
- 14 CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontract. *Staatscourant* 2008 (25 november)(905).
- 15 Fase IV-onderzoek als marketinginstrument: beïnvloeding van voorschrijfgedrag door combinatie van elementen. Marketingdoelinden bij onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg, 2009. IZG 09-26.
- 16 Wiersma Tj. Belangenverstremming en NHG-Standaarden. *Huisarts Wet* 2010;53:55-8.
- 17 Cain DM, Loewenstein G, Moore DA. The dirt on coming clean: perverse effects of disclosing conflicts of interest. *J Legal Stud* 2005;34:1-25.
- 18 Cain DM, Detsky AS. Everyone's a little bit biased (even physicians). *JAMA* 2008;299:2893-5.
- 19 Institute of Medicine (IOM). Conflict of Interest in Medical Research, Education and Practice. Washington DC: The National Academies Press, 2009.



Foto: Shutterstock/Thomas Staiger