

**Fase IV-onderzoek als marketinginstrument:
beïnvloeding van voorschrijfgedrag
door combinatie van elementen**

Marketingdoeleinden bij onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,

Fase IV-onderzoek is onderzoek dat plaatsvindt nadat een geneesmiddel is geregistreerd en wanneer het wordt gebruikt in de dagelijkse praktijk. Niet-WMO-plichtig fase IV-onderzoek wordt soms misbruikt als instrument om een geneesmiddel 'in de pen van de arts te krijgen'. Deze onderzoeken zijn ook wel bekend onder de naam 'seeding trials'. Doordat beroepsbeoefenaren in dergelijk fase IV-onderzoek veelvuldig de naam van het geneesmiddel en de fabrikant horen, zien en lezen en ervaring opdoen met het gebruik van het geneesmiddel, ontstaat vertrouwen met het geneesmiddel. Daarnaast wordt – onder andere door de intensievere contacten met de artsenbezoekers die het onderzoek uitzetten – de relatie met de farmaceutische industrie versterkt, welke versterkte relatie loyaliteit geeft. Beroepsbeoefenaren geven aan dat de verleiding ontstaat om patiënten op het onderzochte geneesmiddel 'om te zetten' teneinde aan het onderzoek te kunnen deelnemen en voor elke geïncludeerde patiënt de vergoeding te ontvangen. Jaarlijks worden in Nederland tientallen tot duizenden patiënten in dergelijke onderzoeken betrokken.

Het onderscheid met wetenschappelijk verantwoord onderzoek dat wel dient om gegevens te verzamelen over de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel, is vaak niet duidelijk. Daardoor komt het voor dat beroepsbeoefenaren meedoen aan fase IV-onderzoek dat primair marketingdoeleinden dient, in de veronderstelling dat het gaat om wetenschappelijk verantwoord onderzoek. Soms echter wordt fase IV-onderzoek door beroepsbeoefenaren herkend als marketinginstrument. Ten tijde van het uitvoeren van het onderhavige onderzoek bereikte de inspectie een bericht van een beroepsbeoefenaar over dit onderwerp. De inspectie gaat ervan uit dat dit bericht, dat uit slechts één regel bestond, verwijst naar één van de in het kader van dit onderzoek onderzochte fase IV-onderzoeken. In dit onderzoek kon de beroepsbeoefenaar de vergoeding voor inclusie van tien patiënten inwisselen voor een niet-praktijkgebonden vergoeding in natura. Het bericht vormde een treffende weergave van hoe fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden in het veld wordt beschouwd:

'I-pod kado wanneer 10 recepten [*naam geneesmiddel*] worden verstrekt!'

Het effect van fase IV-onderzoek dat als marketinginstrument wordt gebruikt, is dat de overweging om een geneesmiddel voor te schrijven wordt beïnvloed door andere overwegingen dan farmacotherapeutische. Daarnaast gaat de tijd die de beroepsbeoefenaar aan dit onderzoek besteedt, ten koste van de tijd die hij aan patiënten kan besteden. Op deze manier wordt het rationele gebruik van geneesmiddelen belemmerd, en kan het maatschappelijk vertrouwen in de voorschrijver worden geschaad.

Maar hoe werkt het mechanisme van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden precies? Die vraag is in dit rapport onderzocht. De inspectie concludeert dat veel verschillende elementen een rol spelen, welke in verschillende combinaties kunnen

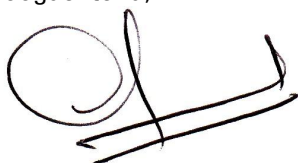
worden aangetroffen. De *aanwezigheid* van elementen als grote aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten, hoge vergoedingen voor deelnemende beroepsbeoefenaren en zeer summiere vragenlijsten kunnen wijzen op een hoofdrol voor marketingdoeleinden. Hetzelfde geldt voor het *ontbreken* van elementen als nut of noodzaak van het onderzoek, een schriftelijke dienstverleningsovereenkomst of een methodologisch verantwoorde opzet. Soms wordt in een onderzoek reclame gemaakt door cadeaus uit te delen aan deelnemende beroepsbeoefenaren (gunstbetoon).

De inspectie heeft uit deze longlist van aangetroffen elementen een shortlist opgesteld van de vijf meest kritische en duidelijke aanwijzingen dat marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol spelen in een fase IV-onderzoek. De inspectie vraagt beroepsbeoefenaren om deze shortlist als handvat te gebruiken bij het beoordelen van fase IV-onderzoek. Verder moet deze shortlist een aanzet vormen voor het opzetten van een sluitend systeem van (algemene) wettelijke regels voor fase IV-onderzoek, door beroepsbeoefenaren uitgewerkt in beroepsnormen en door zelfreguleringsinstantie CGR verwerkt in een effectieve toetsings- of toezichtprocedure. Daartoe verzoek ik u, de beroepsbeoefenaren en zelfreguleringsinstantie CGR om maatregelen te nemen.

Ik verzoek u om het opnemen van wettelijke regels betreffende (niet-WMO-plichtig) fase IV-onderzoek in wet of beleidsregels. Het huidige wettelijke systeem biedt nagenoeg geen handvatten voor toezicht en handhaving door de inspectie op dit gebied. Het vaststellen van wettelijke regels moet ertoe leiden dat er voor bedrijven en beroepsbeoefenaren kenbare wettelijke regels zijn en de inspectie kan toezien op de naleving daarvan. De beroepsbeoefenaren moeten over het onderwerp fase IV-onderzoek een brede discussie voeren en beroepsnormen ontwikkelen ter invulling van hun professionele verantwoordelijkheid. Toepassing van beoordelingscriteria voor fase IV-onderzoek in de vorm van beroepsnormen moet ertoe leiden dat deelname aan fase IV-onderzoek waarin marketingdoeleinden een rol spelen, wordt teruggedrongen. Het te bereiken doel is dat de voorschrijver uitsluitend farmacotherapeutische afwegingen maakt bij het voorschrijven van een geneesmiddel. Zelfreguleringsinstantie CGR moet voorzien in een verplichte preventieve toetsing voorafgaand aan elk fase IV-onderzoek. Als alternatief kan de CGR de procedure rondom de Standard Operating Procedures voor fase IV-onderzoek en het toezicht op de naleving daarvan zodanig herzien en inrichten dat dit effectieve waarborgen biedt dat er geen fase IV-onderzoek wordt uitgevoerd dat voornamelijk of in aanzienlijke mate marketingdoeleinden dient.

Met dit rapport komt de inspectie tegemoet aan de vraag van de Vaste Kamercommissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 30 augustus 2006 om een onderzoek naar "niet-WMO-plichtig onderzoek (seeding trials)".

Hoogachtend,



Prof. dr. G. van der Wal

Den Haag, april 2009

Samenvatting

Fase IV-onderzoek is onderzoek dat plaatsvindt nadat een geneesmiddel is geregistreerd en wanneer het wordt gebruikt in de dagelijkse praktijk. Fase IV-onderzoek kan worden gebruikt om gegevens te verzamelen over de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel. Het wordt echter soms misbruikt als marketing-instrument. De gevallen waarin fase IV-onderzoek voornamelijk marketingdoeleinden dient, zijn niet altijd herkenbaar. Daardoor nemen beroepsbeoefenaren er soms aan deel in de veronderstelling dat het gaat om medisch-wetenschappelijk relevant onderzoek. Ook bestaat het risico dat het voorschrijfgedrag van de beroepsbeoefenaar op ongewenste wijze wordt beïnvloed. Op die manier wordt het rationele gebruik van geneesmiddelen belemmerd en kan het maatschappelijk vertrouwen in de voorschrijver worden geschaad. De inspectie heeft met het uitvoeren van het onderhavige onderzoek het doel om meer inzicht in het mechanisme van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden te verkrijgen. Het effect dat zij daarmee beoogt, is het ontstaan van meer bewustzijn omtrent fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden onder beroepsbeoefenaren. De inspectie heeft in het onderhavige onderzoek een aantal fase IV-onderzoeken met marketingdoeleinden beoordeeld. Daartoe heeft zij als eerste een aantal interviews afgenomen en is literatuuronderzoek gedaan. Op basis daarvan is een globaal beeld van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden geschetst en is onderzocht wat de vindplaats ervan is. Op grond van deze resultaten heeft de inspectie drie geneesmiddelen geselecteerd waarbij de kans groot was dat er fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden werd uitgevoerd. Bij de vergunninghouders van deze drie geneesmiddelen heeft zij vervolgens een inspectiebezoek afgelegd, waarbij documenten over al het fase IV-onderzoek met betrekking tot het geneesmiddel zijn gevorderd. In totaal ging het om documenten met betrekking tot twaalf fase IV-onderzoeken. Uit deze documenten is het mechanisme van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden afgeleid.

De centrale vraagstelling in dit onderzoek luidt: "Hoe werkt het mechanisme van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden?" Dit mechanisme blijkt te bestaan uit een combinatie van veel elementen, zoals grote aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten, een hoge vergoeding voor deelname en een onduidelijk nut en noodzaak van onderzoek. Verzameling van gegevens en een wetenschappelijk verantwoorde verwerking daarvan is bij fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden niet het primaire doel; het primaire doel is marketing. Fase IV-onderzoek dat marketingdoeleinden dient, wordt voornamelijk aangetroffen in de categorie niet-WMO-plichtig fase IV-onderzoek.

Uit de longlist van aangetroffen elementen heeft de inspectie in het kader van dit onderzoek een shortlist opgesteld van de vijf meest kritische en duidelijke aanwijzingen dat marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol spelen in een fase IV-onderzoek. Deze lijst vormt een aanzet voor de maatregelen die de inspectie van verschillende partijen vraagt. De Minister wordt aanbevolen om in wet of beleidsregels (algemene) regels op te nemen betreffende (niet-WMO-plichtig) fase IV-onderzoek. De beroepsbeoefenaren moeten beroepsnormen voor (de beoordeling van) fase IV-onderzoek ontwikkelen. Zelfreguleringsinstantie CGR moet voorzien in een verplichte preventieve toetsing voorafgaand aan elk fase IV-onderzoek, of in een herziening van de procedure rondom de Standard Operating Procedure (SOP) voor fase IV-onderzoek en het toezicht op de naleving daarvan. Deze maatregelen zijn nodig om de rol van marketingdoeleinden in fase IV-onderzoek te beperken, of anderszins te voorkomen dat het voor-

schrijven van geneesmiddelen door andere dan farmacotherapeutische overwegingen wordt beïnvloed.

Inhoudsopgave

Samenvatting 5

1 Inleiding 9

2 Conclusies, handhaving en maatregelen 13

2.1 Antwoord op de centrale vraagstelling 13

2.1.1 Combinatie van veel elementen, zoals grote aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten, hoge vergoeding en onduidelijk nut en noodzaak onderzoek 13

2.1.2 Marketingdoeleinden vooral aangetroffen in niet-WMO-plichtig fase IV-onderzoek 13

2.2 Handhaving 13

2.2.1 Slechts twee concrete wettelijke vereisten 13

2.2.2 Ratio reclameregels biedt geen handvatten voor handhaving 14

2.2.3 Zelfreguleringsnormen bieden geen handvatten voor handhaving 14

2.3 Maatregelen 14

3 Resultaten uit interviews: De vindplaats van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden 17

3.1 Vier fasen van onderzoek en WMO al dan niet van toepassing 17

3.2 Niet-WMO-plichtig onderzoek niet wettelijk getoetst 20

3.3 Risico verschilt per categorie van onderzoek, geneesmiddelengroep en doelgroep van onderzoek 22

4 Resultaten uit documentenonderzoek: werking van mechanisme van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden 25

4.1 Aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten vormen mogelijk aanwijzing voor marketingdoelen 26

4.2 Wijze van selectie van beroepsbeoefenaren en patiënten kan duiden op marketingdoeleinden 27

4.3 Verhouding tussen vergoeding en tegenprestatie mogelijk aanwijzing voor fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden 28

4.4 (Ontbreken) wetenschappelijke waarde onderzoek wijst mogelijk op marketingdoelen 29

4.5 (Ontbreken) publicatie en terugkoppeling van resultaten duidt mogelijk op marketingdoeleinden 30

4.6 Positie onderzoek in bedrijfsstrategie / -documenten is mogelijk aanwijzing voor marketingdoeleinden 31

4.7 Betrokkenheid Marketing & Sales afdeling en artsenbezoekers wijst mogelijk op marketingdoelen 31

4.8 (Ontbreken) compliance aan eigen procedures kan duiden op marketingdoeleinden 32

5 De beoordeling van de rol van marketingdoeleinden in fase IV-onderzoek 34

5.1 Verschillende combinaties van elementen aangetroffen 34

5.2 Shortlist opgesteld van aanwijzingen voor fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden 37

6 Summary 39

Bijlagen

- 1 Vragenlijsten interviews 41
- 2 Selectiecriteria risicoselectie 43
- 3 Overzicht gevorderde documenten 45
- 4 Beoordelingskader fase IV-onderzoek 46

1 Inleiding

Aanleiding

Op 30 augustus 2006 vond een Algemeen Overleg (AO) van de Vaste Kamercommissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport plaats. Aanleiding voor dit AO was de Initiatiefnota van Kamerlid Kant: *Vijfentwintig medicijnen tegen te grote macht van de farmaceutische industrie*. Tijdens dit AO zegde de Minister toe de Inspectie voor de Gezondheidszorg te vragen “een onderzoek te doen naar-niet-WMO-plichtig onderzoek (seeding trials)”^{[1][2]}. Ook via andere wegen kreeg de Inspectie voor de Gezondheidszorg (hierna: inspectie) signalen dat onderzoek naar fase IV-onderzoek noodzakelijk was. Zo bestonden er aanwijzingen dat verschillende farmaceutische bedrijven en beroepsbeoefenaren onderzoeken deden waarbij patiënten werden betrokken, welke onderzoeken niet (primair) een wetenschappelijk doel dienden, maar waar het marketingdoeleinde het belangrijkste was. Naar aanleiding hiervan is de inspectie in januari 2008 een onderzoek gestart naar fase IV-onderzoek.

Kader

Fase IV-onderzoek vindt plaats nadat een geneesmiddel is geregistreerd en wanneer het wordt gebruikt in de dagelijkse praktijk. Het onderzoek wordt gebruikt om gegevens te verzamelen over de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.^[3] Er zijn twee varianten van fase IV-onderzoek: onderzoek dat onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) valt, en onderzoek dat daar niet onder valt. Kort gezegd valt onderzoek onder de WMO als daarin personen worden onderworpen aan handelingen of als aan hen een bepaalde gedragswijze wordt opgelegd. Dergelijk WMO-plichtig onderzoek wordt verplicht vooraf getoetst door een medisch-ethische toetsingscommissie (METC). Fase IV-onderzoek dat niet onder de WMO valt, wordt niet beoordeeld door een METC.

Belang

Fase IV-onderzoek kan worden gebruikt om gegevens te verzamelen over de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel. Marketingdoeleinden horen daarbij geen rol te spelen. In ‘seeding trials’ spelen marketingdoeleinden wel een rol, zelfs een grotere rol dan medisch-wetenschappelijke doeleinden. Dergelijk onderzoek wordt gepresenteerd als fase IV-onderzoek, maar dient vooral om het marktaandeel van het geneesmiddel te vergroten. Het onderscheid tussen fase IV-onderzoek waarbij hoofdzakelijk gegevens worden verzameld over de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel, en onderzoek waarbij marketingdoeleinden een hoofdrol spelen (‘seeding trials’), is vaak niet duidelijk.^[4] In de praktijk blijken ook individuele beroepsbeoefenaren zich vaak niet bewust te zijn van de doeleinden van onderzoeken.^{[5][6]} Daardoor nemen zij soms deel aan fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden in de veronderstelling dat het gaat om onderzoek waarin medisch-wetenschappelijk relevant

[1] Toezegging ID 2326.

[2] Zie onder (kopje *Definities*) voor toelichting terminologie.

[3] Zie paragraaf 3.1 (onder kopje *Fasen van onderzoek*) voor toelichting gebruik fase IV-onderzoek.

[4] In Nederland bestaan geen richtlijnen voor het beoordelen van de rol van marketingdoeleinden in fase IV-onderzoek.

[5] *Seeding Trials. Literatuuronderzoek naar fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden*, Gezonde sceptis, november 2008, p. 11, en inspectie-ervaring.

[6] In dit onderzoek wordt onder ‘beroepsbeoefenaar’ verstaan ‘voorschrijver’. Zie voor een nadere beschrijving paragraaf 3.3 (onder kopje *Risicovolle geneesmiddelengroepen en doelgroepen*).

onderzoek wordt gedaan. Het risico dat daardoor ontstaat, is dat de beroepsbeoefenaar tijd besteedt aan onderzoek dat niet hoofdzakelijk een medisch-wetenschappelijk doel dient, wat ten koste gaat van de tijd die hij aan patiëntenzorg kan besteden. Daarnaast bestaat het risico dat het voorschrijfgedrag van de beroepsbeoefenaar op ongewenste wijze wordt beïnvloed. Dit doordat het geneesmiddel waarnaar onderzoek wordt gedaan door een deelnemende beroepsbeoefenaar, vermoedelijk^[7] vaker wordt voorgeschreven dan vergelijkbare geneesmiddelen en vaker dan door niet-deelnemende beroepsbeoefenaren. Daarmee wordt de overweging om een geneesmiddel voor te schrijven beïnvloed door andere overwegingen dan farmacotherapeutische. Op deze manier wordt het rationele gebruik van geneesmiddelen belemmerd, en kan het maatschappelijk vertrouwen in de voorschrijver worden geschaad.^[8]

Omdat fase IV-onderzoek slechts in een beperkt aantal gevallen getoetst moet worden en er voor de overige gevallen geen meldingsplicht bestaat, is niet bekend hoeveel fase IV-onderzoeken er per jaar in Nederland worden uitgevoerd.

Definities

Vanwege het effect dat fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden beoogt, namelijk dat het betreffende geneesmiddel vaker wordt voorgeschreven, wordt dergelijk onderzoek ook wel aangeduid als 'seeding trials'^[9]. Omdat de term 'seeding trial' in het veld verschillende betekenissen heeft en bovendien ook de termen 'niet-wetenschappelijk post-marketing-onderzoek', 'nep-onderzoek' of 'pseudo-wetenschappelijk onderzoek' worden gebruikt, wordt in dit rapport de overkoepelende term 'fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden' gebruikt.

Fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden moet nadrukkelijk worden onderscheiden van *fase IV-onderzoek*. Met deze laatste term wordt onderzoek aangeduid dat er wél primair op is gericht om gegevens te verzamelen over de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel. In dergelijk onderzoek spelen marketingdoeleinden geen (significante) rol.

Doelstelling

Het doel van het uitvoeren van het onderhavige onderzoek is het verkrijgen van meer inzicht in het mechanisme van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden.

Het effect dat met het doen van dit onderzoek beoogd wordt, is het ontstaan van meer bewustzijn omtrent fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden onder beroepsbeoefenaren. Dit moet leiden tot een verminderde deelname aan dergelijke onderzoeken en (daardoor) tot een beperking van het aantal uitgevoerde fase IV-onderzoeken met marketingdoeleinden. Het te bereiken effect is dat de beroepsbeoefenaar uitsluitend farmacotherapeutische afwegingen maakt bij het voorschrijven van een geneesmiddel.

Centrale vraagstelling

De centrale vraagstelling in dit onderzoek luidt: "Hoe werkt het mechanisme van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden?"

[7] Zie paragraaf 3.3 (onder kopje *Effect*) voor een beschrijving van het effect van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden

[8] Dit raakt aan het motto van de inspectie: *Voor gerechtvaardigd vertrouwen in verantwoorde zorg*.

[9] *Seeding* (EN): zaaien.

Onderzoeksmethode

Om inzicht te krijgen in de werking van het mechanisme van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden, zijn twaalf fase IV-onderzoeken beoordeeld.

Om deze te beoordelen fase IV-onderzoeken aan te wijzen, was het nodig om eerst een globaal beeld te beschrijven van fase IV-onderzoek en van de vindplaats, de risico-geneesmiddelen en doelgroepen van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden. Daartoe zijn interviews afgenomen bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, een medisch-ethische toetsingscommissie, de Stichting Code Geneesmiddelenreclame, drie huisartsen en een ziekenhuisapotheker. Er is gevraagd naar het systeem van fase IV-onderzoek, de ervaringen van alle gesprekspartners met fase IV-onderzoek en de rol die marketingdoeleinden in dergelijk onderzoek kunnen spelen.^[10] Daarnaast is in opdracht van de inspectie literatuuronderzoek gedaan naar onder andere het effect van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden.^[11] Op basis van de resultaten uit de interviews en het literatuuronderzoek zijn criteria opgesteld aan de hand waarvan een selectie is gemaakt van geneesmiddelen waarbij de kans groot was dat er fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden werd uitgevoerd.^[12] Bij de vergunninghouders van drie van dergelijke 'hoog-risico geneesmiddelen' is vervolgens een inspectiebezoek afgelegd. Daarbij zijn documenten over al het fase IV-onderzoek met betrekking tot het 'hoog-risico geneesmiddel' gevorderd.^{[13][14]} Al het fase IV-onderzoek uit deze drie sets van documenten is beoordeeld op de mate waarin marketingdoeleinden een rol speelden in het fase IV-onderzoek. Daarbij is een indeling gemaakt in fase IV-onderzoek waarin marketingdoeleinden een hoofdrol speelden, fase IV-onderzoek waarin marketingdoeleinden een prominente rol speelden, en fase IV-onderzoek waarin marketingdoeleinden geen of een beperkte rol speelden. Deze beoordeling is gebeurd met behulp van een voorlopige lijst van aanwijzingen voor fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden (opgesteld aan de hand van de resultaten uit de interviews en het literatuuronderzoek), en ook op grond van het algemene beeld van marketingdoeleinden binnen de fase IV-onderzoeken.

Uit de onderzoeken waarvan werd geconcludeerd dat marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol speelden, is vervolgens geanalyseerd welke elementen tot het ontstaan van dat beeld hebben geleid. Om bij te dragen aan het bereiken van het beoogde effect is in het kader van begripsverheldering aan de hand van deze elementen een shortlist opgesteld van aanwijzingen voor fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden. Nagegaan is wat de handhavingmogelijkheden van de inspectie zijn en welke maatregelen nodig zijn om het beoogde effect te bereiken.

Toetsingskader

Het beoordelingskader van dit onderzoek wordt gevormd door de Geneesmiddelenwet^[15], de Beleidsregels nadere invulling van het begrip gunstbetoon in de Genees-

[10] De vragenlijsten die aan de onderscheidenlijke gesprekspartners zijn voorgelegd, vindt u in bijlage 1.

[11] *Seeding Trials. Literatuuronderzoek naar fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden*, Gezonde sceptis, november 2008.

[12] De selectiecriteria van deze risicoselectie vindt u in bijlage 2.

[13] Daarbij is onderzoek dat niet binnen de in de interviews geïdentificeerde vindplaats viel, niet uitgesloten. Dit met het oog op het aantreffen van zowel fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden als fase IV-onderzoek waarin marketingdoeleinden geen rol speelden, om de marketingdoeleinden duidelijk te kunnen onderscheiden.

[14] De lijst met gevorderde documenten vindt u in bijlage 3.

[15] Staatsblad 2007, 93; inwerkingtreding 01 juli 2007.

middelenwet (Beleidsregels gunstbetoon)^[16] en de ratio van deze reclameregels. Dit beoordelingskader biedt slechts twee concrete vereisten voor fase IV-onderzoek. Deze twee vereisten zijn opgenomen in onderdeel 1.2 D van de Beleidsregels gunstbetoon, dat nadere regels stelt over de honorering van dienstverlening. Daarin is opgenomen dat de beloning voor door beroepsbeoefenaren geleverde diensten in redelijke verhouding moet staan tot de geleverde tegenprestatie. Om dit te kunnen beoordelen, moet de (dienstverlenings-)overeenkomst (met inbegrip van de te verrichten diensten en tegenprestatie) schriftelijk zijn vastgelegd en moeten doelstelling en uitvoering van de te verlenen dienst helder zijn omschreven. Naast deze twee regels zijn in de wet- en regelgeving geen concrete regels voor fase IV-onderzoek opgenomen.^[17] De ratio van de reclameregels biedt daarom in het kader van dit onderzoek de meeste aanknopingspunten: de beslissing tot het voorschrijven of afleveren van een geneesmiddel moet zijn gebaseerd op rationele overwegingen en de kwaliteit van deze beslissing dient niet op onwenselijke wijze te worden beïnvloed door verkoopbevorderende activiteiten van de farmaceutische bedrijfstak.^{[18][19]} Een uitgebreidere weergave van het beoordelingskader vindt u in bijlage 4.

Naast dit wettelijk kader zijn er ook nog de normen die zijn opgesteld door zelf-reguleringsinstantie Stichting Code Geneesmiddelenreclame. Omdat deze normen geen wettelijke status hebben, maken zij geen deel uit van het beoordelingskader.

[16] Staatscourant 29 juni 2007, nr. 123, p. 19.

[17] Fase I, II en III-onderzoek is altijd WMO-plichtig en daarmee gebonden aan de concrete regels die de WMO stelt. Omdat fase IV-onderzoek vaak niet WMO-plichtig is, gelden in die gevallen de voorwaarden van de WMO niet.

[18] Tweede Kamer, vergaderaar 2003 – 2004, 29 359, nr. 3, p 67.

[19] Inleiding Beleidsregels nadere invulling van het begrip gunstbetoon in de Geneesmiddelenwet, Staatscourant 29 juni 2007, nr. 123, pag. 19.

2 Conclusies, handhaving en maatregelen

2.1 Antwoord op de centrale vraagstelling

De centrale vraagstelling in dit onderzoek luidde: “Hoe werkt het mechanisme van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden?”

2.1.1 Combinatie van veel elementen, zoals grote aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten, hoge vergoeding en onduidelijk nut en noodzaak onderzoek

De werking van het mechanisme van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden is erop gebaseerd dat bekendheid onder beroepsbeoefenaren met en voorschriften voor een bepaald geneesmiddel worden verworven. Dit gebeurt in grote lijnen door een fase IV-onderzoek op te zetten waarbij grote aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten worden betrokken. Nut en noodzaak van het onderzoek zijn onduidelijk en de wetenschappelijke en methodologische opzet en onderbouwing ontbreken. Deelnemende beroepsbeoefenaren moeten in het kader van het onderzoek een zeer beperkt aantal handelingen verrichten, enkele gegevens invullen op een summier formulier en krijgen daarvoor een in verhouding hoge vergoeding in geld of in natura. Verzameling van gegevens en een wetenschappelijk verantwoorde verwerking daarvan is niet het primaire doel: uit een combinatie van de voorgaande en andere mogelijke elementen blijkt dat marketing het hoofddoel is en dat het onderzoek als instrument daarvoor wordt gebruikt. Ten overvloede kan worden geconstateerd dat in dergelijk onderzoek geen waarborgen zijn opgenomen om te voorkómen dat het onderzoek het voorschrijfgedrag op ongewenste wijze beïnvloedt.

2.1.2 Marketingdoeleinden vooral aangetroffen in niet-WMO-plichtig fase IV-onderzoek

Fase IV-onderzoek dat marketingdoeleinden dient, wordt voornamelijk aangetroffen in de categorie niet-WMO-plichtig fase IV-onderzoek. Dit omdat er in die categorie niet is voorzien in enige wettelijke toetsing van voorgenomen onderzoek. Daardoor is er geen wettelijk geregelde waarborg ter beperking van de rol die marketingdoeleinden kunnen spelen in het onderzoek.

2.2 Handhaving

Het beoordelingskader voor fase IV-onderzoek wordt in het kader van dit onderzoek gevormd door de reclameregels uit de Geneesmiddelenwet en uit de Beleidsregels betreffende nadere invulling van het begrip gunstbetoon (Beleidsregels gunstbetoon). Daarnaast speelt de ratio van de reclameregels een rol. (zie bijlage 4.)

2.2.1 Slechts twee concrete wettelijke vereisten

Het beoordelingskader biedt slechts twee concrete regels voor fase IV-onderzoek: de beloning voor door beroepsbeoefenaren geleverde diensten moet in redelijke verhouding staan tot de geleverde tegenprestatie, en de (dienstverlenings-)overeenkomst (met inbegrip van de te verrichten diensten en tegenprestatie) moet schriftelijk zijn vastgelegd, met een heldere omschrijving van doelstelling en uitvoering van de te verlenen dienst. Niet-nakoming van een van deze twee vereisten is sinds 1 juli 2007 beboetbaar:

via artikel 94 sub a en artikel 101 en verder van de Geneesmiddelenwet kan een bestuurlijke boete worden opgelegd. In dit onderzoek is geen overtreding van na 1 juli 2007 van de twee concrete vereisten uit de reclameregels aangetroffen. Voor 1 juli 2007 had de inspectie uitsluitend het strafrecht als handhavingsinstrument ter beschikking. De inspectie acht dat geen adequate maatregel. Handhavingsmaatregelen zijn daarom niet aan de orde.

2.2.2 Ratio reclameregels biedt geen handvatten voor handhaving

De andere elementen die de inspectie in dit onderzoek onderscheidt en die tot het oordeel hebben geleid dat enkele onderzochte fase IV-onderzoeken in te sterke mate marketingdoeleinden dienen, bieden geen handvatten voor handhaving. Deze elementen zijn afgeleid uit de ratio van de reclameregels. De ratio van de reclameregels houdt in dat de beslissing tot het voorschrijven of afleveren van een geneesmiddel moet zijn gebaseerd op rationele overwegingen en dat de kwaliteit van zo'n beslissing niet op onwenselijke wijze dient te worden beïnvloed door verkoopbevorderende activiteiten van de farmaceutische bedrijfstak. Deze algemene richtlijn is echter – hoezeer ook in lijn met de reclameregels – niet te plaatsen onder een bepaald (beboetbaar) artikel uit de Geneesmiddelenwet of de Beleidsregels gunstbetoon. Daardoor ontbreekt het de inspectie aan handhavingsmogelijkheden voor wat betreft deze constatering. Wel heeft de inspectie de bedrijven in kwestie om een Plan van Aanpak gevraagd, waarin de bedrijven aangeven welke maatregelen zij zullen nemen om hun handelswijze volledig in overeenstemming te brengen met de ratio van de Geneesmiddelenwet en de Beleidsregels gunstbetoon.

2.2.3 Zelfreguleringsnormen bieden geen handvatten voor handhaving

Zelfreguleringsinstantie Stichting Code Geneesmiddelenreclame heeft wel gedetailleerde normen voor fase IV-onderzoek opgesteld. Omdat deze normen geen wettelijke status hebben en bovendien niet kunnen worden gezien als een bruikbare uitwerking van een wettelijke norm – de concrete wettelijke norm ontbreekt immers – leveren ook deze zelfreguleringsnormen geen handvatten voor handhaving door de inspectie op.^[20]

2.3 Maatregelen

Verschillende partijen moeten maatregelen nemen om te bewerkstelligen dat de rol van marketingdoeleinden in fase IV-onderzoek wordt beperkt, of dat anderszins wordt voorkomen dat het voorschrijven van geneesmiddelen door andere dan farmacotherapeutische overwegingen wordt beïnvloed. Door deze maatregelen moet er een sluitend systeem ontstaan van (algemene) wettelijke regels voor fase IV-onderzoek, door beroepsbeoefenaren uitgewerkt in beroepsnormen en door zelfreguleringsinstantie CGR verwerkt in een effectieve toetsings- of toezichtprocedure. De inspectie maakt daarvoor een aanzet.

[20] De normen van de CGR kunnen niet worden gezien als veldnormen, omdat veldnormen alleen invulling kunnen geven aan 'normentoezicht': wetten met algemeen en open geformuleerde normen. De betekenis en concrete invulling van deze algemeen en open geformuleerde normen staan niet in de wet, maar worden uitdrukkelijk overgelaten aan zorgaanbieders. Bij de reclameregels is geen sprake van algemeen en open geformuleerde normen die kunnen worden ingevuld, maar van 'regeltoezicht': wetten met expliciet en gedetailleerd geformuleerde regels.

Maatregelen door de inspectie: Opstellen shortlist van aanwijzingen voor marketingdoeleinden

De huidige reclameregels geven een weinig concreet of inzichtelijk kader voor de beoordeling van fase IV-onderzoek voor wat betreft eventuele marketingdoeleinden. Ook voor beoordeling van fase IV-onderzoek door de beroepsbeoefenaar is geen beoordelingskader voorhanden. Daarom heeft de inspectie in het kader van dit onderzoek een shortlist opgesteld van de vijf meest kritische en duidelijke aanwijzingen dat marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol spelen in een fase IV-onderzoek. Deze shortlist biedt de beoordelaar – bijvoorbeeld een beroepsbeoefenaar die is benaderd voor deelname aan fase IV-onderzoek – een handvat voor de beoordeling van de rol die marketingdoeleinden spelen in een fase IV-onderzoek. De inspectie zal bij publicatie van dit rapport zorgen voor verspreiding van deze shortlist op passende wijze, bijvoorbeeld via de KNMG en andere relevante beroepsorganisaties en/of vakbladen.

Aanbevelingen voor de Minister: Vaststellen wettelijke regels voor fase IV-onderzoek

Omdat de inspectie in het huidige wettelijke systeem nagenoeg geen handvatten heeft voor toezicht en handhaving op het gebied van fase IV-onderzoek, beveelt zij de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan om in wet of beleidsregels (algemene) regels op te nemen betreffende (niet-WMO-plichtig) fase IV-onderzoek. Hierin kunnen de in dit onderzoek geformuleerde aanwijzingen voor fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden en/of door beroepsbeoefenaren op te stellen beroepsnormen meer of minder expliciet worden verwerkt.^[21] Dit opdat er voor beroepsbeoefenaren en voor de farmaceutische industrie kenbare wettelijke regels zijn en de inspectie kan toezien op de naleving daarvan.

Maatregelen door beroepsbeoefenaren: Ontwikkelen beroepsnormen

De door de inspectie opgestelde shortlist van vijf aanwijzingen vormt slechts een startpunt voor een noodzakelijke nadere uitwerking van beoordelingscriteria voor fase IV-onderzoek. De beroepsbeoefenaren, bijvoorbeeld met de KNMG als platform, dienen over dit onderwerp in 2009 een brede discussie te starten en beroepsnormen te ontwikkelen.^[22] De resultaten van dit inspectieonderzoek kunnen daarbij als uitgangspunt dienen. Deze beroepsnormen moeten als handvat dienen voor de invulling van de professionele verantwoordelijkheid van de beroepsbeoefenaar in zijn rol als (potentieel) onderzoeker in fase IV-onderzoek.

[21] Aansluiting kan worden gezocht bij *Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex_en.htm.

[22] Aansluiting kan worden gezocht bij *Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex_en.htm.

Maatregelen door zelfreguleringsinstantie CGR: Invoeren verplichte preventieve toetsing of herzien procedure SOP's

Marketingdoeleinden blijken vooral een rol te kunnen spelen in niet-WMO-plichtig fase IV-onderzoek. In deze categorie is er geen wettelijk verplichte toetsing. Zelfreguleringsinstantie CGR heeft voor deze categorie onderzoek wel het vereiste van de preventieve toetsing of de goedgekeurde Standard Operating Procedure (SOP) voor fase IV-onderzoek ingevoerd. Deze goedgekeurde SOP biedt in de praktijk echter weinig garanties dat marketingdoeleinden geen grote rol kunnen spelen in fase IV-onderzoek. Om die reden moet zelfreguleringsinstantie CGR voor het eind van 2009 voorzien in een verplichte preventieve toetsing door de CGR voorafgaand aan elk fase IV-onderzoek. Als alternatief kan de CGR de procedure rondom de SOP's en het toezicht op de naleving daarvan zodanig herzien en inrichten dat dit effectieve waarborgen biedt dat er geen fase IV-onderzoek wordt uitgevoerd dat voornamelijk of in aanzienlijke mate marketingdoeleinden dient. De CGR moet bij deze herziening van de toetsings- of toezichtprocedure de mogelijkheid onderzoeken van het opzetten van een meldingssysteem voor al het gestarte niet-WMO-plichtige onderzoek. Een dergelijk systeem moet publiek toegankelijk zijn. Het moet voorzien in het gebrek aan overzicht over al het uitgevoerde niet-WMO-plichtige onderzoek. Daarnaast moet het systeem voor elk niet-WMO-plichtig onderzoek inzicht geven in eventuele verzoeken van het CBG of een andere registratieautoriteit tot het doen van het onderzoek. Het systeem kan de veelheid aan fase IV-onderzoek reguleren doordat het de beroepsbeoefenaar helpt bij het beoordelen van nut en noodzaak van een nieuw onderzoek. Daarnaast geeft het overzicht inzicht in de planning van te publiceren resultaten en conclusies.

3 Resultaten uit interviews: De vindplaats van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden

In het vorige hoofdstuk heeft u kunnen lezen welk antwoord de inspectie op basis van het uitgevoerde onderzoek heeft kunnen geven op de centrale vraagstelling. Daarnaast is weergegeven welke maatregelen nodig zijn om de rol van marketingdoeleinden in fase IV-onderzoek te beperken, of anderszins te voorkomen dat het voorschrijven van geneesmiddelen door andere dan farmacotherapeutische overwegingen wordt beïnvloed. In de hoofdstukken 3 en 4 vindt u de onderbouwing van de conclusies aan de hand van de onderzoeksbevindingen. In hoofdstuk 3 leest u waar fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden vóórkomt. Het hoofdstuk is gebaseerd op de resultaten uit interviews en literatuuronderzoek. In hoofdstuk 4 leest u hoe het mechanisme werkt. Dat hoofdstuk is gebaseerd op de resultaten uit documentenonderzoek. Waar mogelijk worden de bevindingen schematisch of in tabelvorm weergegeven.

Als eerste is een globaal beeld geschetst van fase IV-onderzoek en van de vindplaats, de risicogeneesmiddelen en doelgroepen van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden. In het kader daarvan zijn interviews afgenomen bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), een medisch-ethische toetsingscommissie (METC), de Stichting Code Geneesmiddelenreclame (CGR), drie huisartsen en een ziekenhuis-apotheker. Er is gevraagd naar het systeem van fase IV-onderzoek, de ervaringen van alle gesprekspartners met fase IV-onderzoek en de rol die marketingdoeleinden in dergelijk onderzoek kunnen spelen. De vragenlijsten die aan de onderscheidenlijke gesprekspartners zijn voorgelegd, vindt u in bijlage 1. Daarnaast is in opdracht van de inspectie literatuuronderzoek gedaan naar fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden.^[23] Uit dit alles is naar voren gekomen waar de grootste kans bestaat dat fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden wordt gedaan.

3.1 Vier fasen van onderzoek en WMO al dan niet van toepassing

Medisch-wetenschappelijk onderzoek is onderzoek dat als doel heeft het beantwoorden van een vraag op het gebied van ziekte en gezondheid (etiologie, pathogenese, verschijnselen/symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling van ziekte), door het op systematische wijze vergaren en bestuderen van gegevens. Het onderzoek beoogt bij te dragen aan medische kennis die ook geldend is voor populaties buiten de directe onderzoekspopulatie.^[24]

Medisch-wetenschappelijk onderzoek kan worden ingedeeld naar fase van onderzoek en naar WMO-plichtigheid.

Fasen van onderzoek

Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen met betrekking tot geneesmiddelen is ingedeeld in fase I tot en met IV. Fasen I, II en III spelen zich af in het ontwikkelingsproces van het geneesmiddel. Fase IV-onderzoek vindt plaats nadat een geneesmiddel is geregistreerd en wanneer het wordt gebruikt buiten de onderzoekssetting. Het vindt

[23] *Seeding Trials. Literatuuronderzoek naar fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden*, Gezonde sceptis, november 2008.

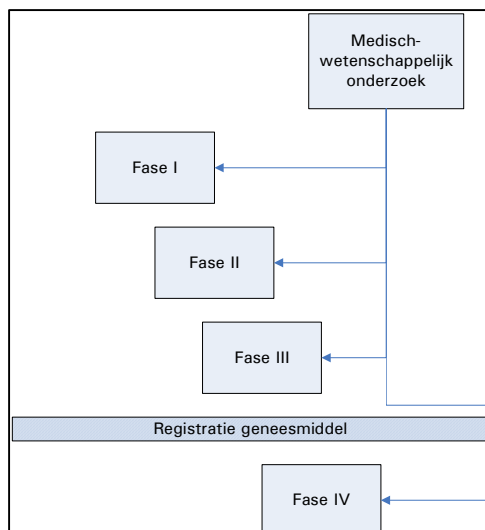
[24] CCMO Notitie, *Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek*, 25 november 2005.

plaats in de dagelijkse praktijk van de voorschrijver, waarbij de groep gebruikers van het onderzochte geneesmiddel groter wordt dan bij fase III-onderzoek en er sprake is van niet-gecontroleerde omstandigheden, een andere populatie dan de onderzoekspopulatie en invloeden zoals co-medicatie. Het doen van fase IV-onderzoek is niet wettelijk verplicht, in tegenstelling tot preregistratie-onderzoek. Volume 9A van de *Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ^[25] noemt als voorbeelden van situaties waarin fase IV-onderzoek gewenst kan zijn, het geval van een geneesmiddel met een nieuwe chemische structuur of een nieuwe werking, onzekerheid over het veiligheidsprofiel, of het geval dat uit andere bronnen ongerustheid over de veiligheid is ontstaan, welke door fase IV-onderzoek kan worden bevestigd of weerlegd. ^[26] De Geneesmiddelenwet biedt weinig aanknopingspunten. Fase IV-onderzoek kan worden gedaan in het kader van artikel 47 of 77 van de Geneesmiddelenwet. Artikel 47 van de Geneesmiddelenwet stelt dat een dossier met gegevens over de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel nodig is voor het in stand houden van de registratie van een geneesmiddel. Artikel 77 van de Geneesmiddelenwet stelt dat de vergunninghouder bijdraagt aan de bewaking van het geneesmiddel door het systematisch verzamelen, registreren, ordenen en beheren van gegevens over alle vermoedelijke bijwerkingen die hem ter kennis komen.

Onverminderd het ontbreken van een wettelijke verplichting tot het doen van fase IV-onderzoek, kan fase IV-onderzoek door de vergunninghouder worden gedaan op grond van een afspraak met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), het European Medicines Agency (EMA) of de registratieautoriteit van een ander land. Deze afspraak kan zijn gemaakt in het kader van een voorwaardelijke registratie of in het kader van een risk management plan. Een voorwaardelijke registratie houdt in dat een geneesmiddel wordt geregistreerd onder de voorwaarde dat de vergunninghouder aanvullende maatregelen neemt (post approval commitments of follow-up measures). Het doen van fase IV-onderzoek kan onderdeel uitmaken van deze aanvullende maatregelen. Ook kan fase IV-onderzoek deel uitmaken van een risk management plan. Een dergelijk plan wordt van een vergunninghouder gevraagd als er na registratie ongerustheid over de veiligheid van het geneesmiddel is ontstaan. Ook in dit geval kan met de registratieautoriteit worden afgesproken dat fase IV-onderzoek zal worden gedaan.

[25] *Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*. Versie september 2008.
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex_en.htm

[26] *Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*, p. 91.

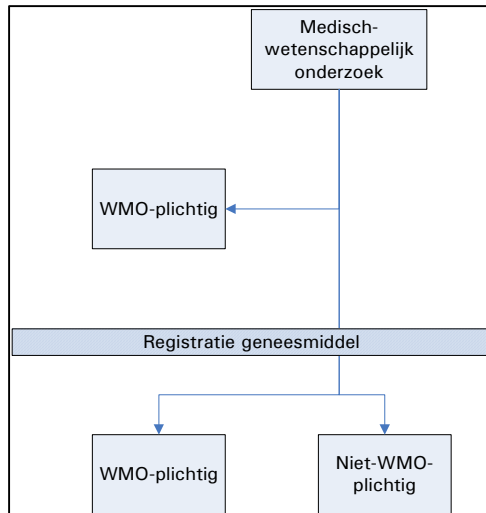


De WMO-plichtigheid van het onderzoek

Medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt ook onderverdeeld in wel en niet-WMO-plichtig onderzoek. Een onderzoek is WMO-plichtig als de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) van toepassing is. De WMO is van toepassing wanneer in het onderzoek personen worden onderworpen aan handelingen en/of als aan hen een bepaalde gedragswijze wordt opgelegd (artikel 1, sub b WMO). Wanneer dit niet het geval is, als bijvoorbeeld patiënten het geneesmiddel al in het kader van hun behandeling krijgen en de gegevens verzameld worden aan de hand van handelingen die al plaatsvinden in het kader van zorg en die niet extra worden opgelegd, is het onderzoek niet-WMO-plichtig.

Omdat in fasen I, II en III altijd proefpersonen worden onderworpen aan handelingen en/of aan hen een bepaalde gedragswijze wordt opgelegd, is dit onderzoek altijd WMO-plichtig. Onderzoek na registratie van het geneesmiddel, fase IV-onderzoek, kan plaatsvinden met of zonder het onderwerpen van personen aan handelingen en/of het aan hen opleggen van een bepaalde gedragswijze. Fase IV-onderzoek kan daardoor wel- of niet-WMO-plichtig zijn.

Overigens is het onderscheid tussen wel- en niet-WMO-plichtig onderzoek niet altijd duidelijk. Hierop wordt later nader ingegaan.



3.2 Niet-WMO-plichtig onderzoek niet wettelijk getoetst

De toepasselijkheid van de WMO bepaalt of een onderzoek vooraf moet worden getoetst.

WMO-plichtig onderzoek

WMO-plichtig onderzoek moet op grond van de WMO vooraf worden getoetst. Deze toetsing gebeurt door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) of door een medisch-ethische toetsingscommissie (METC).^[27]

WMO-plichtig onderzoek wordt door de CCMO of een METC beoordeeld aan de hand van artikel 3 van de WMO. Bij de toetsing door een METC wordt onder andere beoordeeld of het waarschijnlijk is dat het onderzoek zal leiden tot nieuwe inzichten in de medische wetenschap (artikel 3 sub a WMO). Als dat niet het geval is, kan dat voor een METC reden zijn om het onderzoek niet goed te keuren. Hetzelfde geldt voor onderzoeken waarbij bijvoorbeeld een groot aantal beroepsbeoefenaren wordt betrokken, hoewel het onderzoek een geneesmiddel betreft dat wordt voorgeschreven bij veel voorkomende aandoeningen en er dus via een kleiner aantal beroepsbeoefenaren al veel gegevens zouden kunnen worden verzameld. Dergelijke kenmerken van een onderzoek kunnen de beoordelende METC tot het oordeel leiden dat marketingdoeleinden een te grote rol spelen in het onderzoek, op grond waarvan de METC het onderzoeksprotocol niet zal goedkeuren en het onderzoek niet mag worden uitgevoerd.

Niet-WMO-plichtig onderzoek

Niet-WMO-plichtig onderzoek hoeft op grond van de wet niet vooraf te worden getoetst.

[27] De taak van de CCMO is het waarborgen van de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Zij doet dit door het toetsen van protocollen voor WMO-plichtig medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen aan de daarvoor vastgestelde wettelijke bepalingen. Ook beoordeelt en erkent de CCMO de Medisch Ethische Toetsingscommissies (METC's) en houdt zij toezicht op de werkzaamheden van de erkende METC's. Er zijn 30 erkende METC's. De CCMO is tevens een administratief beroeps- en bezwaarorgaan: bij twijfel over een door een METC gegeven oordeel, fungeert de CCMO als beroepsorgaan.

Zelfreguleringsinstantie Stichting Code Geneesmiddelenreclame (CGR) heeft in haar Gedragscode Geneesmiddelenreclame wel *zelfreguleringsnormen* opgenomen voor het doen van niet-WMO-plichtig onderzoek. Op grond daarvan moet niet-WMO-plichtig onderzoek gebeuren ofwel op grond van een door de CGR goedgekeurde Standard Operating Procedure (SOP), ofwel na voorafgaande goedkeuring van het onderzoeksprotocol door de CGR. Voorwaarden voor goedkeuring van het protocol of de SOP door de CGR zijn onder andere dat de doelstelling van het onderzoek zinvol en legitiem is en de opzet en uitvoering ervan voldoende kwaliteit waarborgen. Aspecten als het ontbreken van een schriftelijke dienstverleningsovereenkomst, het ontbreken van gemotiveerde noodzaak of wenselijkheid van het onderzoek, in het bijzonder in relatie tot eventueel eerder uitgevoerd onderzoek met betrekking tot hetzelfde geneesmiddel, het includeren van grote aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten, te rekruteren door artsenbezoekers, en het oogpunt om patiënten te laten 'omzetten' op het betreffende geneesmiddel, kunnen in combinatie leiden tot een negatief advies wegens het onvoldoende aangetoond zijn dat het onderzoek zinvol en legitiem is. In een dergelijk geval kan de CGR de veronderstelling uiten dat marketingdoeleinden bij de totstandkoming van het onderzoeksplan bepalend zijn geweest.^[28] Zoals gezegd gaat het bij de toetsing door de CGR echter niet om een wettelijk geregelde toetsing, maar om een toetsing die voortvloeit uit de zelfreguleringsnormen. Hierop kan geen overheidstoezicht worden gehouden. Ook de CGR houdt op de naleving van deze normen door haar leden^[29] geen actief toezicht. De naleving van de normen door niet-leden onttrekt zich geheel aan enig toezicht.

Onderscheid wel en niet-WMO-plichtig onderzoek

Het onderscheid tussen wel en niet-WMO-plichtig onderzoek is niet altijd duidelijk. De beoordeling of het al dan niet gaat om WMO-plichtig onderzoek ligt bij de verrichter van het onderzoek. Acht deze het onderzoek WMO-plichtig, dan legt hij het voor aan een METC. Beoordeelt hij het onderzoek als niet-WMO-plichtig, dan hoeft op grond van de wet noch dit oordeel, noch het protocol van het voorgenomen onderzoek te worden getoetst. Uit de interviews kwam naar voren dat dit ontbreken van een toets in dergelijke situaties door de METC als een probleem wordt ervaren.

Bij twijfel kan het onderzoek worden voorgelegd aan een METC voor het oordeel over het al dan niet bestaan van een WMO-toetsingsplicht. Als de METC oordeelt dat er sprake is van niet-WMO-plichtig onderzoek, onthoudt de METC zich (behoudens uitzonderingen) van een inhoudelijk oordeel. De geïnterviewde METC attendeert onderzoekers op advies van de CCMO in een dergelijk geval op het bestaan van de zelfreguleringsregels van de CGR.

[28] Zie bijvoorbeeld CGR-advies A08.014 van 23 februari 2008.

[29] Bij de CGR zijn aangesloten de KNMP, KNMG, Nefarma, Nefrofarm, Bogin en Centraal Bureau Drogisterijbedrijven (www.cgr.nl).

Gecombineerde toetsingscriteria met betrekking tot marketingdoeleinden gehanteerd door CCMO, METC en/of CGR

Ontbreken van aannemelijk vooruitzicht dat het onderzoek zal leiden tot nieuwe inzichten in de medische wetenschap

Betrekken van groot aantal beroepsbeoefenaren, hoewel het een geneesmiddel betreft dat wordt voorgeschreven bij veel voorkomende aandoeningen

Ontbreken van een schriftelijke dienstverleningsovereenkomst

Ontbreken van gemotiveerde noodzaak of wenselijkheid van het onderzoek, in het bijzonder in relatie tot eventueel eerder uitgevoerd onderzoek met betrekking tot hetzelfde geneesmiddel

Includeren van grote aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten, te rekruteren door artsenbezoekers

Oogpunt om patiënten te laten 'omzetten' op het betreffende geneesmiddel

3.3 Risico verschilt per categorie van onderzoek, geneesmiddelengroep en doelgroep van onderzoek

Meeste risicovolle categorie van onderzoek

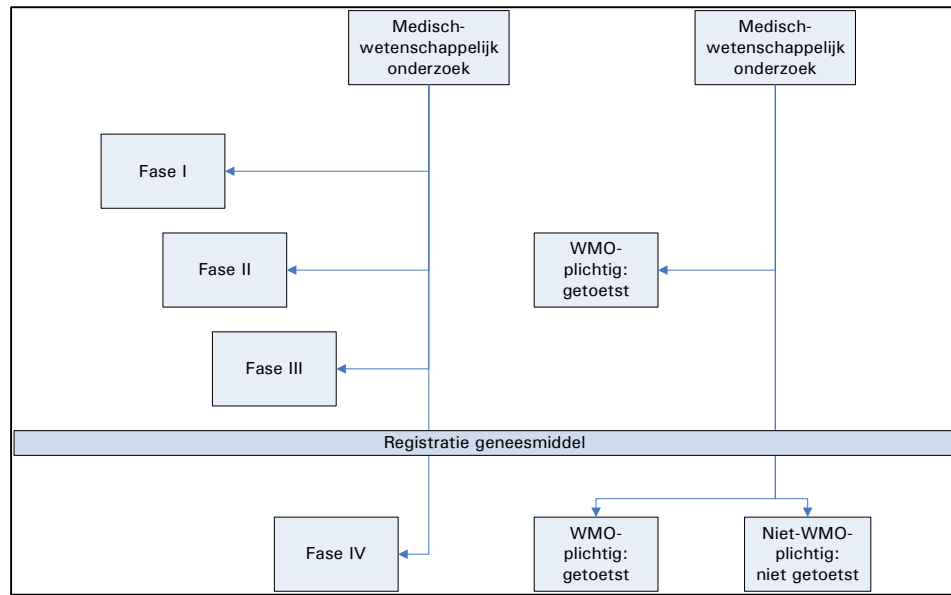
Fase I, II en III-onderzoek is altijd WMO-plichtig en wordt derhalve altijd vooraf getoetst door een METC of de CCMO. Dat geldt ook voor fase IV-onderzoek dat WMO-plichtig is. Hoewel de CCMO en de METC's niet specifiek toetsen op de rol die marketingdoeleinden spelen, hanteren zij wel aanverwante toetsingscriteria.^[30] De veronderstelling is daarom dat de wettelijk verplichte toetsing vooraf door de CCMO of een METC toch een zekere waarborg biedt dat marketingdoeleinden geen grote rol spelen. In het volgende hoofdstuk zal blijken dat deze veronderstelling op grote lijnen strookt met de resultaten uit het documentenonderzoek.

Bij fase IV-onderzoek dat niet-WMO-plichtig is, voorziet de wet niet in enige toets. De enige beperking die geldt, is de zelfreguleringsnorm met betrekking tot de goedgekeurde SOP of het goedgekeurde onderzoeksprotocol. Veruit de meeste fase IV-onderzoeken gebeuren op grond van een goedgekeurde SOP.^[31] Een SOP kan echter zodanig algemeen geformuleerd zijn dat in een fase IV-onderzoek marketingdoeleinden een grote rol kunnen spelen, zonder dat daardoor expliciet in strijd met de SOP wordt gehandeld. In het documentenonderzoek zijn voorbeelden hiervan aangetroffen. Bovendien wordt op naleving van goedgekeurde SOP's geen toezicht gehouden. Hierdoor biedt ook een goedgekeurde SOP weinig garanties dat marketingdoeleinden geen grote rol kunnen spelen in fase IV-onderzoek. Als gevolg van het ontbreken van een wettelijke toets of een andere effectieve waarborg, bestaat voornamelijk in de categorie van

[30] Sinds 01 januari 2009 beoordelen CCMO en METC's ook onderzoekscontracten. Deze beoordeling gebeurt op twee aspecten: de regels voor de voortijdige beëindiging van het onderzoek en de openbaarmaking van de onderzoeksgegevens. Bron: www.ccmo.nl

[31] Er zijn ongeveer 50 vergunninghouders die een langlopende goedkeuring van de CGR hebben ontvangen voor hun Standard Operating Procedure. Daarnaast beoordeelt de CGR per jaar enkele onderzoeksprotocollen van niet-WMO-plichtig onderzoek.

het niet-WMO-plichtige fase IV-onderzoek de kans dat onderzoek wordt uitgevoerd dat primair marketingdoeleinden dient.



Risicovolle geneesmiddelengroepen en doelgroepen

Binnen de categorie van niet-WMO-plichtig fase IV-onderzoek kwamen uit de interviews enkele risicovolle geneesmiddelengroepen en doelgroepen naar voren. Het grootste risico op het vóórkomen van fase IV-onderzoeken waarin marketing het doel vormt, is te verwachten bij recent op de markt gebrachte geneesmiddelen met een grote winstmarge voor de vergunninghouder en waarvan de ontwikkelingskosten hoog zijn geweest. Naar verwachting gaat het veelal om geneesmiddelen die sterk moeten concurreren met soortgelijke of generieke geneesmiddelen ('me too-preparaten') en die langdurig moeten worden gebruikt voor de behandeling van de onderliggende ziekte. Als voorbeelden noemden geïnterviewden geneesmiddelen voor bijvoorbeeld hypertensie, diabetes en maagklachten. Uit literatuuronderzoek kwam naar voren dat ook *lifestyle*-middelen die nog niet in de breedte als remedie voor een gezondheidsprobleem worden gezien, een risicovolle geneesmiddelengroep vormen.^[32] Als belangrijkste doelgroep werd genoemd huisartsen, omdat zij veel patiënten met diverse ziektebeelden zien. Daardoor hebben zij een groot potentieel aan patiënten voor de onderzoeken. Daarnaast zouden zij door de diversiteit aan te behandelen ziektebeelden zelf niet altijd exact op de hoogte zijn van de meest recente ontwikkelingen op geneesmiddelengebied. Ook cardiologen werden genoemd als doelgroep, omdat op de markt voor geneesmiddelen voor cardiovasculair risicomanagement de kans op fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden door de geïnterviewden groot wordt geacht.

Effect van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden

Het effect van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden werd als groot ingeschat. Volgens geïnterviewden ontstaat de verleiding om patiënten op het onderzochte geneesmiddel 'om te zetten' teneinde aan het onderzoek te kunnen deelnemen. Daarnaast werd genoemd het minder bewuste effect dat een geneesmiddel na deelname

[32] *Seeding Trials. Literatuuronderzoek naar fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden*, Gezonde sepsis, november 2008, p. 11.

aan fase IV-onderzoek vaker wordt voorgeschreven doordat de beroepsbeoefenaar de naam van het geneesmiddel en van de vergunninghouder relatief vaak hoort, ziet en gebruikt. Ook de intensievere contacten met de artsenbezoekers, die het onderzoek uitzetten, hebben een bevorderend effect op het voorschrijven door beroepsbeoefenaren. Daarnaast doet de beroepsbeoefenaar ook ervaring op met het gebruik van het geneesmiddel, wat tot veelvuldiger voorschrijven kan leiden.

Literatuuronderzoek bevestigde deze interviewresultaten. Het effect van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden op het voorschrijfgedrag van beroepsbeoefenaren is in slechts één studie onderzocht. Uit deze studie bleek dat het voorschrijven van het geneesmiddel dat onderzocht werd, toenam. Dit effect werd door de onderzoekers verklaard door het ontstaan van vertrouwdheid met het geneesmiddel en de versterkte relatie met de industrie, welke versterkte relatie loyaliteit geeft. Daarnaast bleek ook uit de literatuur dat fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden door beroepsbeoefenaren als een effectief marketinginstrument wordt beschouwd. Dat wordt ook als aannemelijk beschouwd, gezien het feit dat dergelijk onderzoek (nog steeds) wordt uitgevoerd.^[33]

Risicovolle geneesmiddelengroepen (naar voren gekomen uit interviews en literatuuronderzoek)

Recent op de markt gebrachte geneesmiddelen met een grote winstmarge voor de vergunninghouder en waarvan de ontwikkelingskosten hoog zijn geweest

Geneesmiddelen die sterk moeten concurreren met soortgelijke of generieke geneesmiddelen ('me too-preparaten')

Geneesmiddelen die langdurig moeten worden gebruikt voor de behandeling van de onderliggende ziekte

Lifestyle-middelen die nog niet in de breedte als remedie voor een gezondheidsprobleem worden gezien

[33] *Seeding Trials. Literatuuronderzoek naar fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden*, Gezonde sceptis, november 2008, p. 7 en 9.

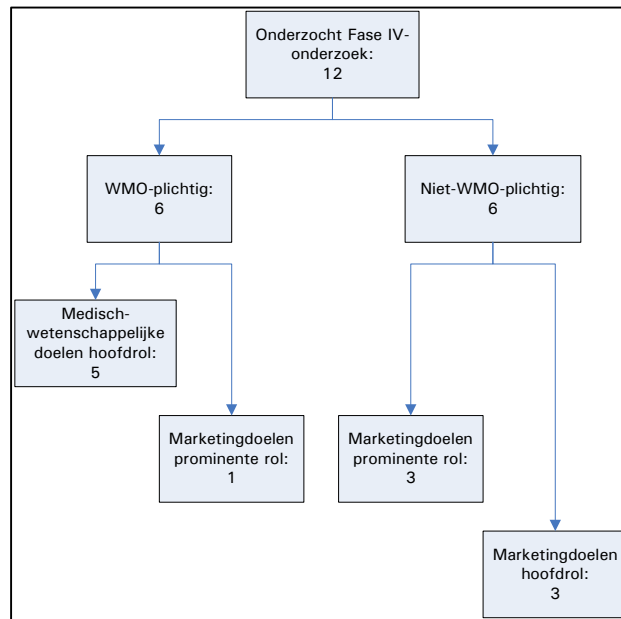
4 Resultaten uit documentenonderzoek: werking van mechanisme van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden

Op basis van de resultaten uit de interviews en het literatuuronderzoek, beschreven in hoofdstuk 3, zijn criteria opgesteld aan de hand waarvan een selectie is gemaakt van geneesmiddelen waarbij de kans groot was dat er fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden werd uitgevoerd.^[34] Bij de vergunninghouders van drie van dergelijke 'hoog-risico geneesmiddelen' is vervolgens een inspectiebezoek afgelegd. Het ging hierbij om een opioïd, een antidepressivum en een bloeddrukverlager. Bij dit inspectiebezoek zijn documenten over al het fase IV-onderzoek met betrekking tot het 'hoog-risico geneesmiddel' gevorderd.^[35] Al het fase IV-onderzoek uit deze drie sets van documenten is beoordeeld op de mate waarin marketingdoeleinden een rol speelden in het fase IV-onderzoek. Daarbij is een indeling gemaakt in fase IV-onderzoek waarin marketingdoeleinden een hoofdrol speelden, fase IV-onderzoek waarin marketingdoeleinden een prominente rol speelden, en fase IV-onderzoek waarin marketingdoeleinden geen of een beperkte rol speelden. Deze beoordeling is gebeurd met behulp van een voorlopige lijst van aanwijzingen voor fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden (opgesteld aan de hand van de resultaten uit de interviews en het literatuuronderzoek), en ook op grond van het algemene beeld van marketingdoeleinden binnen de fase IV-onderzoeken. Uit de onderzoeken waarvan was geconcludeerd dat marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol speelden, is vervolgens geanalyseerd welke elementen tot het ontstaan van dat beeld hebben geleid.

In totaal ging het om twaalf onderzoeken, waarvan zes WMO-plichtig en zes niet-WMO-plichtig. Eén van de onderzoeken was gestart in 2001, één in 2003 en de overige tien onderzoeken waren gestart in 2004 of later. Voor enkele onderzoeken (drie, alle niet-WMO-plichtig) is geconcludeerd dat marketingdoeleinden een hoofdrol speelden in het onderzoek. In andere onderzoeken (één WMO-plichtig onderzoek en drie niet-WMO-plichtige onderzoeken) speelden marketingdoeleinden geen hoofdrol, maar wel een prominente rol. In weer andere onderzoeken (vijf, alle WMO-plichtig) speelden marketingdoeleinden geen of een beperkte rol en was de hoofdrol weggelegd voor de medisch-wetenschappelijke doelen van het onderzoek. De onderzoeken waarin marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol speelden, hebben bijgedragen aan het beantwoorden van de vraag naar de werking van het mechanisme van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden. In dit hoofdstuk vindt u daarom, geclusterd per onderwerp, alle elementen die de basis hebben gevormd voor het oordeel dat zeven fase IV-onderzoeken hoofdzakelijk of in aanzienlijke mate marketingdoeleinden dienden. Aan het eind van elk onderdeel vindt u een opsomming van de belangrijkste elementen. De beoordeelde onderzoeken waarbij marketingdoeleinden geen of een zeer beperkte rol speelden, blijven hier buiten beschouwing. Belangrijk is het om op te merken dat veel van de besproken elementen op zichzelf niet tot de conclusie kunnen leiden dat marketingdoeleinden een hoofdrol spelen in een onderzoek. Vaak gaat het om een combinatie van elementen en moeten deze worden beoordeeld in het kader van het gehele onderzoek. In het algemene beeld dat daaruit ontstaat, kan vervolgens de rol van de marketingdoeleinden worden beoordeeld.

[34] De selectiecriteria van deze risicoselectie vindt u in bijlage 2.

[35] De lijst met gevorderde documenten vindt u in bijlage 3.



4.1 Aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten vormen mogelijk aanwijzing voor marketingdoelen

In verscheidene onderzoeksprotocollen bleek het beoogde (minimum en maximum) aantal deelnemende beroepsbeoefenaren en geïnccludeerde patiënten niet vooraf te zijn vastgesteld. Ook het beoogde (minimum en maximum) aantal te includeren patiënten per deelnemende beroepsbeoefenaar was vaak niet vastgesteld in het protocol. Soms waren deze aantallen wel vastgesteld in het protocol, maar werden in bijvoorbeeld de instructies aan artsenbezoekers andere richtaantallen genoemd. Ook kwam het voor dat deze aantallen wel waren vastgesteld, maar niet in het protocol waren opgenomen. Tijdens het verloop of na afloop van de onderzoeken bleken in veel gevallen de gegevens omtrent de aantallen deelnemende beroepsbeoefenaren en geïnccludeerde patiënten niet eenduidig te zijn. In verschillende publicaties en andere documenten werden verschillende aantallen genoemd. Ook waren de vooraf vastgestelde aantallen in veel gevallen overschreden, soms met honderden patiënten. Bij deze uitbreiding van het onderzoek werd dan geen toelichting gegeven en op de eventuele wetenschappelijke waarde ervan werd bij de resultaten op geen enkele manier ingegaan. Ook kwam het voor dat de, zo al vastgestelde, aantallen lang niet gehaald werden, waaraan vervolgens geen consequenties voor de betrouwbaarheid en representativiteit van de resultaten werden verbonden. Ook overigens ontbrak in de onderzoeken waarbij marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol speelden veelal elke wetenschappelijk verantwoorde onderbouwing van de beoogde aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten. Er werd geen systematische steekproef getrokken en er werd niet toegelicht hoe de gekozen aantallen zich verhielden tot de betrouwbaarheid en representativiteit van de resultaten enerzijds en tot het niet op onnodig grote schaal uitvoeren van onderzoek anderzijds. Veelal ging het om zeer grote aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten, tot 484 respectievelijk 3.366. Het aantal geïnccludeerde patiënten per beroepsbeoefenaar liep op tot 47. In een enkel geval kwam het aantal ingevulde patiëntenformulieren per beroepsbeoefenaar niet overeen met het opgegeven aantal ingesloten patiënten. Ook kwam het voor dat beroepsbeoefenaren meermaals voorkwamen op de lijst van deelnemende beroepsbeoefenaren. Dat kan er op wijzen dat deze beroepsbeoefenaren meer dan één keer het maximum aantal patiënten konden insluiten.

Element
Beoogd (minimum en maximum) aantal beroepsbeoefenaren en patiënten niet vooraf vastgesteld in protocol
Beoogde (minimum en maximum) aantal patiënten per beroepsbeoefenaar niet vastgesteld in protocol
Beoogde (minimum en maximum) aantallen wel vastgesteld in het protocol, maar daarnaast afwijkende informatie
Onduidelijkheid tijdens het verloop of na afloop over de aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten
Overschrijding van vooraf vastgestelde aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten zonder consequenties voor of toelichting bij resultaten
Niet behalen van aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten zonder consequenties voor of toelichting bij resultaten
Ontbreken van wetenschappelijk verantwoorde onderbouwing van beoogde aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten en van afweging van betrouwbaarheid en representativiteit resultaten tegen het niet op onnodig grote schaal uitvoeren van onderzoek
Deelname en inclusie van zeer grote aantallen beroepsbeoefenaren, patiënten en patiënten per beroepsbeoefenaar
Vershil tussen aantal ingevulde patiëntenformulieren per beroepsbeoefenaar en opgegeven aantal ingesloten patiënten
Meermaals voorkomen van beroepsbeoefenaren op lijst van deelnemende beroepsbeoefenaren

4.2 Wijze van selectie van beroepsbeoefenaren en patiënten kan duiden op marketingdoeleinden

In alle onderzoeken konden niet alleen patiënten die het onderzochte geneesmiddel al gebruikten, maar ook nieuwe gebruikers worden geïncludeerd. Daardoor zou de keuze van de beroepsbeoefenaar met betrekking tot het voor te schrijven geneesmiddel kunnen worden beïnvloed door de mogelijkheid om de patiënt te includeren in het lopende onderzoek. Er was namelijk geen waarborg opgenomen om te voorkomen dat de beroepsbeoefenaar het betreffende geneesmiddel zou voorschrijven teneinde deel te kunnen nemen aan het onderzoek. Dit spanningsveld was nog groter bij de onderzoeken waarbij de verplichting bestond een bepaald aantal patiënten te includeren.

Element
Mogelijkheid nieuwe gebruikers te includeren zonder waarborg om te voorkomen dat de geneesmiddelenkeuze van de beroepsbeoefenaar wordt beïnvloed door het lopende onderzoek
Mogelijkheid nieuwe gebruikers te includeren zonder waarborg om te voorkomen dat de geneesmiddelenkeuze van de beroepsbeoefenaar wordt beïnvloed door het lopende onderzoek, in combinatie met verplichting een bepaald aantal patiënten te includeren

4.3 Verhouding tussen vergoeding en tegenprestatie mogelijk aanwijzing voor fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden

Bij alle onderzoeken waarin marketingdoeleinden een hoofdrol speelden en bij twee van de onderzoeken waarin marketingdoeleinden een prominente rol speelden, was de vergoeding voor de beroepsbeoefenaar hoog in verhouding tot de te verrichten werkzaamheden. De werkzaamheden die de beroepsbeoefenaar in het kader van het onderzoek moest uitvoeren, waren vaak minimaal, bijvoorbeeld het invullen van een kort en zeer eenvoudig screenings- of beoordelingsformulier, met weinig wetenschappelijke gegevens. Soms moest de beroepsbeoefenaar geen handelingen verrichten die hij niet standaard moest verrichten in het kader van de patiëntenzorg, of moest bijvoorbeeld alleen de bloeddruk worden opgemeten. In sommige onderzoeken was het mogelijk de vergoeding voor de eerste vijf of tien patiënten in te ruilen voor een *personal digital assistant* (PDA) respectievelijk *iPod*. Een enkele keer mocht de beroepsbeoefenaar bij wijze van vergoeding de gebruikte bloeddrukmeter behouden. In een enkel geval was de vergoeding die een specialist kreeg vele malen hoger dan de vergoeding die een huisarts kreeg voor dezelfde handelingen (het verschil was onevenredig aan het verschil in uurtarieven). Ook bij onderzoeken waarbij meer wetenschappelijke gegevens moesten worden aangeleverd, kwam het voor dat de vergoeding in verhouding aan de hoge kant was. Daarnaast was de vergoeding soms opgebouwd uit zo'n vijf posten, waarbij de inzichtelijkheid van de vergoeding en de daarvoor te leveren prestaties beperkt werd. Soms was daarbij onduidelijk aan wie de vergoedingen toekwamen. Ook ontbrak vaak de onderbouwing van de hoogte van de vergoeding.

Het met een te hoog bedrag honoreren van de door de beroepsbeoefenaar uit te voeren werkzaamheden is in strijd met onderdeel 1.2 D (betreffende de honorering van dienstverlening) van de Beleidsregels betreffende de nadere invulling van het begrip gunstbetoon^[36]. Daarin is opgenomen dat de beloning voor door beroepsbeoefenaren geleverde diensten in redelijke verhouding moet staan tot de geleverde tegenprestatie.

[36] Staatscourant 29 juni 2007.

Element
Te hoge vergoeding in verhouding tot te verrichten werkzaamheden
Minimale specifiek in het kader van het onderzoek uit te voeren werkzaamheden
Mogelijkheid vergoeding voor vastgesteld aantal ingesloten patiënten om te ruilen voor niet-praktijkgebonden vergoeding in natura
Onevenredig verschil tussen vergoeding voor huisartsen en specialisten
Opbouw van vergoeding uit verschillende posten met verlies van inzichtelijkheid hoogte vergoeding en/of bestemming vergoeding
Ontbreken van onderbouwing van hoogte vergoeding

4.4 (Ontbreken) wetenschappelijke waarde onderzoek wijst mogelijk op marketingdoelen

Voor de meeste onderzoeken waarin marketingdoeleinden een hoofd- of prominente rol speelden, waren de onderzoeksdoelen zeer algemeen geformuleerd. Bovendien bleken ze achteraf veelal slechts in zeer beperkte mate te zijn gerealiseerd. Vaak werden door middel van korte en zeer eenvoudige screenings- of beoordelingsformulieren maar weinig (wetenschappelijke) gegevens verzameld. De resultaten die waren verkregen, waren in twee gevallen oppervlakkig en van beschrijvende en weinig wetenschappelijke aard. Bovendien beantwoordden de verzamelde resultaten niet aan de onderzoeksdoelen. De conclusie was zeer algemeen verwoord. In een enkel geval werden de werkzaamheden die de beroepsbeoefenaar moest uitvoeren, binnen het bedrijf omschreven als "heel eenvoudig", "(vooral aankruisen)", "kost heel weinig tijd (2 min. per formulier)" of "Makkelijk, snel en eenvoudig". Het invullen van deze formulieren "kan direct waar patiënt bijzit (2 minuten)". Bij vier van de onderzochte onderzoeken was het nut van of de noodzaak voor de opeenvolging van de vier onderzoeken onduidelijk. De gegevens die werden verzameld waren, op één of enkele punten na, voor alle onderzoeken hetzelfde. Ook de doelen voor de onderzoeken verschilden onderling nauwelijks, waardoor de onderzoeken niet tot nauwelijks toevoegden aan de doelen van de voorgaande onderzoeken. Daarbij werd geen afdoende verklaring gegeven voor dit herhaaldelijk uitvoeren van nagenoeg identieke onderzoeken en het verzamelen van nagenoeg dezelfde gegevens. De doelstelling van de onderzoeken rechtvaardigde derhalve niet het betrekken van duizenden patiënten. Ook overigens was vaak de toegevoegde waarde van het onderzoek onduidelijk. Verder bleek in geen van de onderzoeken waarin marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol speelden, van enige vorm van monitoring of verificatie van de verstrekte patiëntengegevens. In een enkel geval was in het onderzoeksprotocol opgenomen dat het bedrijf de studie of deelname van een patiënt aan de studie om welke reden dan ook kon beëindigen.

Element
Zeer algemeen geformuleerde onderzoeksdoelen
Onderzoeksdoelen slechts in zeer beperkte mate gerealiseerd
Verzameling van minimale (wetenschappelijke) gegevens door middel van korte en zeer eenvoudige screenings- of beoordelingsformulieren
Verzameling van gegevens die niet aansluiten bij onderzoeksdoelen
Verkregen resultaten oppervlakkig en van beschrijvende en weinig wetenschappelijke aard
Zeer algemeen verwoorde conclusie
Omschrijving werkzaamheden beroepsbeoefenaar als "Makkelijk, snel en eenvoudig", "vooral aankruisen", "kost heel weinig tijd (2 min. per formulier)" of dergelijke
Onduidelijk nut van of noodzaak voor (opeenvolging van) onderzoek(en)
Onduidelijke toegevoegde waarde van het onderzoek na registratieonderzoek en naast reguliere bijwerkingenregistratie (doelstelling rechtvaardigt niet het betrekken van honderden/duizenden patiënten)
Ontbreken (niet blijken) van monitoring of verificatie van patiëntengegevens
Mogelijkheid bedrijf om studie of deelname van patiënt aan studie om welke reden dan ook te beëindigen

4.5 (Ontbreken) publicatie en terugkoppeling van resultaten duidt mogelijk op marketingdoeleinden

Terugkoppeling van de resultaten of conclusies van onderzoeken aan deelnemende beroepsbeoefenaren bleek bij de meeste onderzoeken waarbij marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol speelden, niet aan de orde te zijn. In de meeste onderzoeksprotocollen was ook niet opgenomen dat resultaten en conclusies zouden worden gepubliceerd en teruggekoppeld aan de deelnemers. Ook werden de resultaten niet altijd gepubliceerd. Als dat wel gebeurde, was dat veelal in de vorm van een poster die werd gepresenteerd op een congres. In een enkel geval bleek een dergelijke publicatie te zijn gebaseerd op de gegevens van 54 procent van het totaal aantal geïncludeerde patiënten, aangeleverd door 69 procent van het totaal aantal deelnemende beroepsbeoefenaren. Ook overigens zijn door middel van verschillende posters licht afwijkende resultaten gepubliceerd, mogelijk als gevolg van verschillende publicatiedata met verschillende (hoeveelheden) gegevens als basis. In een geval waren in het interne rapport over de studieresultaten ook de verkoopcijfers van het betreffende geneesmiddel opgenomen.

Element
Geen terugkoppeling van resultaten en conclusies aan deelnemende beroepsbeoefenaren
Geen geplande terugkoppeling of publicatie van resultaten en conclusies in onderzoeksprotocol
Geen publicatie van resultaten en conclusies
Publicatie van resultaten en conclusies uitsluitend in de vorm van poster op congres
Publicatie op basis van onvolledige onderzoeksgegevens
Opname verkoopcijfers in resultaatsrapport onderzoek

4.6 Positie onderzoek in bedrijfsstrategie / -documenten is mogelijk aanwijzing voor marketingdoeleinden

De positie van een bepaald onderzoek of van fase IV-onderzoek in het algemeen in de bedrijfsstrategie of in documenten met betrekking daartoe kan er op wijzen dat het onderzoek voornamelijk marketingdoeleinden dient. Voor de onderzoeken met betrekking tot één van de drie onderzochte geneesmiddelen – bij welke onderzoeken marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol bleken te spelen – was het genereren van voorschriften voor het betreffende geneesmiddel expliciet als doel van het fase IV-onderzoek genoemd. Het ging daarbij op de korte termijn om het direct starten met het voorschrijven van het geneesmiddel en op de middellange termijn om het breder en veelvuldiger voorschrijven van het geneesmiddel door ervaring ermee. Op de lange termijn ging het om publicatie van ondersteunende artikelen en symposia over het gebruik van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk. Daarnaast werd fase IV-onderzoek in één adem genoemd met advertentiecampagnes, gimmicks en artsenbezoekers.

Element
Benadering van fase IV-onderzoek in bedrijfsstrategie als methode om het voorschrijven te bevorderen of anderszins als marketinginstrument

4.7 Betrokkenheid Marketing & Sales afdeling en artsenbezoekers wijst mogelijk op marketingdoelen

Bij enkele onderzoeken bestond onduidelijkheid over de initiatiefnemer voor de onderzoeken en de opsteller van de onderzoeksprotocollen. De marketingafdeling bleek daarbij betrokken te zijn. Ook was in enkele gevallen de marketingafdeling betrokken bij het budgetmanagement. Verder waren alle onderzoeken waarbij marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol speelden, uitgezet door artsenbezoekers. Voor één onderzoek bleek dat artsenbezoekers daarbij de aansporing hadden gehad om de deelnemende beroepsbeoefenaren vaak te bezoeken. Daarbij was een passage in de overeenkomst opgenomen waarin de beroepsbeoefenaar akkoord ging met het tweewekelijks ontvangen van de artsenbezoeker voor bespreking van de stand van zaken en

beantwoording van eventuele vragen. Deze vervolfbezoeken werden door de artsenbezoeker met de assistente ingepland. In een ander onderzoek waarbij marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol bleken te spelen, werd in de instructie aan de artsenbezoekers als reden voor het fase IV-onderzoek geformuleerd het genereren van recepten. In enkele onderzoeken die niet werden uitgezet door artsenbezoekers, kon 'sales personeel' wel beroepsbeoefenaren aanbevelen als potentiële onderzoekers voor fase IV-onderzoek. Daarbij waren geen criteria opgesteld voor deze aanbeveling, waardoor de waarborg ontbrak dat 'sales'-criteria geen rol speelden bij deze aanbeveling. In een enkel onderzoek was gunstbetoon verwerkt: bij een tweede bezoek van de artsenbezoeker in het kader van het onderzoek kreeg de beroepsbeoefenaar zonder enige tegenprestatie een geschenk.

Element
Onduidelijkheid over (betrokkenheid van marketingafdeling bij) initiatiefname onderzoeken en opstelling onderzoeksprotocollen
Betrokkenheid marketingafdeling bij budgetmanagement fase IV-onderzoek
Onderzoek uitgezet door artsenbezoekers
Aansporing en formalisering van veelvuldig contact tussen artsenbezoeker en beroepsbeoefenaar
Opgeven van doel van genereren van voorschriften aan uitzetters onderzoek
Aanbevelen van potentiële onderzoekers door 'sales personeel' zonder vooraf vastgestelde criteria
Integratie gunstbetoon in fase IV-onderzoek

4.8 (Ontbreken) compliance aan eigen procedures kan duiden op marketingdoeleinden

Ten aanzien van een enkel onderzoek werd geconstateerd dat het onderzoeksprotocol niet volledig werd nageleefd. In het betreffende protocol was opgenomen dat de beroepsbeoefenaar de patiënt toestemming zou vragen diens gegevens anoniem te verwerken. In de dienstverleningovereenkomst werd echter uitsluitend getekend voor het informeren van de patiënt dat zijn/haar gegevens anoniem worden verwerkt. Ook bleek bij een enkel onderzoek dat de eigen Standard Operating Procedure (SOP) niet volledig werd nageleefd. Het ging daarbij om een SOP die door de CGR was goedgekeurd, wat gebeurt op grond van de CGR-regels. Niet al het onderzoek bleek volledig conform deze goedgekeurde SOP te worden uitgevoerd. Zo was in deze SOP het streven vastgelegd om de data te publiceren en deelnemende beroepsbeoefenaren op de hoogte te houden van de (tussentijdse) resultaten van de onderzoeken. In de protocollen van geen van beide onderzoeken waarop deze SOP van toepassing was, waren echter beide onderdelen opgenomen. Ook bleek niet van herziening van de SOP, hoewel de maximale termijn voor herziening al was verlopen.

Element

Niet volledig uitvoeren van het onderzoek conform het protocol

Niet volledig ontwerpen of uitvoeren van het onderzoek conform de Standard Operating Procedure

5 De beoordeling van de rol van marketingdoeleinden in fase IV-onderzoek

In het vorige hoofdstuk heeft u een opsomming kunnen lezen van elementen die zijn aangetroffen in fase IV-onderzoek waarin marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol bleken te spelen. Sommige van deze afzonderlijke elementen kunnen al tot de conclusie leiden dat het onderzoek marketingdoeleinden dient. In andere gevallen zal door de combinatie van elementen, beoordeeld in het kader van het gehele onderzoek, het algemene beeld ontstaan dat er sprake is van een prominente of hoofdrol voor marketingdoeleinden. In dit hoofdstuk worden eerst enkele voorbeelden gegeven van combinaties van elementen die tijdens het documentenonderzoek zijn aangetroffen. Vervolgens wordt een shortlist gegeven van de vijf meest kritische en duidelijke aanwijzingen dat marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol spelen in een fase IV-onderzoek. De vijf elementen uit deze shortlist kunnen zonder verder onderzoek worden beoordeeld aan de hand van het onderzoeksprotocol en de dienstverleningsovereenkomst. Deze shortlist kan voor de beroepsbeoefenaar als handvat dienen voor het beoordelen van de rol die marketingdoeleinden spelen in fase IV-onderzoek. Daarnaast kan de shortlist als startpunt dienen bij een nadere uitwerking van de beoordelingscriteria voor fase IV-onderzoek.

5.1 Verschillende combinaties van elementen aangetroffen

In het onderhavige onderzoek is geoordeeld dat zeven van de twaalf onderzochte fase IV-onderzoeken hoofdzakelijk of in aanzienlijke mate marketingdoeleinden dienden. Steeds was dit oordeel gebaseerd op een combinatie van elementen. Onderstaand vindt u als voorbeeld voor drie van deze zeven fase IV-onderzoeken de aangetroffen combinatie van elementen die de basis hebben gevormd voor het oordeel dat marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol speelden. Opgemerkt moet daarbij worden dat een andere combinatie of slechts één of enkele elementen ook al tot de conclusie hadden kunnen leiden dat een onderzoek marketingdoeleinden dient.

Voorbeeld 1:

In fase IV-onderzoek A, waarin marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol speelden, zijn de volgende elementen aangetroffen:

Aangetroffen combinatie van elementen
Deelname en inclusie van zeer grote aantallen beroepsbeoefenaren, patiënten en patiënten per beroepsbeoefenaar
Ontbreken van wetenschappelijk verantwoorde onderbouwing van beoogde aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten en van afweging van betrouwbaarheid en representativiteit resultaten tegen het niet op onnodig grote schaal uitvoeren van onderzoek
Onduidelijkheid tijdens het verloop of na afloop over de aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten
Overschrijding van vooraf vastgestelde aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten zonder consequenties voor of toelichting bij resultaten
Mogelijkheid nieuwe gebruikers te includeren zonder waarborg om te voorkomen dat de geneesmiddelenkeuze van de beroepsbeoefenaar wordt beïnvloed door het lopende onderzoek
Te hoge vergoeding in verhouding tot te verrichten werkzaamheden
Ontbreken van onderbouwing van hoogte vergoeding
Zeer algemeen geformuleerde onderzoeksdoelen
Minimale specifiek in het kader van het onderzoek uit te voeren werkzaamheden
Omschrijving werkzaamheden beroepsbeoefenaar als "Makkelijk, snel en eenvoudig", "vooral aankruisen", "kost heel weinig tijd (2 min. per formulier)" of dergelijk
Verzameling van minimale (wetenschappelijke) gegevens door middel van korte en zeer eenvoudige screenings- of beoordelingsformulieren
Verzameling van gegevens die niet aansluiten bij onderzoeksdoelen
Verkregen resultaten oppervlakkig en van beschrijvende en weinig wetenschappelijke aard
Zeer algemeen verwoorde conclusie
Onduidelijk nut van of noodzaak voor (opeenvolging van) onderzoek(en)
Ontbreken (niet blijken) van monitoring of verificatie van patiëntengegevens
Geen terugkoppeling van resultaten en conclusies aan deelnemende beroepsbeoefenaren
Publicatie van resultaten en conclusies uitsluitend in de vorm van poster op congres
Publicatie op basis van onvolledige onderzoeksgegevens
Benadering van fase IV-onderzoek in bedrijfsstrategie als methode om het voorschrijven te bevorderen of anderszins als marketinginstrument
Onduidelijkheid over (betrokkenheid van marketingafdeling bij) initiatiefname onderzoeken en opstelling onderzoeksprotocollen
Onderzoek uitgezet door artsenbezoekers
Integratie gunstbetoon in het fase IV-onderzoek

Voorbeeld 2:

In fase IV-onderzoek B, waarin marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol speelden, zijn de volgende elementen aangetroffen:

Aangetroffen combinatie van elementen
Deelname en inclusie van zeer grote aantallen beroepsbeoefenaren, patiënten en patiënten per beroepsbeoefenaar
Ontbreken van wetenschappelijk verantwoorde onderbouwing van beoogde aantallen beroepsbeoefenaren en patiënten en van afweging van betrouwbaarheid en representativiteit resultaten tegen het niet op onnodig grote schaal uitvoeren van onderzoek
Mogelijkheid nieuwe gebruikers te includeren zonder waarborg om te voorkomen dat de geneesmiddelenkeuze van de beroepsbeoefenaar wordt beïnvloed door het lopende onderzoek
Ontbreken van onderbouwing van hoogte vergoeding
Mogelijkheid vergoeding voor vastgesteld aantal ingesloten patiënten om te ruilen voor niet-praktijkgebonden vergoeding in natura
Zeer algemeen geformuleerde onderzoeksdoelen
Minimale specifiek in het kader van het onderzoek uit te voeren werkzaamheden
Verzameling van minimale (wetenschappelijke) gegevens door middel van korte en zeer eenvoudige screenings- of beoordelingsformulieren
Verkregen resultaten oppervlakkig en van beschrijvende en weinig wetenschappelijke aard
Onduidelijk nut van of noodzaak voor (opeenvolging van) onderzoek(en)
Ontbreken (niet blijken) van monitoring of verificatie van patiëntengegevens
Benadering van fase IV-onderzoek in bedrijfsstrategie als methode om het voorschrijven te bevorderen of anderszins als marketinginstrument
Onduidelijkheid over (betrokkenheid van marketingafdeling bij) initiatiefname onderzoeken en opstelling onderzoeksprotocollen
Onderzoek uitgezet door artsenbezoekers
Aansporing en formalisering van veelvuldig contact tussen artsenbezoeker en beroepsbeoefenaar
Niet volledig uitvoeren van het onderzoek conform het protocol

Voorbeeld 3:

In fase IV-onderzoek C, waarin marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol speelden, zijn de volgende elementen aangetroffen:

Aangetroffen combinatie van elementen
Deelname en inclusie van zeer grote aantallen beroepsbeoefenaren, patiënten en patiënten per beroepsbeoefenaar
Te hoge vergoeding in verhouding tot te verrichten werkzaamheden
Minimale specifiek in het kader van het onderzoek uit te voeren werkzaamheden
Zeer algemeen geformuleerde onderzoeksdoelen
Onduidelijk nut van of noodzaak voor (opeenvolging van) onderzoek(en)
Onderzoek uitgezet door artsenbezoekers
Betrokkenheid marketingafdeling bij budgetmanagement fase IV-onderzoek
Meermaals voorkomen van beroepsbeoefenaren op lijst van deelnemende beroepsbeoefenaren
Verskil tussen aantal ingevulde patiëntenformulieren per beroepsbeoefenaar en opgegeven aantal ingesloten patiënten
Opname verkoopcijfers in resultaatsrapport onderzoek
Geen publicatie van resultaten en conclusies
Geen terugkoppeling van resultaten en conclusies aan deelnemende beroepsbeoefenaren

5.2 Shortlist opgesteld van aanwijzingen voor fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden

In 2001 heeft de KNMG 400 beroepsbeoefenaren ondervraagd over het onderwerp fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden. 84 procent van deze beroepsbeoefenaren was van mening dat men niet mee moest doen aan fase IV-onderzoek als het vermoeden bestond dat het onderzoek marketingdoeleinden diende.^[37]

De beoordeling van de rol die marketingdoeleinden spelen, kan afhankelijk zijn van een groot aantal factoren en kan soms alleen in het kader van het volledige onderzoek plaatsvinden. Om toch – zonder diepgaand onderzoek – een snel oordeel over een fase IV-onderzoek te kunnen geven, vindt u onderstaand een shortlist van de vijf meest kritische en duidelijke aanwijzingen die uit dit onderzoek naar voren gekomen zijn, dat marketingdoeleinden een prominente of hoofdrol spelen in een fase IV-onderzoek. Geselecteerd zijn vijf elementen die de beoordelaar – bijvoorbeeld een beroepsbeoefenaar die is benaderd voor deelname aan fase IV-onderzoek – zonder verder onderzoek kan beoordelen aan de hand van het onderzoeksprotocol en de dienstverleningsovereenkomst. Verder gaat het om elementen die alle vijf *afzonderlijk* al een sterke aanwijzing vormen dat er sprake is van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden. De beoordelaar kan zich aan de hand van deze shortlist een meer geobjectiveerd oordeel vormen over het fase IV-onderzoek: als deze aanwijzingen, alleen of in combinatie, van toepassing zijn, is dat een sterke aanwijzing dat het fase IV-onderzoek marketingdoeleinden dient. Dit is dan een argument om niet deel te

[37] *Seeding Trials. Literatuuronderzoek naar fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden*, Gezonde sepsis, november 2008, p. 11.

nemen aan het onderzoek. De inspectie adviseert de beroepsbeoefenaar in dat geval om de inspectie op de hoogte te brengen van het onderzoek.

Shortlist van aanwijzingen voor fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden

- **Nut en noodzaak van het onderzoek zijn onduidelijk**
(belang van verkrijgen resultaten is onduidelijk, of onderzoek is overbodig na eerder onderzoek)
- **Te hoge vergoeding in verhouding tot te verrichten werkzaamheden**
(te beoordelen aan de hand van een reële inschatting van de te besteden tijdsduur en een toepasselijk uurtarief)
- **Er worden minimale (wetenschappelijke) gegevens verzameld**
(door middel van korte en zeer eenvoudige (aankruis-)formulieren)
- **Schriftelijke dienstverleningsovereenkomst ontbreekt of is onvolledig**
(er is geen overeenkomst tussen bedrijf en beroepsbeoefenaar, of deze bevat geen doelstelling, beschrijving van werkzaamheden, vergoeding e.d.)
- **Er wordt reclame gemaakt**
(Cadeaus worden beloofd of uitgedeeld, er staan promotionele claims in het protocol, er is (komt) veelvuldig contact met de artsenbezoeker e.d.)

Is één of meer van deze aanwijzingen van toepassing op het fase IV-onderzoek, dan dient het onderzoek waarschijnlijk voornamelijk marketingdoeleinden.

U wordt geadviseerd om in dat geval niet deel te nemen aan het onderzoek en de inspectie op de hoogte te brengen van het onderzoek.

Opmerking verdient in dit kader het feit dat het ontbreken van (één van) de wettelijke vereisten voor fase IV-onderzoek, namelijk een redelijke verhouding tussen geleverde diensten en vergoeding, en een schriftelijke dienstverleningsovereenkomst tussen het bedrijf en de beroepsbeoefenaar, een overtreding door bedrijf en beroepsbeoefenaar oplevert van de Beleidsregels gunstbetoon. Niet-nakoming van een van deze twee vereisten is via artikel 94 sub a en artikel 101 en verder van de Geneesmiddelenwet bestuurlijk beboetbaar.

Deze shortlist kan dienen als startpunt bij een nadere uitwerking van beoordelingscriteria voor fase IV-onderzoek.

6 Summary

Phase IV clinical trials are studies which are conducted after a drug has been registered and is being used in daily practice. Such studies offer a means of gathering further information about the quality, safety and efficacy of the drug in question. However, these studies are sometimes misused, becoming primarily a marketing instrument. It is not always obvious that they are being conducted with this purpose in mind. As a result, professional practitioners may be under the impression that they are assisting *bona fide* medical research. There is also a risk that their prescription decisions may be unduly influenced. This could adversely affect the rational use of medication and may decrease public confidence in those issuing the prescriptions.

This document presents the findings of an investigation conducted by the Health Care Inspectorate into the nature of Phase IV trials in the Netherlands, with a view to gaining a better understanding of the extent to which they are used solely or primarily for marketing purposes. It is hoped that the findings will raise the medical profession's awareness of current practices. As part of its investigation, the Inspectorate scrutinized a number of Phase IV trials which were suspected of having a marked marketing component. The first stage of the investigation involved a number of interviews, together with extensive desk research. This enabled an overall impression of Phase IV trials to be formed, whereupon specific instances were examined in greater detail. Based on its findings, the Inspectorate selected three prescription medications for which there was a high likelihood that the Phase IV trials were conducted primarily for marketing purposes. The Inspectorate visited the premises of the registration holders and gained access to documents relating to a total of twelve Phase IV trials. These documents revealed much useful information about the mechanism of Phase IV trials which are conducted solely or primarily for marketing purposes.

The key research question of this study is, "What is the mechanism of Phase IV trials conducted primarily for marketing purposes?" The Inspectorate concludes that this mechanism is characterized by a number of features, including a large research population of medical professionals and patients, significant remuneration for participation, and a lack of any clear clinical purpose or necessity for the trials. The primary aim of the trials is not to collect data for responsible scientific analysis, but rather to promote the product for commercial ends, i.e. marketing. Phase IV trials with a strong marketing component are most likely to be conducted where they are not subject to prior authorization under the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO).

Of the many characteristics of potentially suspect trials identified during this study, the Inspectorate has produced a shortlist of the five most critical and clear indications that a Phase IV trial is *probably* being conducted primarily for marketing purposes. This list forms the basis of the various measures which the Inspectorate intends to take. The Inspectorate will advise the Minister of Health to implement legislation or policy guidelines covering Phase IV trials which do not fall under the current WMO. Professional organizations are to be requested to develop protocols for their participation in Phase IV trials (or their subsequent evaluation of those trials). As the industry's (self-) regulatory body, the Pharmaceutical Advertising Standards Commission (CGR) should implement a mandatory evaluation prior to every Phase IV trial, or at least review and revise the current Standard Operating Procedure (SOP) for Phase IV trials and introduce more stringent measures to ensure compliance therewith.

All the measures outlined above are essential in restricting the undesirable marketing component of Phase IV trials and to ensure that the relevant drugs are only ever prescribed further to sound pharmacotherapeutic considerations.

BIJLAGE 1 Vragenlijsten interviews

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, interview 23 april 2008

- 1 Wat verstaat u onder een fase IV-onderzoek, seeding trial, niet-wmo-plichtig onderzoek? En waar zitten volgens u de verschillen?
- 2 Welke procedure en/of welke criteria gebruikt u om te bepalen of een onderzoek wel/niet-WMO-plichtig is?
- 3 Kunt u in het kort uitleggen hoe een METC een WMO-plichtig onderzoek beoordeelt. Op welke aspecten?
- 4 Beoordeelt een METC ook niet-WMO-plichtig onderzoek? Indien ja, wordt er bij de onderzoeken die worden voorgelegd altijd een oordeel gegeven over *het doel*? Zo ja, welke criteria worden er hiervoor gehanteerd?
- 5 Bent u bekend met de regels van de CGR met betrekking tot niet-WMO-plichtig onderzoek? Weet u of deze worden gehanteerd door de METC's?
- 6 Wordt er bij de onderzoeken die aan de METC's worden voorgelegd ook gelet op aspecten als de tegenprestatie voor deelname aan een onderzoek en daarnaast de opzet en uitvoering van het onderzoek zelf?
- 7 Weet u of er in het verleden (niet-)WMO-plichtige onderzoeken aan METC's zijn voorgelegd/toegezonden die primair een marketingdoel bleken te hebben?
- 8 Heeft u in het verleden als beroeps- of bezwaarorgaan geoordeeld over (niet-)WMO-plichtige onderzoeken die primair een marketingdoel bleken te hebben?
- 9 Zo ja, weet u welk(e) onderzoek(en) dit betrof? En was uw oordeel afwijkend van dat van de betreffende METC?
- 10 Wat is er vervolgens gebeurd met deze onderzoeken?
- 11 Heeft u wel eens een negatief advies gezien van een METC over een (niet-)WMO-plichtig onderzoek dat primair marketingdoeleinden leek te hebben? (Zo ja, welk(e) onderzoek(en) betrof dit?)
- 12 Is het weleens gebeurd dat een METC in het kader van een lokale uitvoerbaarheidstoets een onderzoek heeft afgewezen omdat deze volgens de METC een 'seeding trial' was?
- 13 Bij welke geneesmiddelen(klassen) en welke categorieën beroepsbeoefenaren zitten volgens u de grootste risico's op seeding trials? Waarom juist daar?
- 14 Eventueel: kunt u ons in contact brengen met iemand die ons meer kan vertellen over dit onderwerp?

Medisch-ethische Toetsingscommissie (Independent Review Board), interview 5 augustus 2008

- 1 Wat verstaat u onder een fase IV-onderzoek, seeding trial, niet-wmo-plichtig onderzoek? En waar zitten volgens u de verschillen?
- 2 Hoeveel fase IV-onderzoeken beoordeelt u gemiddeld op jaarbasis?
- 3 Welke procedure en/of welke criteria gebruikt u om te bepalen of een onderzoek wel/niet-WMO-plichtig is?
- 4 Kunt u in het kort uitleggen hoe u WMO-plichtig onderzoek beoordeelt. Op welke aspecten?
- 5 Beoordeelt u niet-WMO-plichtig onderzoek? Indien ja, geeft u bij de onderzoeken die aan u worden voorgelegd altijd een oordeel over *het doel*? Zo ja, welke criteria hanteert u hiervoor? Indien nee, volgt u dan wat er met dat onderzoek gebeurt?

- 6 Bent u bekend met de regels van de CGR met betrekking tot niet-WMO-plichtig onderzoek? Hanteert u deze?
- 7 Let u bij alle onderzoeken die aan u worden voorgelegd ook op aspecten als de tegenprestatie voor deelname aan een onderzoek en daarnaast de opzet en uitvoering van het onderzoek zelf?
- 8 Zijn er in het verleden (niet-)WMO-plichtige onderzoeken aan u voorgelegd/toegezonden die primair een marketingdoel bleken te hebben?
- 9 Zo ja, welk(e) onderzoek(en) betrof dit?
- 10 Wat is er vervolgens gebeurd met deze onderzoeken?
- 11 Heeft u wel eens een negatief advies gegeven over een (niet-)WMO-plichtig onderzoek dat primair marketingdoeleinden leek te hebben? (ZO ja, welk(e) onderzoek(en) betrof dit?)
- 12 Is het weleens gebeurd dat u in het kader van een lokale uitvoerbaarheidstoets een onderzoek heeft afgewezen omdat deze volgens u een 'seeding trial' was?
- 13 Bij welke geneesmiddelen(klassen) en welke categorieën beroepsbeoefenaren zitten volgens u de grootste risico's op seeding trials? Waarom juist daar?
- 14 Eventueel: kunt u ons in contact brengen met iemand die ons meer kan vertellen over dit onderwerp?

Stichting Code Geneesmiddelenreclame (over de jaren 2006 en 2007), schriftelijk interview 16 juni 2008

- 1 Kunt u in het kort uitleggen hoe de CGR niet-WMO-plichtig onderzoek beoordeelt? En op welke aspecten?
- 2 Hoeveel adviesaanvragen met betrekking tot niet-WMO-plichtige onderzoeken heeft u op jaarbasis beoordeeld? [Hier wordt uitgegaan van niet-WMO-plichtig onderzoek, omdat de CGR dit begrip hanteert. Wellicht is het voor jullie wel mogelijk deze vragen te beantwoorden m.b.t. fase IV-onderzoek?]
- 3 Hoeveel klachten met betrekking tot niet-WMO-plichtige onderzoeken heeft u op jaarbasis beoordeeld?
- 4 Heeft u wel eens een adviesaanvraag ontvangen over een (niet-)WMO-plichtig onderzoek dat kenmerken van een 'seeding trial' (of in ieder geval een onderzoek dat niet primair een wetenschappelijk doel) leek te hebben?
 - a Zo ja, welk(e) onderzoek(en) betrof dit?
 - b En wat was de reden? (Ging het hier om het doel, of de opzet en/of uitvoering, of de tegenprestatie?)
 - c Wat is er vervolgens gebeurd met deze onderzoeken?
- 5 Heeft u wel eens een klacht ontvangen (in eerste aanleg of in beroep) over een (niet-)WMO-plichtig onderzoek dat kenmerken van een 'seeding trial' (of in ieder geval een onderzoek dat niet primair een wetenschappelijk doel) leek te hebben?
 - a Zo ja, welk(e) onderzoek(en) betrof dit?
 - b En wat was de reden? (Ging het hier om het doel, of de opzet en/of uitvoering, of de tegenprestatie?)
 - c Wat is er vervolgens gebeurd met deze onderzoeken?
- 6 Bij welke geneesmiddelen(klassen) en welke categorieën beroepsbeoefenaren zitten volgens u de grootste risico's op seeding trials? Waarom juist daar?
- 7 Eventueel: kunt u ons in contact brengen met iemand die ons meer kan vertellen over dit onderwerp?

BIJLAGE 2 Selectiecriteria risicoselectie

Inleiding

Er is een groot aantal receptgeneesmiddelen beschikbaar in Nederland en er komen er steeds meer bij – in de periode 09-09-2008 tot 8-10-2008 alleen al hebben 103 registraties plaatsgevonden (bron:CBG). Bij het selecteren van te onderzoeken fase IV-onderzoeken, is aangenomen dat het risico op het vóórkomen van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden niet bij alle geneesmiddelen even groot is. Er kunnen derhalve selectiecriteria worden ontwikkeld teneinde gericht te kunnen onderzoeken, wat de kans op het daadwerkelijk aantreffen van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden vergroot.

Deelmarkt

Deelmarkten verschillen sterk in grootte en samenstelling. Hoe groter de deelmarkt, hoe groter het financieel belang voor de betreffende aanbieders, wat een risicofactor is voor het vóórkomen van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden. De top vijf in grootte van de deelmarkten in 2007 is hieronder weergegeven (Bron: SFK)

<i>Plaats</i>	<i>Groep</i>	<i>Bedrag (€Mio)</i>	<i>Patiënten (Mio)</i>
1	Hart- en vaatmiddelen	964	3,1
2	Maagmiddelen	656	2,7
3	Centraal Zenuwstelsel	635	2,8
4	Ademhalingsstelsel	460	2,2
5	Overig	1587	-----
	Totaal	4302	10,8

Chronisch gebruik

Er wordt vanuit gegaan dat één van de doelstellingen van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden is het stimuleren en behouden van voorschrift door deelnemende beroepsbeoefenaren (ook wel genoemd het ‘in de pen krijgen’). Dit effect is het grootst indien het geneesmiddel langere tijd wordt voorgeschreven. Het risico op het aantreffen van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden is derhalve het grootst bij geneesmiddelen die langdurig gebruikt worden.

Door huisarts en specialist voorgeschreven

Geneesmiddelen die breed worden voorgeschreven, lenen zich goed voor het uitvoeren van fase IV-onderzoek. Dit kan daardoor eveneens beschouwd worden als risicofactor voor het aantreffen van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden.

Hoge concurrentiedruk

Hoge concurrentiedruk vereist grote marketinginspanningen. Fase IV-onderzoek kan in deze situatie een effectieve manier zijn om (meer) voorschriften te genereren bij beroepsbeoefenaren. In een dergelijke deelmarkt is daarom het risico op het aantreffen van fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden het grootst.

Relatief recent geïntroduceerd

Teneinde niet te ver van de actualiteit te belanden, wordt ervoor gekozen niet te lang geleden geïntroduceerde geneesmiddelen te selecteren, namelijk tot ongeveer vijf jaar geleden geïntroduceerd.

Niet als eerste geïntroduceerd

Aanname is dat het voor geneesmiddelen die als tweede of later in een deelmarkt worden geïntroduceerd, moeilijker is zich een positie te verwerven. Fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden kan dan een manier zijn om extra voorschriften te genereren. De te selecteren geneesmiddelen zijn daarom bij voorkeur niet als eerste geïntroduceerd in de betreffende deelmarkt.

Sterk gegroeid

Een sterke groei de laatste jaren die niet te verklaren is vanuit het profiel van het geneesmiddel, vergeleken met de andere geneesmiddelen in de betreffende deelmarkt, is een laatste belangrijke indicator. Een dergelijke groei is mogelijk het gevolg van marketingmiddelen, waaronder fase IV-onderzoek met marketingdoeleinden.

BIJLAGE 3 Overzicht gevorderde documenten

- Overzicht van **alle lopende, afgeronde en geplande fase IV-onderzoeken** met betrekking tot het betreffende geneesmiddel.
- Alle bij deze onderzoeken behoren **onderzoeksprotocollen**.
- Overzicht van eventuele beoordelingen van de protocollen door een **METC** en de resultaten (goed- of afgekeurd).
- Het eventuele **EUDRACT nummer** per onderzoek.
- Overzicht van **initiatiefnemers** (indien intern: functienamen + afdeling) en **opstellers** (indien intern: functienamen + afdeling) van alle betreffende onderzoeken respectievelijk protocollen.
- Overzicht van **verantwoordelijke** (functie) voor en **budgethouder** (afdeling) van alle betreffende onderzoeken.
- Overzicht van wijze van **uitzetten** van de betreffende onderzoeken en persoon (functie) door wie dit gebeurt.
- Alle eventueel bij deze onderzoeken behorende **instructies aan artsenbezoekers** (verslagen/hand-outs van trainingen, presentaties, meetings e.d.).
- Al het bij deze onderzoeken behorende **informatie/voorlichtingsmateriaal richting beroepsbeoefenaren**.
- Eén exemplaar van alle varianten van bij deze onderzoeken behorende **overeenkomsten** met beroepsbeoefenaren (incl. afspraken omtrent **vergoeding**).
- Lijst met aan deze onderzoeken **deelnemende beroepsbeoefenaren** (per overeenkomstvariant).
- Lijst met voor deze onderzoeken **benaderde maar niet deelnemende beroepsbeoefenaren** (per overeenkomst-variant).
- Aantal in deze onderzoeken **geïnccludeerde patiënten** per deelnemende beroepsbeoefenaar en in totaal.
- Overzicht van **gegevens** die bij deze onderzoeken per patiënt moeten worden onderzocht dan wel afschrift van **vragenlijst(en) die/formulier(en)** dat (die) per patiënt moet worden ingevuld.
- Eén exemplaar van een eventueel **toestemmingsformulier** (zogenaamd *informed consent-formulier*) voor de patiënt per onderzoek.
- Eén exemplaar van een eventuele **patiënten informatie folder** per onderzoek.
- **Methode van verwerking van resultaten** van de betreffende onderzoeken.
- Overzicht van de **resultaten** van de betreffende onderzoeken.
- **Conclusies** die uit de resultaten van de betreffende onderzoeken zijn getrokken.
- Methode en inhoud van **terugkoppeling** van resultaten aan deelnemende beroepsbeoefenaren.
- Alle **publicaties** naar aanleiding van de resultaten en conclusies van de betreffende onderzoeken.
- Alle **marketingplannen** waarin de betreffende onderzoeken voorkomen.
- Alle **riskmanagement plans** waarin de betreffende onderzoeken voorkomen.
- Een afschrift van de **Standard Operating Procedure (SOP)** voor niet-WMO-plichtig onderzoek, dan wel van de goedkeuring door de CGR van alle betreffende onderzoeken.

BIJLAGE 4 Beoordelingskader fase IV-onderzoek

Het beoordelingskader voor fase IV-onderzoek in het kader van dit onderzoek wordt gevormd door de Geneesmiddelenwet^[38], de Beleidsregels nadere invulling van het begrip gunstbetoon in de Geneesmiddelenwet^[39] (Beleidsregels gunstbetoon) en de ratio van deze reclameregels.^[40]

Geneesmiddelenwet:

Artikel 84 lid 3:

Reclame die het rationele gebruik van een geneesmiddel niet bevordert wegens het ontbreken van een objectieve voorstelling van zaken, is verboden.

Artikel 94:

Gunstbetoon is verboden, tenzij:

- a. tegenover de aan een beroepsbeoefenaar in het vooruitzicht gestelde, aangeboden of toegekende gelden of op geld waardeerbare diensten of goederen dan wel tegenover zodanige door een beroepsbeoefenaar aanvaarde of ontvangen gelden, diensten of goederen, op basis van een schriftelijke overeenkomst door de beroepsbeoefenaar een prestatie wordt verricht die in een redelijke verhouding staat tot die gelden, diensten of goederen en van belang is voor de uitoefening van de geneeskunst, de farmacie, de tandheelkunst of de verloskunst,
- b. het een bijeenkomst of manifestatie betreft waarbij de gastvrijheid die wordt geboden, beperkt blijft tot hetgeen strikt noodzakelijk is om aan de bijeenkomst of de manifestatie te kunnen deelnemen,
- c. het geld of op geld waardeerbare diensten of goederen, niet zijnde een bijeenkomst of een manifestatie, betreft waartegenover geen prestatie van de beroepsbeoefenaar staat, die een geringe waarde hebben en relevant zijn voor de uitoefening van de geneeskunst, de farmacie, de tandheelkunst of de verloskunst, of
- d. het om kortingen en bonussen gaat met betrekking tot de inkoop van geneesmiddelen door personen en rechtspersonen als bedoeld in artikel 62, eerste lid, onder a, b en d.

Beleidsregels betreffende nadere invulling van het begrip gunstbetoon:

1.2 D. de honorering van dienstverlening

Beroepsbeoefenaren verrichten diensten voor farmaceutische bedrijven. Daartegen bestaat ook in beginsel geen bezwaar en er is geen enkele reden om die diensten te verhinderen. De diensten kunnen verschillend van aard zijn. Het kan bijvoorbeeld gaan om het geven van lezingen, advisering of om het meewerken aan geneesmiddelenonderzoek. Uitgangspunt hoort te zijn dat de beloning voor door beroepsbeoefenaren geleverde diensten in redelijke verhouding moet staan met de geleverde tegenprestatie. Dat past ook bij de wettelijke bepalingen omtrent dienstverlening (artikel 405 van boek 7 van het Burgerlijk Wetboek). De beroepsbeoefenaar heeft recht op een redelijke beloning en vergoeding van gemaakte onkosten. Wat in een concreet geval een redelijke vergoeding is, is afhankelijk van diverse factoren, zoals de aard en omvang van de geleverde diensten, het tijdsbeslag, de positie en kwalificaties van de betrokken

[38] Staatsblad 2007, 93; inwerkingtreding 01 juli 2007.

[39] Staatscourant 29 juni 2007, nr. 123, p. 19.

[40] Vóór 01 juli 2007 waren de reclameregels opgenomen in het Reclamebesluit geneesmiddelen (Stb. 1994, 787) en de beleidsregels betreffende nadere invulling van het begrip gunstbetoon van 4 februari 2003.

beroepsbeoefenaar, et cetera. Toetsing zal in essentie plaatsvinden aan de hand van de bestede tijd en een uur of dagtarief. Voor het laatste kan voor bepaalde beroepsgroepen wordt aangesloten bij de (uur)tarieven die voor de betrokken beroepsbeoefenaren zijn vastgesteld krachtens de Wet Marktordening Gezondheidszorg, of bij de adviestarieven gepubliceerd door organisaties van de betrokken beroepsbeoefenaren. Om de honorering van de dienstverlening te kunnen beoordelen dient de (dienstverlenings) overeenkomst (met inbegrip van de te verrichten diensten en tegenprestatie) schriftelijk te zijn vastgelegd en dienen doelstelling en uitvoering van de te verlenen dienst helder te zijn omschreven.

Ratio Reclameregels

Zoals bovenstaand blijkt, ontbreekt het met betrekking tot fase IV-onderzoek aan een gedetailleerde wettelijke regeling. Dit kan echter niet betekenen dat er geen juridische of morele begrenzingsen zijn aan te geven voor fase IV-onderzoek. De regels omtrent reclame in de Geneesmiddelenwet en de Beleidsregels Gunstbetoon zijn gebaseerd op Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Eén van de achterliggende gedachten van deze richtlijn, welke ook geldt als ratio voor de reclameregels uit Geneesmiddelenwet en Beleidsregels Gunstbetoon, is dat de beslissing tot het voorschrijven of afleveren van een geneesmiddel moet zijn gebaseerd op rationele overwegingen en dat de kwaliteit van zo'n beslissing niet op onwenselijke wijze dient te worden beïnvloed door verkoopbevorderende activiteiten van de farmaceutische bedrijfstak.^{[41][42]} Het voormalig Reclamebesluit Geneesmiddelen moet worden geacht dezelfde ratio te hebben gediend. Deze ratio van de toepasselijke wet- en regelgeving is zo evident, dat de inspectie van mening is dat die bij betrokkenen bekend mag worden geacht en deel uitmaakt van het beoordelingskader.

[41] Tweede Kamer, vergaderjaar 2003 – 2004, 29 359, nr 3, p 67.

[42] Inleiding Beleidsregels nadere invulling van het begrip gunstbetoon in de Geneesmiddelenwet, Staatscourant 29 juni 2007, nr. 123 / pag. 19.

