



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Klinisch geneesmiddelenonderzoek: van wie zijn deze gegevens?

Beek, C. van der; Cohen, A. F.

Citation

Beek, C. van der, & Cohen, A. F. (2023). Klinisch geneesmiddelenonderzoek: van wie zijn deze gegevens? *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 167. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3775069>

Version: Publisher's Version

License: [Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law \(Amendment Taverne\)](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3775069>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Klinisch geneesmiddelenonderzoek

Van wie zijn de gegevens?

Carly van der Beek en Adam F. Cohen

Samenvatting

Gegevens die worden verkregen in een klinische trial zijn formeel feiten en kunnen niemand toebehoren. Maar de resultaten die voortkomen uit die feiten kunnen wel een eigenaar hebben en vertegenwoordigen in het geval van geneesmiddelen een aanzienlijke commerciële waarde. Klinisch onderzoek is vaak een samenwerking tussen wetenschappers en bedrijven, wat kan leiden tot een dilemma. De wetenschapper wil de resultaten meestal snel publiceren, terwijl het bedrijf dat juist niet wil – bijvoorbeeld voor het verkrijgen van octrooien. In Nederland is geprobeerd om dat op te lossen met een standaard contractuele overeenkomst die de wederzijdse rechten en verplichtingen vastlegt. De praktijk komt echter niet altijd overeen met de theorie en er bestaan allerlei potentiële valkuilen, die we in dit artikel beschrijven aan de hand van een casus.

Een in de Verenigde Staten gevestigd bedrijf heeft een nieuw middel ontwikkeld dat de ophoping van het eiwit TDP-43 in de hersenen remt. Uit eerder onderzoek is gebleken dat dit eiwit mogelijk een rol speelt bij de ziekte ALS. Het bedrijf wil dit graag onderzoeken, uiteraard met de gedachte dat zijn middel wellicht een nieuw geneesmiddel kan worden, waar het bedrijf of zijn durfinvesteerdereen hoop geld mee kunnen verdienen. We beschrijven deze casus om te laten zien welke belangen spelen bij privaat gefinancierd geneesmiddelenonderzoek en wat dit betekent voor publicaties over het onderzoek.

De casus

Het bedrijf heeft voor de uitvoering van het onderzoek een ‘contract research organisation’ (CRO) ingeschakeld. CRO’s zijn organisaties die ondersteuning bieden aan de farmaceutische industrie, biotechnologie en medische hulpmiddelenindustrie in de vorm van op contractbasis uitbestede onderzoeksdiensten. Het onderzoeksprotocol is ontwikkeld door verschillende Europese onderzoekers, waaronder specialisten werkzaam bij een neurologische kliniek in Nederland. Doordat de ziekte relatief zeldzaam is, doen er meerdere ziekenhuizen mee: in Nederland, Engeland en Moldavië.

De verzamelde onderzoeksgegevens worden door de deelnemende centra verzameld in een centraal door de CRO geleverd databasesysteem met hosting in de VS. De CRO heeft met alle deelnemende centra aparte onderzoekscontracten gesloten waarin afspraken zijn gemaakt over de vergoeding voor het onderzoek en over geheimhouding en publicatie van de onderzoeksgegevens. De centra kennen elkaars contract niet.

Een jonge onderzoekster, werkzaam bij een deelnemend centrum in Nederland, heeft een groot deel van het werk gedaan en wil graag met de onderzoeksgegevens aan de slag. Het onderzoek is recent afgesloten en zij wil graag een artikel schrijven over haar bevindingen. De onderzoekster zoekt contact met het bedrijf en met de CRO. De CRO wijst naar het bedrijf: dat heeft het onderzoek betaald, dus het bedrijf gaat over de onderzoeksgegevens. Desgevraagd geeft het bedrijf aan dat de onderzoeksgegevens inmiddels koersgevoelig zijn en dat het publiceren hiervan niet mogelijk is zonder toestemming. De onderzoekster vindt dit moeilijk te begrijpen. Het is voor de wetenschap toch van belang dat over onderzoeksresultaten wordt gepubliceerd?

Van wie zijn de onderzoeksgegevens?

Deze casus is een gesimplificeerd voorbeeld van de veelvoorkomende situatie van multicentrisch geneesmiddelenonderzoek dat onderzoeksgegevens oplevert en met privaat geld is gefinancierd. Bij publiek gefinancierde geneesmiddelenonderzoeken is er uiteraard geen commerciële partner. Maar dergelijk onderzoek heeft tegenwoordig dikwijls cofinanciering door bedrijven en wordt gedaan door meerdere publieke partijen waarvan de belangen lang niet altijd volledig overlappen. Veel van de aspecten die we aanroeren gelden dus deels ook voor ‘publiek’ gefinancierd geneesmiddelenonderzoek. Uit een recent onderzoek in opdracht van het Ministerie van VWS blijkt dat overheden en non-profitorganisaties samen goed zijn voor een kwart van de financiering van alle geneesmiddelenonderzoeken wereldwijd.¹

Maar wat zijn onderzoeksgegevens precies, van wie zijn ze, en welke belangen kunnen partijen erbij hebben? En wat voor afspraken

mogen CRO's en onderzoekscentra maken over de publicatie van de onderzoeksgegevens? Wij zullen een en ander in dit artikel bespreken om een antwoord te geven op de vraag: kan deze onderzoekster de onderzoeksgegevens gebruiken voor haar eigen publicatie?

Wie heeft recht op het gebruik van onderzoeksgegevens?

Onderzoeksgegevens zijn alle gegevens die in het kader van wetenschappelijk onderzoek worden verzameld, ook wel de 'ruwe' data. Het belang van een commerciële partij bij het verzamelen van dergelijke onderzoeksgegevens ligt in de verwachting, of eigenlijk hoop, om deze gegevens commercieel te exploiteren. Daarvoor heeft de eigenaar van de onderzoeksgegevens het exclusieve recht op het gebruik van de gegevens nodig. Het intellectuele eigendomsrecht biedt dat recht.

Onderzoeksgegevens vloeien per definitie voort uit objectieve metingen en observaties. Dergelijke gegevens zijn in principe 'feiten', en feiten zijn in beginsel publiek goed, in de zin dat er geen sprake is van een intellectuele schepping door een maker die zou kunnen leiden tot een exclusief exploitatierecht. Als de onderzoeksgegevens echter verwerkt zijn in een wetenschappelijk artikel, dan verkrijgt de maker auteursrecht. En als een bedrijf heeft geïnvesteerd in de verkrijging, controle of presentatie van de gegevens, kan de maker aanspraak maken op het databankenrecht. Deze rechten ontstaan wanneer een 'maker' bepaalde subjectieve keuzes maakt met betrekking tot de gegevens, en geven de maker het recht om de gegevens te exploiteren, bijvoorbeeld door middel van licenties aan derden.

Het octrooirecht

Voor geneesmiddelenonderzoek is met name het octrooirecht van belang. Een octrooi kan bijvoorbeeld een nieuw ontdekte werkzame stof onder bescherming stellen, of een bepaalde toepassing daarvan. De eigenaar van een dergelijk octrooi krijgt daarmee een monopolie op het geneesmiddel of de toepassing daarvan. Dit kan behoorlijk lucratief zijn, zoals het geneesmiddel adalimumab (Humira), waarmee AbbVie tussen 2004 en 2018 – de periode waarin het bedrijf octrooi had op het medicijn – alleen al in Nederland een omzet had van zo'n 2,3 miljard euro.²

Je kunt een octrooi alleen krijgen als datgene wat je wil beschermen nieuw, inventief en 'industriële toepasbaar' is. In onze casus is vooral het vereiste 'nieuw' van belang. 'Nieuw' houdt in dat hetgeen je wilt octrooieren, nergens ter wereld openbaar mag zijn gemaakt vóór de datum waarop je het octrooi indient, bijvoorbeeld door publicatie in een proefschrift of presentatie op een beurs. Een bedrijf heeft daarmee een groot belang bij het geheimhouden van onderzoeksgegevens tot er een besluit is genomen over het indienen van een octrooiaanvraag.

Het belang van de onderzoekster

Onze onderzoekster heeft echter een heel ander belang. Zij wil in het belang van de wetenschap zo snel mogelijk publiceren over het nieuwe middel. Er lopen namelijk ook andere klinische studies naar vergelijkbare middelen, en de onderzoekers die daarbij betrokken zijn zouden veel kunnen leren van haar resultaten. De onderzoekster heeft toegang tot de data die zijn gegenereerd in de kliniek waar zij werkzaam is, maar deze data hebben beperkte waarde. Ze heeft toegang tot de volledige dataset nodig om wetenschappelijk onderbouwde conclusies te kunnen trekken. Zij doet dat uiteindelijk in het belang van de huidige en toekomstige patiënten, die er uiteraard vanuit gaan dat de gegevens die zij – met persoonlijk risico – hebben helpen verkrijgen, ook direct en zonder voorwaarden ter beschikking komen. De patiënten en hun vertegenwoordigers zijn echter geen directe belanghebbenden en hun belang wordt behartigd door de onderzoeker.

Afspraken tussen partijen over publicatie

Het bedrijf wil onze onderzoekster geen toegang geven tot de gehele dataset omdat deze commerciële waarde heeft. Naar het gezegde 'wie betaalt, bepaalt' zou je kunnen stellen dat het bedrijf heeft geïnvesteerd in het verzamelen van de onderzoeksgegevens, en dus vrij is om te bepalen wat daarmee gebeurt. Zo zwart-wit is het in realiteit gelukkig niet. Partijen maken in de praktijk afspraken over publicatie van de onderzoeksgegevens in het onderzoekscontract en -protocol, waarbij zij bepaalde uitgangspunten in acht moeten nemen. Voor Nederland zijn deze uitgangspunten opgenomen in de herziene richtlijn Beoordeling Onderzoekscontracten van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) (zie de kadertekst CCMO). In onze casus heeft de CRO namens het bedrijf (de sponsor) onderzoekscontracten afgesloten met de deelnemende centra. Daar gaan wij nader op in, met de normen uit de CCMO-richtlijn en het daarop gebaseerde model-onderzoekscontract van de CCMO als uitgangspunt.

Het onderzoekscontract

Het uitgangspunt volgens de richtlijn is dat onderzoeksgegevens openbaar worden gemaakt, onafhankelijk van de financiering en

ongeacht de uitkomst van een studie. Afspraken over de openbaarmaking of publicatie tussen sponsors en de uitvoerders van het onderzoek moeten transparant zijn en van tevoren in het onderzoekscontract en eventueel het onderzoeksprotocol worden vastgelegd. Deze afspraken behoeven de goedkeuring van de beoordelende medisch-ethische toetsingscommissie (METC). De METC beoordeelt ook of de proefpersonen voldoende zijn geïnformeerd over het verloop van de studie, wat er gebeurt met de verzamelde onderzoeksgegevens en het afgenomen lichaamsmateriaal, en hoe de privacy van proefpersonen wordt gewaarborgd. De deelnemers aan het onderzoek tekenen na kennisneming van deze informatie en voorafgaand aan deelname een toestemmingsformulier, waarmee ze akkoord gaan met het gebruik van de al dan niet geanonimiseerde onderzoeksgegevens.

Consequenties voor een publicatie

In het onderzoekscontract mogen ten aanzien van de openbaarmaking van de onderzoeksresultaten geen onredelijke beperkingen staan. Denk bijvoorbeeld aan een recht van de sponsor om openbaarmaking door de ander te verbieden zonder opgaaf van redenen, of een alleenrecht van de sponsor op openbaarmaking. Redelijke beperkingen zijn wel toelaatbaar, bijvoorbeeld ter bescherming van intellectuele eigendomsrechten. Zo mogen partijen een redelijke termijn van uitstel – maximaal 90 dagen – van een publicatie afspreken, zodat er tijdig octrooiaanvragen kunnen worden ingediend en de onderzoekspartner kennis kan nemen van de inhoud van de publicatie en daar mogelijk commentaar op kan leveren.

Ook is het normaal dat bij een multicentrisch onderzoek wordt afgesproken dat eerst een mogelijke centrale publicatie wordt afgewacht alvorens lokale centra hun resultaten naar buiten brengen. Volgens de richtlijn moet een dergelijke centrale publicatie wel binnen 12 maanden na voltooiing van de studie plaatsvinden (zie de kadertekst Verordening inzake klinische proeven met geneesmiddelen). Verstrekt deze termijn, of geeft de sponsor aan niet te gaan publiceren, dan mogen de centra of onderzoekers zelf hun resultaten naar buiten brengen.

Dat laatste kan natuurlijk alleen als betrokken onderzoekers toegang krijgen tot de totale dataset. Een enkel onderzoekscentrum levert tenslotte niet voldoende data voor een solide wetenschappelijke analyse met conclusies. Volgens het model-onderzoekscontract heeft de sponsor primair de data en redactie daarvan in handen. Betrokken onderzoekers mogen ook publiceren, mits ze voldoen aan het in het contract vastgestelde publicatiebeleid en op voorwaarde dat een dergelijk beleid de publicatie niet op onredelijke wijze belemmert, zoals hierboven toegelicht. Een betrokken onderzoeker die wil publiceren krijgt volgens het model-onderzoekscontract toegang tot de gegevens van het klinische onderzoek van alle locaties 'voor zover dit nodig is om volledig aan de ontwikkeling van de publicatie in meerdere centra deel te nemen'. Dit is waar de praktijk weerbarstiger blijkt dan de theorie.

De weerbarstige praktijk

Het uitgangspunt lijkt vrij helder: onderzoeksgegevens moeten openbaar worden gemaakt. In de praktijk schuilen echter onder de oppervlakte wel wat potentiële valkuilen. Uiteraard beginnen klinische trials met louter goede voornemens. Als de belangen van de onderzoekers en de financiers grotendeels blijven overlappen, is er geen vuiltje aan de lucht; in dat geval is terugvallen op de bepalingen uit een contract ook meestal niet nodig. Zo gaat het gelukkig vaak, maar niet altijd.

Het bedrijf en de onderzoekster zijn niet gelijkwaardig

Bij een samenwerking tussen partijen die allemaal een essentiële inbreng hebben in een project is gelijkwaardigheid van belang. In theorie kan dat zo zijn, maar in het model-onderzoekscontract is dat niet het geval. Het bedrijf heeft immers primair de data en de redactie over de interpretatie in handen, met een dikwijls aanzienlijke en professionele staf, terwijl onze onderzoekster alleen staat. Verder kan zij niets doen zolang zij geen beschikking heeft over de totale dataset, en die bevindt zich meestal in een commercieel computersysteem waarin de onderzoeker alleen de data hoeft in te voeren. Voor toegang tot de volledige dataset heeft de onderzoekster toestemming of rechten nodig. Maar zelfs als de rechten daartoe worden verleend, mist de onderzoekster vaak de kennis om de data in geaggregeerde vorm uit een dergelijk systeem te halen.

Een mogelijk nog groter probleem is dat de verschillende centra gevestigd zijn in allerlei landen buiten de Nederlandse jurisdictie. Veel trials vinden plaats in landen als Moldavië en Oekraïne en uiteraard de VS.³ Deelnemende onderzoekers weten meestal niet welke centra allemaal betrokken zijn bij een studie en kennen zeker niet de inhoud van de contracten die daar getekend zijn voor wat betreft openbaarmakingsrechten of toegang tot de onderzoeksgegevens. Verder zijn de financiële belangen van de betrokken onderzoekers waarschijnlijk volstrekt anders.^{4,5}

Dit alles betekent dat wanneer de belangen uiteen gaan lopen, bijvoorbeeld wanneer er een meningsverschil bestaat over de interpretatie van de bevindingen, de informele macht over de data ongelijk is verdeeld tussen een gemêleerde groep onderzoekers en een enkele – meestal financieel draagkrachtige – sponsor. Vaak zal dit goed gaan. Dit systeem heeft in de praktijk immers

geresulteerd in essentiële wetenschappelijke ontwikkelingen. Soms gaat dit echter ook niet goed. Van alle trials die in 2007 aan de CCMO werden aangeboden, bracht maar 60% het binnen 10 jaar tot een openbare publicatie.³ Het is zorgelijk dat we de reden daarvan niet kennen, maar het is aannemelijk dat, naast vele andere factoren, informele onderdrukking van publicatie daaraan ten grondslag ligt.

De globalisering van klinisch geneesmiddelenonderzoek maakt het van groot belang dat dit onderzoek wordt uitgevoerd door functioneel gelijkwaardige partijen, liefst in een internationaal geaccepteerd en handhaafbaar systeem. Daarvan is nu geen sprake, en zo'n systeem zal ook niet eenvoudig te realiseren zijn. Er zijn echter wel mogelijkheden om hier een verbeteringsslag te maken.

Conclusie

In de eerste plaats zouden we de omvang van het probleem beter moeten en kunnen vaststellen. De aangewezen partij om de levensloop van de goedgekeurde onderzoeksprotocollen in Nederland in de gaten te houden is de CCMO, zoals eerder in het NTvG al is bepleit.⁴ Voorts kunnen deelnemende onderzoekers en centra eisen dat ze alleen aan multicentrisch onderzoek meedoen als ze vanaf het begin toegang hebben tot de data op hetzelfde moment als de sponsor. Tot slot zou het goed zijn als alle deelnemende centra op de hoogte zijn van elkaars deelname en van de getekende contracten, het liefst verenigd in een formeel samenwerkingsverband met een van de sponsor onafhankelijke leiding. Hoewel dat in veel grote trials gebruikelijk is, moet overwogen worden om dit als voorwaarde op te nemen in het nationale model onderzoekscontract.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D7708
- Vondst advocaten, Amsterdam: mr. C. van der Beek, advocaat. LUMC, afd. Klinische farmacologie, Leiden: prof.dr. A.F. Cohen, emeritus hoogleraar.
- Contact: A.F. Cohen (a.f.cohen@lumc.nl)
- ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Aanvaard op 23 juli 2023
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2023;167:D7708

Literatuur

1. [Het financiële ecosysteem van geneesmiddelenonderzoek en -ontwikkeling](#). Strategies in Regulated Markets; 2022.
2. Hordijk L. [Het patent gaat voor de patiënt](#). De Groene Amsterdammer 27 maart 2019.
3. Holt E. Clinical trialists in Ukraine determined to continue. Lancet. 2022;399:1680-1. [doi:10.1016/S0140-6736\(22\)00773-5](#). [Medline](#)
4. Bogert CA Van Den, Cohen AF. Need for a proactive and structured approach to risk analysis when designing phase I trials. 2015;3899. [doi: 10.1136/bmj.h3899](#)
5. van den Bogert CA, Souverein PC, Brekelmans CTM, et al. Non-publication is common among phase 1, single-center, not prospectively registered, or early terminated clinical drug trials. PLoS One 2016;11:e0167709.
6. Cohen AF. [De levensloop van klinisch geneesmiddelenonderzoek](#). Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1576.

CCMO

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) geeft uitvoering aan de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en de Embryowet. Zo heeft zij onder andere de [richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten](#) uitgevaardigd.

In deze richtlijn heeft de CCMO onder meer uitgangspunten opgenomen voor de beoordeling van onderzoeksprotocollen en -contracten op het punt van de openbaarmaking van de resultaten van onderzoek door verrichter ('sponsor') en uitvoerder. Volgens de richtlijn zijn bijvoorbeeld onredelijke beperkingen in de openbaarmaking niet toelaatbaar. Het is aan de contractpartijen zelf om overeen te komen op welke wijze openbaarmaking wordt gerealiseerd, mits daarbij het uitgangspunt dat de gegevens openbaar worden gemaakt, voorop staat en één van de partijen niet onredelijk wordt beperkt in de mogelijkheden zelf met de resultaten naar buiten te treden.

Daarbij is van belang dat geen van de betrokken partijen een vetorecht heeft. Het protocol heeft wettelijk gezien voorrang op andere afspraken die de uitvoerder, verrichter, financier of facilitaire instelling met elkaar maken. Het is dus van belang dat in het onderzoekscontract geen bepalingen staan die strijdig zijn met de verplichtingen die voortvloeien uit het protocol.

De richtlijn is van toepassing op onderzoek dat onder de reikwijdte van de WMO valt, maar alleen als:

daarbij sprake is van een schriftelijke overeenkomst tussen de partijen betrokken bij de financiering, opzet of uitvoering van het onderzoek;

er in die overeenkomst sprake is van beperkende voorwaarden ten aanzien van de mogelijkheid tot openbaarmaking van de resultaten van het onderzoek; of

er criteria zijn opgenomen op basis waarvan het onderzoek voortijdig kan worden beëindigd, ongeacht de wijze waarop deze beperkingen in de overeenkomst zijn opgenomen.

Het CCMO voorziet ook in een [model-onderzoekscontract](#) dat is ontwikkeld door een samenwerking van partijen die zijn verenigd in de Dutch Clinical Research Foundation (DCRF). De betrokken partijen zijn de Samenwerkende Topklinische Ziekenhuizen (STZ), de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG), Stichting Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AvL) en de Associatie van Contract Research Organisaties in Nederland (ACRON).

Verordening inzake klinische proeven met geneesmiddelen

Verordening (EU) Nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG:

Op 31 januari 2022 is de Verordening inzake klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik in werking getreden.

Volgens artikel 37, lid 4 van deze Verordening dient, ongeacht de uitkomst van een klinische proef, een opdrachtgever binnen een jaar na het eind van een klinische proef in alle betrokken lidstaten een samenvatting van de resultaten van de klinische proef openbaar te maken. Voor multicentrische onderzoeken binnen Europa moeten deze gegevens toegankelijk worden gemaakt via het Clinical Trials Information System (CTIS). Deze plicht staat los van publicatie van resultaten van onderzoek in wetenschappelijke tijdschriften.