



Van Beleid Naar Praktijk

Ethisch handelen en consumentenbescherming in de farmaceutische industrie

Vertaling van originele rapport: "From Policy to Practice"

Hazel Goedhart en Sonja Siewerth
Rapport in opdracht van de ASN Bank

Februari 2016

About Sustainalytics

Sustainalytics ondersteunt investeerders wereldwijd met de ontwikkeling en implementatie van duurzame beleggingsstrategieën. Hierbij wordt samengewerkt met institutionele investeerders die informatie en analyses betreffende milieu-gerelateerde, sociale en bestuurlijke aspecten (ESG) integreren in hun beleggingskeuzes.

Naast het hoofdkantoor in Amsterdam heeft Sustainalytics kantoren in Boston, Boekarest, Frankfurt, London, New York City, Parijs, Singapore, Timisoara en Toronto, en vertegenwoordigers in Brussel en Washington D.C. In deze kantoren zijn 240 mensen in dienst, waaronder 120 analisten met gevarieerde en multidisciplinaire expertise in meer dan 40 sectoren. In 2012, 2013 en 2014 werd Sustainalytics verkozen tot het beste onafhankelijke onderzoeksbureau voor duurzame beleggingen in de [Extel IIRI survey](#).

Auteursrecht ©2016 Sustainalytics.

Alle rechten voorbehouden. De inhoud van deze publicatie mag op geen enkele manier gereproduceerd worden zonder de uitdrukkelijke toestemming van Sustainalytics.

De inhoud van deze publicatie zal niet worden opgevat als een weergave of garantie, impliciet of expliciet, betreffende de wenselijkheid om te beleggen in bepaalde bedrijven.

De informatie waarop deze publicatie is gebaseerd weerspiegelt de situatie op de datum van uitwerking. Dergelijke informatie is - geheel of gedeeltelijk - afgeleid van derden en is daarom onderworpen aan voortdurende wijziging. Sustainalytics neemt de grootst mogelijke zorgvuldigheid in acht bij het gebruik van informatie en het opstellen van publicaties, maar kan niet garanderen dat de publicatie accuraat en/of compleet is en neemt daarom geen verantwoordelijkheid voor fouten of omissies.

Sustainalytics aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade die voortvloeit uit het gebruik van deze publicatie. Sustainalytics aanvaardt geen enkele vorm van aansprakelijkheid voor de inhoud van de publicaties, kennisgevingen of mededelingen door Sustainalytics vis-à-vis rechtspersonen en/of natuurlijke personen die op enigerlei wijze kennis hebben genomen van dergelijke publicaties, kennisgevingen of mededelingen.

Sustainalytics
www.sustainalytics.com

Voor algemene inlichtingen:
contact@sustainalytics.com



Voorwoord van de ASN Bank: Op Weg Naar Een Klantgerichte Farmaceutische Industrie

Bijna iedereen slikt op enig moment in zijn of haar leven wel medicijnen. De farmaceutische industrie speelt daarom een zeer belangrijke rol waar het gaat om de gezondheid van mensen en de toegang tot gezondheidszorg. Met de ontwikkeling van medicijnen, behandelingen, vaccins, zelfzorggeneesmiddelen en medische producten helpen farmaceutische ondernemingen ziektes te voorkomen en zieke mensen weer beter te maken, of helpen zij de kwaliteit te verbeteren van het leven van mensen die met een chronische ziekte of chronische pijn moeten leven.

Duurzame samenleving

De ASN Bank is van mening dat gezondheidszorg en de toegang daartoe belangrijke elementen van een duurzame samenleving vormen. Hoewel farmaceutische ondernemingen naar onze mening hierin een belangrijke rol vervullen, worden wij voortdurend geconfronteerd met ethische controverses in de dagelijkse praktijken van farmaceutische ondernemingen.

Onethisch gedrag van vertegenwoordigers van een onderneming heeft niet alleen zijn weerslag op de eigen reputatie van de onderneming, maar brengt ook financiële risico's met zich mee, zoals hoge boetes, (juridische) procedures en schikkingen, en ontevreden beleggers. Maar wat nog belangrijker is: onethisch gedrag heeft een negatieve invloed op de gezondheid van mensen. Als medicijnen voor andere doeleinden worden aangeprezen dan waarvoor ze bedoeld zijn (zogeheten off-label marketing) en negatieve testresultaten niet worden gepubliceerd, kan dit in ernstige gevallen leiden tot letsel en mogelijk zelfs overlijden. Deze kwesties zijn alarmerend en vragen om actie.

Natuurlijk hadden wij ervoor kunnen kiezen om ons als belegger terug te trekken; wij hebben er echter voor gekozen dit niet te doen en in plaats daarvan de dialoog aan te gaan. Wij zijn van mening dat de toegang tot gezondheidszorg en de essentiële rol die farmaceutische ondernemingen daarin vervullen een belangrijk onderdeel vormen van een duurzame samenleving. Om die reden zijn wij ervan overtuigd dat wij in staat zijn gedrag te veranderen door de constructieve benadering te kiezen en ons als een goed geïnformeerde, actieve belegger op te stellen. Wij hebben Sustainalytics daarom gevraagd dit rapport op te stellen als onafhankelijk uitgangspunt voor dialoog en engagement.

Beleid tegenover praktijk

In de farmaceutische industrie zien wij aan de ene kant strenge beleidsregels en aan de andere kant herhaaldelijke controverses. De bestaansreden van farmaceutische ondernemingen lijkt op gespannen voet te staan met hun bedrijfsmodel en cultuur.

Voor ons duidt dit erop dat het nastreven van ethisch gedrag niet zonder meer samengaat met goede prestaties op dit vlak. Met andere woorden: er lijkt een kloof te bestaan tussen woorden en daden. In onze praktijk hebben wij ook gezien dat gesprekken met

farmaceutische ondernemingen over afzonderlijke (of een combinatie van) controverses zelden resultaat opleveren. Daarom hebben wij besloten ons te richten op de implementatie- en handhavingprocedures van ondernemingen.

Focus

Wij hebben gekozen voor een consumentgerichte benadering: hoe kunnen we ervoor zorgen dat de consument uiteindelijk toegang heeft tot de juiste medicijnen en veilige producten? We hebben besloten ons niet te richten op de toegang tot medicijnen, omdat dit onderwerp naar onze mening al ruimschoots wordt aangepakt door de Access to Medicine Foundation, een organisatie die wij van harte ondersteunen. In plaats daarvan gaat onze aandacht uit naar ethisch handelen in de gehele productcyclus: van onderzoek en ontwikkeling tot productie en distributie en van marketing en sales tot de periode nadat een product in de handel is gebracht.

Dialoog

Dit rapport zal als uitgangspunt dienen voor de dialoog die wij in 2015 met verschillende farmaceutische ondernemingen zijn gestart. De ASN Bank heeft besloten de hoogste prioriteit toe te kennen aan de ethische prestaties van de farmaceutische industrie in haar dialoogstrategie voor de komende jaren. Ons doel is om samen met farmaceutische ondernemingen betere bescherming te bieden aan consumenten, hetgeen ook een positieve uitwerking zal hebben op het risicoprofiel en de reputatie van die ondernemingen.

We nodigen iedereen uit, van farmaceutische ondernemingen en beleggers tot maatschappelijke organisaties, om zich bij ons aan te sluiten en dit rapport in zijn voordeel te gebruiken, zodat ethisch handelen in deze sector een wijdverbreid fenomeen wordt. Op deze manier kunnen we straks allemaal profiteren van een gezonde farmaceutische industrie in een duurzame samenleving.



Inhoud

Voorwoord van de ASN Bank: Op Weg Naar Een Klantgerichte Farmaceutische Industrie.....	3
Duurzame samenleving	3
Beleid tegenover praktijk.....	3
Focus.....	4
Dialogo.....	4
 Inleiding.....	 6
De kosten van onethische bedrijfsvoering	7
Gevolgen van onethische bedrijfsvoering voor consumenten.....	8
De opzet van dit rapport.....	10
 1. De Levenscyclus van een Product.....	 11
1.1 Ethisch handelen en daaraan gerelateerde beloningsmechanismen.....	11
1.2 Fase I: onderzoek en ontwikkeling.....	13
1.3 Fase II: productie en distributie.....	15
1.4 Fase III: marketing en sales.....	16
1.5 Fase IV: post-marketing (medicatiebewaking).....	18
 2. Reflectie op de Prestaties van Ondernemingen.....	 19
De interne mechanismen en processen van ondernemingen.....	19
2.1 Ethisch handelen en beloning.....	19
2.2 Onderzoek en ontwikkeling.....	21
2.3 Productie en distributie.....	24
2.4 Marketing en sales (waaronder verkoopstimulerende maatregelen).....	25
2.5 Post-marketing (medicatiebewaking).....	28
 Conclusie.....	 30
 Bijlage.....	 32
Onderzoeksmethode: hoe wij farmaceutische ondernemingen beoordelen.....	32
 Begrippenlijst.....	 36
 Bronvermelding.....	 37
 Endnotes.....	 38

Inleiding

Ethisch gedrag en consumentenbescherming zijn van essentieel belang in de farmaceutische industrie. Er is geen andere sector waarin de kwaliteit en de veiligheid van producten zo'n belangrijke en brede invloed hebben op consumenten dan de farmaceutische industrie; er staan letterlijk mensenlevens op het spel. Dit blijkt wel uit de talloze ernstige schandalen in de afgelopen tien jaar naar aanleiding van de veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen. Honderdduizenden consumenten zijn hiervan de dupe geworden.

Wat houden productkwaliteit en -veiligheid in in het kader van dit rapport? Algemeen gesproken houden deze begrippen in dat medicijnen de door ondernemingen beloofde gezondheidseffecten teweeg moeten brengen en een pure, stabiele en constante samenstelling moeten hebben (kwaliteit), en dat ze patiënten geen onnodige schade mogen berokkenen, oftewel: dat de gezondheidsvoordelen groter zijn dan de risico's (veiligheid). Deze twee dimensies zijn nauw met elkaar verbonden.

De borging van de kwaliteit en veiligheid van producten begint en eindigt niet in de fabrieken waar geneesmiddelen worden geproduceerd. Juist de manier waarop geneesmiddelen worden ontwikkeld en getest is in verregaande mate bepalend voor de effectiviteit ervan. Ook kan dit inherente risico's voor patiënten meebrengen, zoals ernstige bijwerkingen. Voorts kan de manier waarop geneesmiddelen worden gepromoot in sommige gevallen leiden tot slecht geïnformeerde artsen en patiënten en daarmee tot ongepast medicijngebruik. De mogelijke gevolgen die ondeugdelijke ontwerpen, tests of productie- en marketingmethoden voor consumenten kunnen hebben zijn onder meer ziekte, ziekenhuisopname en overlijden ten gevolge van bijvoorbeeld bijwerkingen, een onjuiste dosis of een verkeerde behandelingskeuze.¹ Volgens de Europese Commissie is naar schatting circa vijf procent van de ziekenhuisopnames het gevolg van bijwerkingen en vormen zij de vijfde doodsoorzaak in ziekenhuizen.² Bijwerkingen kunnen weliswaar waarschijnlijk nooit volledig worden voorkomen, maar de farmaceutische industrie kan wel verantwoordelijk worden gehouden als ondernemingen bijvoorbeeld opzettelijk bijwerkingen verhullen, zoals in talloze gevallen is gebeurd.

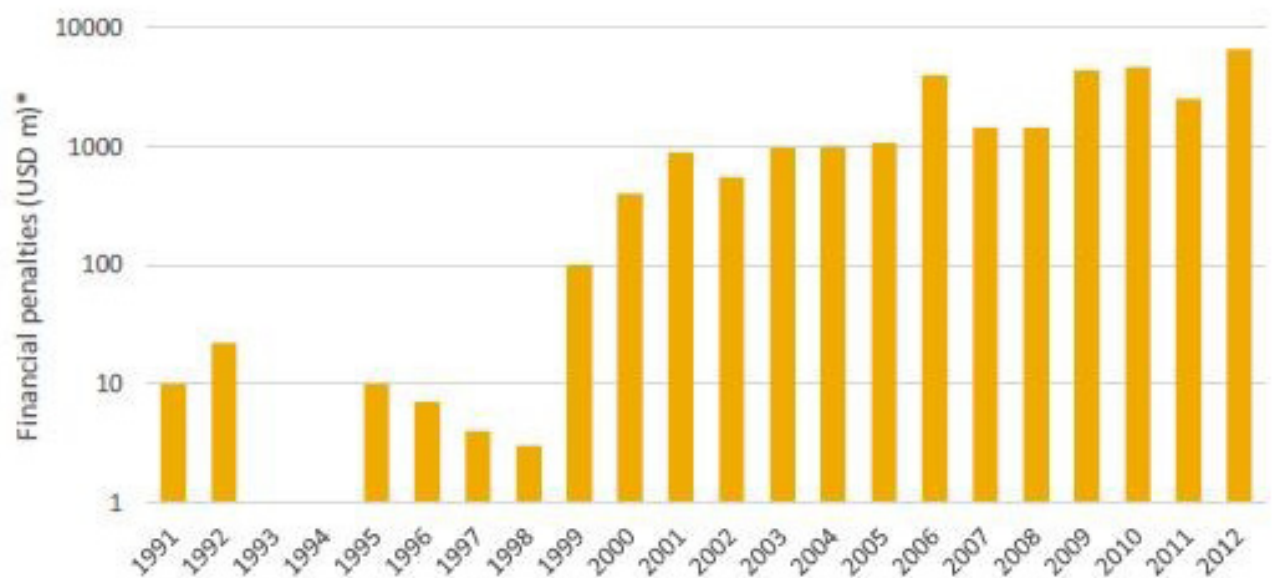
Er zijn dus ernstige risico's die moeten worden aangepakt, en de sector heeft daarin ten minste een gedeelde verantwoordelijkheid. In dit rapport wordt duidelijk gemaakt wat de gevolgen zijn van (on)ethische bedrijfsvoering in de farmaceutische industrie voor de kwaliteit en veiligheid van producten. Met het oog op de kloof tussen beleid en praktijk zal de nadruk liggen op wat ondernemingen kunnen en moeten doen om te voorkomen dat consumenten worden geschaad. Daarbij wordt tevens bijzondere aandacht besteed aan het gebied tussen beleid en praktijk: de interne mechanismen en constructies die ondernemingen met het oog op consumentenbescherming hebben opgezet. Met andere woorden: in dit rapport wordt verder gekeken dan de toezeggingen die farmaceutische ondernemingen doen met betrekking tot productkwaliteit en -veiligheid. Onderzocht wordt wat deze ondernemingen daadwerkelijk doen om die toezeggingen in hun dagelijkse activiteiten te verankeren en te integreren, bijvoorbeeld in de vorm van verantwoordelijkheid van leidinggevenden, personeelstrainingen over ethisch handelen, vrijwillige audits, etc. Met dit soort interne controlemechanismen kunnen ondernemingen de kloof dichten tussen hun toezeggingen en hun feitelijke invloed op consumentenbescherming.

Vanuit het oogpunt van de consument zijn er duidelijk verbeteringen nodig in het ethisch handelen van de farmaceutische industrie. Consumenten willen ervan op aan kunnen dat hun gezondheid en welzijn op de eerste plaats komen. Zij willen erop kunnen vertrouwen dat een aan hen voorgeschreven geneesmiddel daadwerkelijk de beste beschikbare behandeling is en dat de baten opwegen tegen de potentiële risico's. Artsen en andere zorgprofessionals hebben vergelijkbare zorgen. Het algehele vertrouwen in de sector is nog nooit zo laag geweest. In dit rapport wordt onderzocht wat er nog gedaan moet worden en welke stappen (sommige) ondernemingen reeds hebben ondernomen.

De kosten van onethische bedrijfsvoering

Naast de morele plicht van ondernemingen om de risico's voor consumenten tot een minimum te beperken, zijn er ook aanzienlijke financiële gevolgen voor ondernemingen die niet de hoogste normen in acht nemen ten aanzien van ethisch gedrag en consumentenbescherming. Incidenten op het gebied van productkwaliteit en -veiligheid hebben de farmaceutische industrie tussen 2009 en 2012 alleen al in de VS ruim USD 13 miljard gekost aan boetes en schikkingen³ (zie ook figuur 1). Deze boetes zijn in veel gevallen niet slechts bedoeld om ondernemingen te straffen voor de gezondheidsrisico's die gepaard gaan met het ontwerp van hun producten (bijvoorbeeld bijwerkingen), maar zijn er ook op gericht hen te straffen voor hun pogingen deze risico's te verhullen of voor het bewust verstrekken van onjuiste informatie over hun producten in strijd met de regelgeving voor het in de handel brengen van geneesmiddelen. Hieruit blijkt dat een ongepaste verhandeling van geneesmiddelen een factor is die in enorme mate bijdraagt aan het vergroten van de gezondheidsrisico's voor consumenten, naast de geneesmiddelen die op gebrekkige wijze zijn ontworpen, getest of geproduceerd (al deze factoren komen elk afzonderlijk aan bod in hoofdstuk 1.2 tot en met 1.4).

Figuur 1: Ontwikkeling financiële boetes voor incidenten inzake productkwaliteit en -veiligheid in de VS Financiële boetes (in miljoenen USD)



* logaritmische schaal

Bron: Almashat, S. en Wolfe, S., 2012

Hoewel boetes in de VS vaak hoger uitvallen, is in Europa een vergelijkbaar boetepatroon zichtbaar. Zo hebben Britse toezichthouders tussen 2004 en 2012 in de farmaceutische industrie gemiddeld EUR 765.000 per jaar aan boetes opgelegd wegens het op ongepaste wijze medicijnen in de markt zetten.⁴ En in Nederland is in 2014 een recordbedrag van in totaal EUR 836.123 aan boetes uitgedeeld.⁵

De hiervoor genoemde cijfers laten zien dat ondernemingen zich lijken te richten op de kortetermijnwinst die behaald kan worden met het snel op de markt brengen van nieuwe producten in plaats van op de commerciële voordelen die op de (middel)lange termijn gerealiseerd kunnen worden door de veiligheid en hoge kwaliteit van medicijnen te waarborgen. De verwachting is dat de druk die consumenten en toezichthouders in hun roep om consumentenbescherming uitoefenen verder zal toenemen. Het zal daarom niet langer voldoende zijn om aan de minimale wettelijke eisen te voldoen. Ondernemingen die verder gaan dan de minimale wettelijke normen zullen niet alleen toekomstige regulering voor kunnen blijven, maar zullen ook beter in staat zijn eventuele negatieve gevolgen voor de maatschappij en patiënten binnen de perken te houden.

Gevolgen van onethische bedrijfsvoering voor consumenten

In tabel 1 hierna worden voorbeelden gegeven van de ernstige negatieve gevolgen die gebrekkig beheer van de productkwaliteit en -veiligheid kunnen hebben voor consumenten. De gebeurtenissen zijn onderverdeeld op basis van het moment in de productlevenscyclus waarop het risicobeheer tekortschoot:

- Onderzoek en ontwikkeling: gebrekkig ontwerp van producten en/of onvoldoende tests voordat producten op de markt worden gebracht
- Productie en distributie: onvoldoende kwaliteitsbeheersing in de fabriek of tijdens transport en opslag leidt tot een mogelijk verminderde kwaliteit van producten
- Marketing en sales: verstrekking van onjuiste en/of misleidende informatie over producten, off-label marketing en agressieve marketingtactieken zoals omkoping van artsen

Zoals uit het voorbeeld van Vioxx blijkt (zie tabel 1), gaat gebrekkig kwaliteitsbeheer tijdens de onderzoeks- en ontwikkelingsfase vaak hand in hand met onethische praktijken bij marketing en sales. Met andere woorden: wanneer producten veiligheidsrisico's met zich meebrengen als gevolg van tekortkomingen in het ontwerp of het niet uitvoeren van zorgvuldige tests, zullen ondernemingen soms proberen deze risico's te verdoezelen door tijdens het marketingproces aan zorgprofessionals onjuiste of misleidende productinformatie te verstrekken om zo de verkoop te stimuleren.

Tabel 1: Voorbeelden van negatieve gevolgen van onethische bedrijfsvoering voor consumenten

Onderneming	Fase waarin risicobeheer tekortschoot	Beschrijving van gebeurtenis	Gevolgen voor consumenten
Johnson & Johnson (J&J)	Onderzoek en ontwikkeling	Schandaal met heupprothesen Johnson & Johnson is in tienduizenden rechtszaken betrokken geweest die waren ingesteld door patiënten die een nieuwe heup hadden gekregen. Zij beschuldigden de onderneming ervan bewust ondeugdelijke implantaten te hebben verkocht. De implantaten waren in de handel gebracht zonder dat de veiligheid ervan voldoende zorgvuldig was getest; hierdoor ontstond letsel en waren aanvullende operaties noodzakelijk.	- Ruim 90.000 mensen wereldwijd hebben het product gebruikt, waarbij naar schatting minimaal een op de acht en maximaal een op de drie patiënten een ondeugdelijk implantaat heeft gekregen. - De getroffen patiënten ervoeren ernstige pijn en invaliderend letsel en zagen zich gedwongen aanvullende operaties te ondergaan om de implantaten te laten verwijderen of vervangen.
Sanofi	Productie en distributie	Productie Toronto stopgezet In 2012 ontving Sanofi een waarschuwing van de FDA naar aanleiding van een inspectie bij Sanofi's fabriek in Toronto. In de brief werden ruim twintig kwaliteitskwesies aangekaart met betrekking tot het productieproces in de fabriek, waaronder problemen met schimmel en verontreiniging. De onderneming werd gedwongen de productie van ImmuCyst/TheraCys, een geneesmiddel tegen blaaskanker, en Sanofi's BCG-vaccin tegen tuberculose stop te zetten. De activiteiten werden pas in 2015 weer volledig hervat.	- Het wereldwijde aanbod aan ImmuCyst en het BCG-vaccin was van 2012 tot 2015 ernstig beperkt, wat mogelijk voor duizenden patiënten van invloed is geweest op hun toegang tot een behandeling. - Voordat de activiteiten werden opgeschort, zijn patiënten mogelijk aan gebrekkige producten blootgesteld.
GlaxoSmithKline plc (GSK)	Marketing en sales	Omkoopschandaal in China In 2014 achtte een Chinese rechter GSK en vier van zijn bestuurders schuldig aan wijdverbreide omkoping van niet-overheidspersoneel om de verkoop van geneesmiddelen te stimuleren. De onderneming kreeg een boete opgelegd van bijna USD 500 miljoen.	- Door structurele omkoping is de prijs van geneesmiddelen gestegen en de beschikbaarheid van betaalbare medicijnen voor tienduizenden patiënten in het geding gekomen. - Artsen werden aangemoedigd geneesmiddelen klakkeloos voor te schrijven. Door deze gang van zaken werd patiënten betrouwbare informatie over veilig gebruik van geneesmiddelen ontnegd en kregen patiënten niet de juiste geneesmiddelen voorgeschreven.
Merck & Co. (Merck)	Onderzoek en ontwikkeling + marketing en sales	Vioxx-schandaal Merck heeft ruim USD 5 miljard aan schikkingen betaald en ziet zich nog steeds geconfronteerd met vorderingen van consumenten over zijn pijnstiller Vioxx. In de rechtszaken wordt de onderneming ervan beschuldigd onbetrouwbare productinformatie te hebben verstrekt, misleidende promotiemethoden te hebben toegepast en onderzoeken in medische tijdschriften te hebben vervalst om Vioxx zo meer geloofwaardigheid te geven.	- Uit onderzoek is gebleken dat het innemen van Vioxx de kans op een fatale hartaanval of beroerte aanzienlijk verhoogt. - Er zijn tot 38.000 mensen gestorven aan een hartaanval of beroerte na het innemen van Vioxx, en in totaal hebben circa 160.000 patiënten letsel opgelopen.⁶

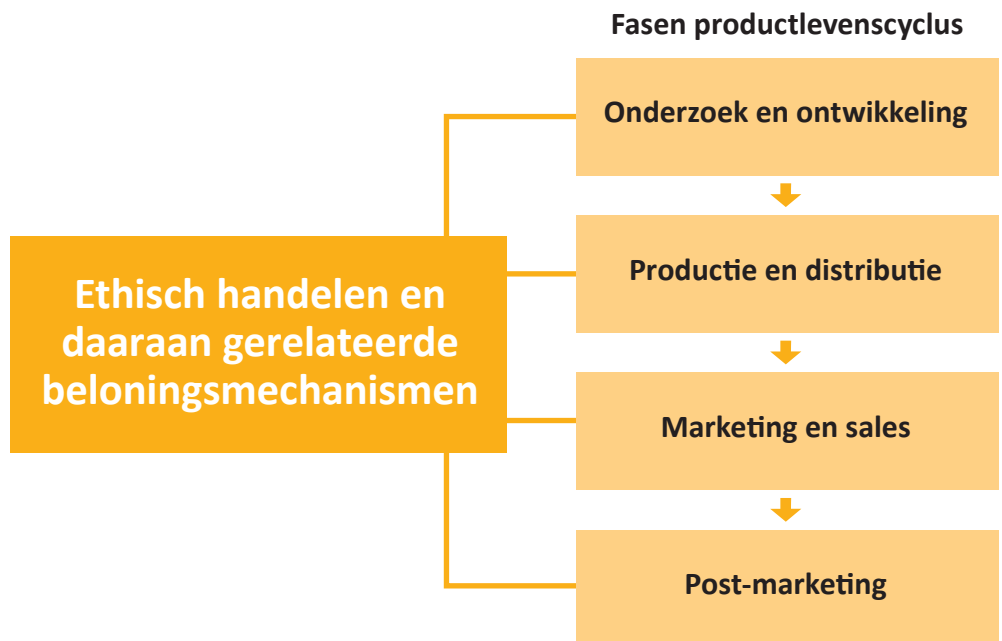
De opzet van dit rapport

In dit rapport wordt een analyse gemaakt van de negatieve gevolgen van onethische bedrijfsvoering en gebrekkig kwaliteits- en veiligheidsbeheer voor consumenten en de samenleving als geheel. De opzet van dit rapport is als volgt. Allereerst wordt er een overzicht gegeven van de productlevenscyclus, waarmee inzichtelijk wordt gemaakt in welke fasen ethisch gedrag en consumentenbescherming van bijzonder belang zijn. Als tweede stap worden het concept “ethisch handelen” en gerelateerde beloningsmechanismen behandeld. In de derde plaats worden in het rapport de belangrijkste onderwerpen, risico’s en best practices in elke fase van de productlevenscyclus belicht. Ten slotte worden de prestaties van de sector geanalyseerd, waarbij voorbeelden worden gegeven van de individuele prestaties van ondernemingen op het gebied van productkwaliteit en -veiligheid in de gehele productlevenscyclus. In dit laatste onderdeel worden concrete inzichten verkregen uit een analyse van de qua marktkapitalisatie vijftien grootste farmaceutische ondernemingen wereldwijd (met uitzondering van biotechnologieondernemingen).

1. De Levenscyclus van een Product

Als het gaat om medicijnen zijn productkwaliteit en -veiligheid onontbeerlijk in alle fasen van de levenscyclus van een product. In figuur 2 is een typische productlevenscyclus afgebeeld. Onderzoek en ontwikkeling (R&D) ziet op het ontwerpen en testen van nieuwe producten voordat deze op de markt worden gebracht. Productie en distributie heeft betrekking op de productie van geneesmiddelen en de levering daarvan aan de eindgebruiker. Marketing en sales omvat alle commerciële activiteiten die zijn gericht op het promoten en verkopen van (meer) producten. De fase die volgt nadat een product in de handel is gebracht (post-marketing) ziet ten slotte op het bewaken van de gezondheidseffecten van het product op de lange termijn. Met behulp van een analyse van de bijbehorende risico's en best practices gedurende de productlevenscyclus wordt een beter begrip van de problematiek verkregen (zie hoofdstuk 1.2 – 1.5). Ethisch handelen (hoofdstuk 1.1) wordt als een overkoepelend onderwerp beschouwd dat in de gehele productlevenscyclus en bij alle activiteiten van een onderneming van belang is.

Figuur 2: Ethisch handelen en consumentenbescherming in de productlevenscyclus



1.1 Ethisch handelen en daaraan gerelateerde beloningsmechanismen

Wat is ethisch handelen en waarom is het van belang voor de productkwaliteit en –veiligheid?

Ethisch handelen omvat het in acht nemen van ethische normen en het naleven van lokale, nationale en internationale wetgeving in alle commerciële transacties en is daarom van essentieel belang in het waarborgen van de productkwaliteit en -veiligheid. Bij doeltreffend integriteitsmanagement hoort goed toezicht op ethische problemen, met name corruptie, fraude en belangenverstrengeling. Dit toezicht dient, waar nodig, verder te gaan dan wat op basis van de normen van toezichthouders is vereist, en dient te worden toegepast

op alle activiteiten wereldwijd. Gebrekkig ethisch handelen vormt op tal van manieren een bedreiging voor de consument; in de volgende hoofdstukken zullen eveneens veel voorbeelden daarvan tegen het licht worden gehouden. Maar de belangrijkste gevolgen van onethisch handelen zijn wellicht de aantasting van de integriteit en betrouwbaarheid van zorgstelsels en de ondermijning van het vertrouwen in de sector.

De activiteiten van farmaceutische ondernemingen worden door overheden streng gereguleerd.⁷ Doordat ondernemingen constant in contact staan met overheidsfunctionarissen, worden ze echter continu in de verleiding gebracht om formaliteiten te omzeilen, het niet zo nauw te nemen met de regels en besluitvormers te beïnvloeden.⁸ Onethische bedrijfsvoering omvat het verstrekken van financiële gunsten (bijvoorbeeld cadeaus, gastvrijheid, maaltijden, vergoedingen en schenkingen) als onderdeel van de omgang met overheidsfunctionarissen en zorgprofessionals. Dergelijke praktijken zijn wijdverbreid in de gehele sector, zowel in de ontwikkelde als in de opkomende markten. Sommige farmaceutische ondernemingen beweren zelfs dat omkoping in bepaalde landen noodzakelijk is voor de bedrijfsvoering, en dat ondernemingen die niet meedoen aan deze praktijken het merendeel van hun omzet aan concurrenten zouden verliezen.⁹ Uit recente beschuldigingen in ontwikkelde markten is echter gebleken dat ook deze markten bepaald niet immuun zijn voor onethisch gedrag. Zo hebben ambtenaren van de gezondheidsdienst in het Verenigd Koninkrijk genoten van overdadige reisjes en evenementen op kosten van farmaceutische ondernemingen die zo hun omzet hoopten te vergroten.¹⁰

Volgens onderzoeks- en consultancybureau Pharmaceutical Business Research Associates (2014) blijven farmaceutische ondernemingen zich structureel aan corruptie schuldig maken, omdat de boetes zo laag zijn en de straffen zo onbeduidend dat ze niet bepaald afschrikwekkend werken.¹¹ Uit het onderzoek in het Kroll Global Fraud Report over 2013/2014 (2014) komt naar voren dat minder dan de helft van de farmaceutische ondernemingen plannen heeft in due diligence en personeelsscreening te investeren om zo omkoping en corruptie wereldwijd aan banden te leggen.¹² Met wijzigingen in de regelgeving – zowel in de ontwikkelde als in de opkomende markten – worden ondernemingen echter aangespoord om nieuwe nalevingsmechanismen in te voeren.

Ethisch handelen gaat echter verder dan corruptie. Fraude bijvoorbeeld is eveneens een probleem dat in de sector steeds weer de kop opduikt. Zo doen de Japanse autoriteiten momenteel onderzoek naar Novartis, omdat Novartis met de resultaten van klinische studies voor een geneesmiddel tegen leukemie zou hebben geknoeid. Deze aantijging wijst op gebrekkig ethisch handelen in de onderzoeks- en ontwikkelingsfase van de productlevenscyclus. Evenzo duidt corruptie op een gebrek aan ethisch handelen in de marketing- en salesfase. Ethisch handelen wordt dus gezien als een overkoepelend vereiste dat alle fasen van de productlevenscyclus en alle aspecten van de bedrijfsactiviteiten beslaat (zie figuur 2).

Implementatie- en handhavingsprocedures

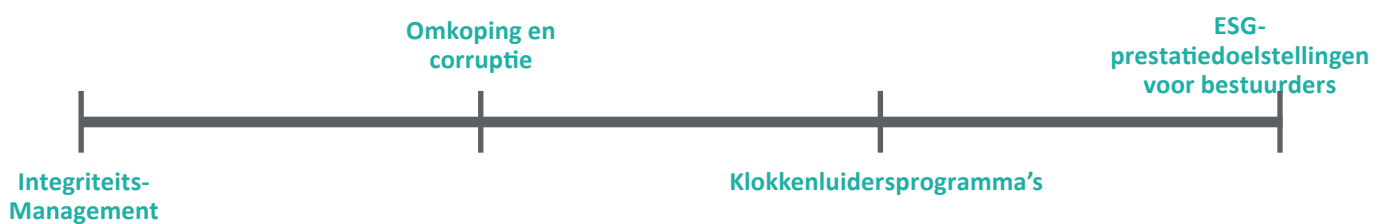
De invoering van beleid tegen omkoping en corruptie kan een indicatie geven van de mate waarin de risico's in verband met onethisch handelen door een onderneming worden beperkt. Farmaceutische ondernemingen staan voor de uitdaging om lokale corruptierisico's te doorgronden, waaronder lokale gedragscodes voor de sector, en rekening te houden met alle mensen ter plaatse, waaronder werknemers, partners en derden. Voorts is

de implementatie van één mondiale norm die voor alle activiteiten wereldwijd geldt en die verder gaat dan naleving van de lokale normen niet eenvoudig, maar desalniettemin noodzakelijk voor ethisch handelen.

Ondernemingen die hun interne cultuur willen veranderen, proberen hun beleid meestal te implementeren door middel van reguliere trainingen, audits, mechanismen voor het melden van schendingen en procedures voor corrigerende maatregelen. Compliance training moet regelmatig plaatsvinden (d.w.z. jaarlijks) en voor werknemers, partners en derden gelden. Bij een doeltreffende training worden gedragsvaardigheden en naleving van sectornormen (zoals de Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) Code) aangeleerd, wordt feedback op de training gegeven, wordt een succesvolle toepassing versterkt en wordt de toepassing van het geleerde in het werkveld gemeten.¹³ Farmaceutische ondernemingen moeten regelmatig zowel interne als externe audits laten uitvoeren om te zien of de ethische normen in acht worden genomen. Ten slotte is het noodzakelijk dat ondernemingen formele mechanismen opzetten om klachten te verzamelen en te onderzoeken. Dit kan door middel van een klokkenluidersregeling, waarbij een wereldwijde, anonieme compliancehotline wordt ingesteld en waarin een clausule wordt opgenomen die represailles tegen klokkenluiders verbiedt. Het invoeren van klokkenluidersmechanismen stimuleert goed ethisch handelen en draagt eraan bij dat onethische praktijken aan het licht worden gebracht en worden onderzocht.

Ten slotte kunnen ondernemingen ethische normen en duurzaamheidspraktijken in hun cultuur integreren door een deel van de beloning van bestuurders te koppelen aan prestatiedoelstellingen op het gebied van milieu, maatschappij en behoorlijk bestuur (ESG). Hierbij valt te denken aan ethische normen en normen op het gebied van productkwaliteit en -veiligheid.

Relevante indicatoren voor het meten van de individuele prestaties van een onderneming



In de volgende paragrafen worden de belangrijkste onderwerpen, risico's en best practices in het beheer van de productkwaliteit en -veiligheid in de gehele productlevenscyclus belicht. Zoals eerder aangegeven, moet ethisch handelen worden gezien als een overkoepelend aspect dat betrekking heeft op alle fasen van de levenscyclus.

1.2 Fase I: onderzoek en ontwikkeling

Wat houdt deze fase in en waarom zijn productkwaliteit en -veiligheid in deze fase van belang?

De onderzoeks- en ontwikkelingsfase (R&D) ziet kort gezegd op alle stappen die worden gezet voordat een nieuw product wordt goedgekeurd, d.w.z. voordat het product op grote schaal op de markt mag worden verkocht. Het is noodzakelijk dat ondernemingen in de onderzoeks- en ontwikkelingsfase uitgebreide wetenschappelijke tests uitvoeren om zo de werking van een nieuw product te bepalen en tegelijkertijd ervoor te zorgen dat mogelijke bijwerkingen en andere onvoorziene problemen aan het licht worden gebracht. De voordelen van een nieuw product moeten uiteindelijk groter zijn dan de risico's.

Helaas worden de resultaten van naar schatting de helft van alle klinische studies achtergehouden voor toezichthouders en het publiek. De resultaten die wel openbaar worden gemaakt, zijn vaak onvolledig of misleidend.¹⁴ Doordat testresultaten selectief openbaar worden gemaakt, is het lastig de door ondernemingen vermelde gezondheidsvoordelen van hun producten te controleren en ontstaan er verschillende gezondheidsrisico's. In het bijzonder worden artsen en patiënten mogelijk niet geïnformeerd over bijwerkingen die de voordelen van farmaceutische producten tenietdoen, zijn zij zich mogelijk niet voldoende bewust van de omstandigheden waarin een product al dan niet effectief is, of kunnen zij ten onrechte aannemen dat het product veiliger of effectiever is dan andere behandelingen.

Implementatie- en handavingsprocedures

Kwaliteitsnormen die van toepassing zijn op de ontwikkeling van producten zijn onder meer de goede laboratoriumpraktijken (GLP, Good Laboratory Practice) en de goede klinische praktijken (GCP, Good Clinical Practice). De GLP- en GCP-normen omvatten talloze richtlijnen die ervoor moeten zorgen dat farmaceutische onderzoeken wetenschappelijk nauwkeurig zijn en dat de klinische eigenschappen van nieuwe producten op behoorlijke wijze worden gedocumenteerd. Door middel van frequente inspecties door toezichthoudende instanties wordt zeker gesteld dat deze normen in acht worden genomen. Ook is naleving veelal een vereiste voor goedkeuring om nieuwe producten in de handel te mogen brengen. Door de geringe mate van openheid bij klinisch onderzoek krijgen toezichthouders en artsen echter slechts een onvolledig beeld. Ondernemingen zouden daarom volledige openheid van zaken moeten geven over alle informatie die zij uit klinische studies hebben verkregen. Hoewel toezichthouders in de ontwikkelde markten de afgelopen jaren strengere eisen hebben vastgesteld om de openbaarmaking van informatie uit klinische studies te verbeteren, is het toch van belang dat ondernemingen verder gaan dan de minimale wettelijke eisen. Zij moeten de resultaten van al hun klinische studies op proactieve wijze openbaar maken, ongeacht of de uitkomsten al dan niet gunstig zijn voor de onderneming, en zij moeten daarbij tevens de resultaten opnemen van afgebroken studies en studies uit het verleden.

Naast openheid over onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten kan ook de intensiteit van onderzoek en ontwikkeling bij ondernemingen (d.w.z. het percentage van de inkomsten dat in onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten wordt geïnvesteerd) als een indirecte indicator worden gezien voor de mate waarin ondernemingen zich richten op het leveren van nieuwe producten van hoge kwaliteit die voldoen aan de eisen van de volksgezondheid. Men moet echter voorzichtig zijn om ondernemingen op basis van hun R&D-intensiteit rechtstreeks met elkaar te vergelijken, omdat verschillen ook kunnen worden verklaard door verschillen in het bedrijfsmodel, het soort onderzoek en ontwikkeling dat wordt uitgevoerd, en boekhoudnormen.

Relevante indicatoren voor het meten van de individuele prestaties van een onderneming



1.3 Fase II: productie en distributie

Wat houdt deze fase in en waarom zijn productkwaliteit en -veiligheid in deze fase van belang?

De productie- en distributiefase omvat alle bedrijfsactiviteiten die plaatsvinden op de productielocaties of bij de levering van geneesmiddelen vanuit de fabriek aan de eindgebruiker. In deze fase is het uitermate belangrijk dat elke partij producten die de fabriek verlaat de juiste samenstelling heeft. Vervuiling, verkeerde doseringen of een onbehoorlijke productieomgeving zijn slechts enkele risico's die zich op de productielocatie kunnen voordoen en tot een gebrekkig product kunnen leiden. Producten kunnen bij de distributie vervolgens mogelijk verder worden blootgesteld aan vermenging met namaakgeneesmiddelen of een onjuiste behandeling tijdens de opslag of het transport. Zo moeten sommige vaccins bijvoorbeeld in een koude ruimte worden opgeslagen om de eigenschappen van de medicatie te behouden. De potentiële gevolgen van gecompromitteerde producten voor de gezondheid variëren van ineffectiviteit tot ernstige bijwerkingen.

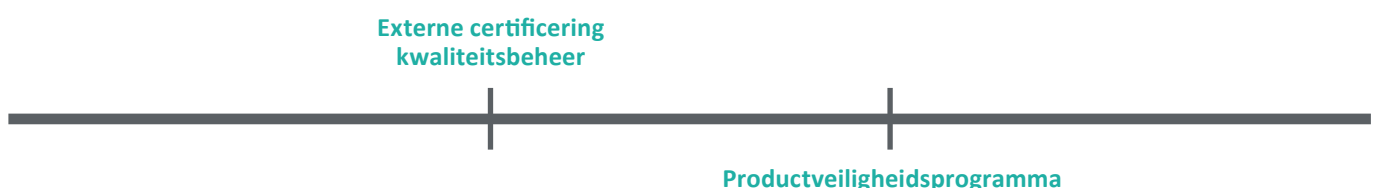
Hoewel de ernstigste gevallen van slecht kwaliteitsbeheer bij de productie of distributie zich meestal in de opkomende markten voordoen, zijn de ontwikkelde markten hier ook zeker niet immuun voor. Zo is het jaarlijkse aantal door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) gereguleerde producten die tussen 2006 en 2011 zijn teruggeroepen meer dan verdubbeld: van 4.266 naar 9.288. Deze partijen werden bijvoorbeeld teruggeroepen vanwege een gebrek aan steriliteit of mogelijke vervuiling tijdens het productieproces.¹⁵

De productkwaliteit en -veiligheid tijdens het productie- en distributieproces worden streng gereguleerd door middel van bijvoorbeeld inspecties bij fabrieken en opslagfaciliteiten. Dit is echter niet altijd voldoende om incidenten te kunnen voorkomen, zoals blijkt uit het toegenomen aantal teruggeroepen producten. Ondernemingen moeten daarom zelf maatregelen treffen die verder gaan dan de wettelijke eisen, zodat ze extra kwaliteitsbewaking kunnen bieden.

Implementatie- en handhavingsprocedures

Best practices om tijdens de productiefase de productkwaliteit en -veiligheid op niveau te houden zijn onder meer het implementeren van kwaliteitsbeheersystemen bestaande uit regelmatige personeelstrainingen over productveiligheid, externe audits rond de veiligheid van producten, onderzoek naar incidenten en bewaking van de prestaties op het gebied van productveiligheid. Ook is het noodzakelijk dat ondernemingen standaardprocedures instellen voor het terugroepen van mogelijk gebrekkige producten. In deze procedures moeten duidelijke stappen worden opgenomen om producten van de markt te halen en artsen, apotheken en patiënten te waarschuwen. Extra garanties kunnen worden gezocht in de externe certificering van het kwaliteitsbeheersysteem van de onderneming die verder gaat dan de zekerheid die wordt verkregen met inspecties van toezichthouders. Voorbeelden van internationaal erkende normen zijn onder meer ISO 9001, de Good Manufacturing Practice en ISO 13485.

Relevante indicatoren voor het meten van de individuele prestaties van een onderneming



1.4 Fase III: marketing en sales

Wat houdt deze fase in en waarom zijn productkwaliteit en -veiligheid in deze fase van belang?

Deze fase omvat alle commerciële activiteiten die zijn gericht op het promoten en verkopen van (meer) producten. De bedragen die de sector uitgeeft aan het promoten van een product vallen over het algemeen hoger uit dan de uitgaven aan onderzoek naar en de ontwikkeling van nieuwe behandelingen. Farmaceutische ondernemingen passen tal van tactieken toe om ervoor te zorgen dat hun producten vaker worden voorgeschreven en het verkoopvolume toeneemt. Al deze tactieken brengen risico's met zich mee die schadelijk kunnen zijn voor de gezondheid van klanten, zoals onjuiste informatie, belangenverstrengeling en soms zelfs pure corruptie. Hoewel wellicht gesteld kan worden dat omkoping de ergste vorm van onbehoorlijke marketing is, die in de meeste markten verboden is, zijn sommige andere vormen bijzonder problematisch doordat ze in een wettelijk schemergebied bevinden. Het gaat hierbij voornamelijk om het uitnodigen van zorgprofessionals voor overdadige evenementen met vergoeding van de kosten voor vervoer en accommodatie of het betalen van vergoedingen aan deze zorgprofessionals voor "diensten" als financiële prikkel ter bevordering van de verkoop van een bepaald product.

Onbehoorlijke marketingpraktijken kunnen de samenleving en patiënten op verschillende manieren schade berokkenen. Voorbeelden zijn onder meer:

- Het overmatig voorschrijven van dure gepatenteerde producten terwijl goedkopere generieke producten met dezelfde effectiviteit beschikbaar zijn;
- Het voorschrijven van producten waarvan de gezondheidsvoordelen niet opwegen tegen de risico's;
- Het voorschrijven van producten die voor bepaalde ziekten of patiëntgroepen niet geschikt zijn;
- Het verstrekken van subjectieve en onbetrouwbare productinformatie aan patiënten; en
- Patiënten die zich onvoldoende bewust zijn van de mogelijke gezondheidsrisico's, waaronder bijwerkingen.

Implementatie- en handhavingprocedures

Om de hiervoor genoemde risico's te beperken, zouden ondernemingen vrijwillig marketinggedragscodes voor de sector kunnen implementeren. Deze gedragscodes zijn al tientallen jaren beschikbaar, waaronder de Code of Pharmaceutical Marketing Practices van de International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA). Deze gedragscodes zijn echter niet zo vergaand als ze zouden moeten zijn. Zo wordt in de gedragscode van de IFPMA niet ingegaan op advertenties en communicaties aan het algemene publiek of het handelen van artsenbezoekers. De Ethical Criteria for Medicinal Drug Promotion van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gaan daarentegen wel op deze kwesties in en bevorderen over het algemeen hogere normen. Daarnaast zouden ondernemingen geneesmiddelen op ethische wijze kunnen promoten door grenzen te stellen aan rechtstreekse betalingen en andere meer gebruikelijke vormen van onethische promotie, zoals het verstrekken van proefmonsters, cadeaus en het fêteren van artsen en patiënten. Cursussen voor artsenbezoekers over ethische marketing, beperkende maatregelen zoals een ethische beoordeling van promotiemateriaal en verkoopstimulerende maatregelen als beloning voor compliance dienen eveneens te worden aangemoedigd (zie ook de paragraaf over verkoopstimulerende maatregelen).

Relevante indicatoren voor het meten van de individuele prestaties van een onderneming



1.4.1 Verkoopstimulerende maatregelen

Wat houden verkoopstimulerende maatregelen in en waarom zijn ze van belang voor de productkwaliteit en -veiligheid?

Farmaceutische ondernemingen maken van oudsher gebruik van een systeem op basis van verkoopvolume om beloningen voor goed presterende salesmedewerkers en gevolgen voor slecht presterende salesmedewerkers vast te stellen. Verkoopprovisies en bonussen zijn vaak aan verkoopquota gekoppeld. Deze verkoopgerelateerde systemen zetten artsenbezoekers aan tot ongepast gedrag, zoals overmatig agressieve marketing. Hierbij valt te denken aan:

- Het verstrekken van financiële (zoals cadeaus, fêteren, maaltijden, vergoedingen en schenkingen) en niet-financiële gunsten (bijvoorbeeld carrièrekansen) als onderdeel van de promotieactiviteiten bij zorgprofessionals;¹⁶
- Het verstrekken van productinformatie die onbetrouwbaar, onvolledig of misleidend is; en
- Het aanprijzen van geneesmiddelen voor niet-goedgekeurde toepassingen of doelgroepen, ook wel “off-label marketing” genoemd.

Hoewel een model op basis van verkoopvolume in veel andere sectoren geen grote reden tot ongerustheid is, wordt er bij het uitgangspunt “zoveel mogelijk geneesmiddelen aan zoveel mogelijk patiënten verkopen” aan voorbijgegaan dat een bepaalde behandeling niet zonder meer in het belang van alle patiënten is. Wanneer aan artsen gunsten worden aangeboden, kan het voorkomen dat zij producten voorschrijven die voor bepaalde groepen patiënten niet geschikt zijn, die voor hen gezondheidsrisico's met zich meebrengen die niet in verhouding staan tot de voordelen, of waarvan (goedkopere) generieke versies met dezelfde effectiviteit beschikbaar zijn. Gebleken is dat ook als artsen geloven dat zij niet te beïnvloeden zijn, marketingtactieken evengoed een verandering teweegbrengen in hun gedrag en voorschrijfgewoonten.¹⁷

Implementatie- en handavingsprocedures

Wanneer ondernemingen overstappen van een benadering op basis van verkoopvolume naar een verkoopbenadering die meer gericht is op waardengerichte verkoop (op basis van wat de klant hieronder verstaat), kunnen de zorgen rond productkwaliteit en -veiligheid worden verminderd. Best practices zijn onder meer het opzetten van beloningsprogramma's voor salesmedewerkers op basis van technische kennis (waaronder vakkennis over farmaceutische producten, symptomen en ziekten) en de kwaliteit van de dienstverlening/betrokkenheid van de consument.

Relevante indicatoren voor het meten van de individuele prestaties van een onderneming

Beloningsprogramma
salesmedewerkers

1.5 Fase IV: post-marketing (medicatiebewaking)

Waarom zijn productkwaliteit en -veiligheid in deze fase van belang?

De verantwoordelijkheid van een farmaceutische onderneming eindigt niet zodra een medicijn op de markt wordt verkocht. Als ondernemingen de prestaties van hun producten op de bredere markt niet bewaken, kunnen potentiële problemen (zoals bijwerkingen ten gevolge van het ontwerp van het product of tekortkomingen wegens productiefouten) niet tijdig worden gesignaleerd. Deze bewaking van de gezondheidseffecten van producten wordt in de sector “pharmacovigilance (PhV)”, oftewel “medicatiebewaking”, genoemd. Dit begrip wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie als volgt gedefinieerd: “the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem.”¹⁸

Met andere woorden: medicatiebewaking is het bewaken van de effecten die een product op de (middel)lange termijn heeft op consumenten. Sommige effecten die inherent zijn aan het productontwerp zijn natuurlijk reeds bekend dankzij de klinische studies die voorafgaand aan de handelsvergunning, namelijk tijdens het R&D-proces, zijn uitgevoerd. Toch kan het voorkomen dat bepaalde gezondheidseffecten pas tijdens grootschalig en langdurig gebruik aan het licht komen, dus verscheidene jaren nadat een product op de markt is gebracht.

Farmaceutische ondernemingen zijn grotendeels verantwoordelijk voor het verzamelen van de bijwerkingen van geneesmiddelen en de melding hiervan aan de autoriteiten. Dit is een belangrijk aspect van medicatiebewaking. Uit recente rapporten komt echter naar voren dat farmaceutische ondernemingen ondermaats werk leveren waar het gaat om het melden van bijwerkingen aan de autoriteiten.¹⁹ Dit is een voor de volksgezondheid alarmerende constatering, omdat artsen en patiënten hierdoor onvoldoende informatie hebben over de risico's van bepaalde producten. Het betekent ook dat mogelijk kostbare tijd verloren gaat voordat bepaalde (ongewenste) gezondheidseffecten algemeen bekend worden en corrigerende maatregelen getroffen kunnen worden.

Implementatie- en handavingsprocedures

Ondernemingen moeten zich toelagen op post-marketing surveillance om potentiële problemen rond de veiligheid van een product op te sporen en hierop actie te ondernemen. Best practices zijn onder meer het volgen van (onverwachte) bijwerkingen van alle nieuwe producten, het opzetten van een mechanisme voor het melden van bijwerkingen en het onderzoeken van incidenten en het treffen van corrigerende maatregelen, zoals het terugroepen van producten.

Relevante indicatoren voor het meten van de individuele prestaties van een onderneming

Programma voor de veiligheid van
producten en dienstverlening

2. Reflectie op de Prestaties van Ondernemingen

De interne mechanismen en processen van ondernemingen

Het grote aantal controverses in de farmaceutische industrie en de aanzienlijke gevolgen daarvan laten duidelijk zien dat de kwaliteit en veiligheid van de huidige farmaceutische producten in gevaar zijn. Pogingen van ondernemingen om informatie over slecht ontworpen geneesmiddelen, vervuiling of namaakgeneesmiddelen te verhullen, of agressieve marketing om de verkoop te stimuleren – al deze praktijken komen nog veel te vaak voor in de sector. De meest saillante vraag die zich aandient is dan ook: wat doen ondernemingen om toekomstige controverses te voorkomen?

In het eerste hoofdstuk van dit rapport is een overzicht gegeven van de belangrijkste onderwerpen, risico's en best practices in het beheer van de productkwaliteit en -veiligheid in de gehele productlevenscyclus. In dit hoofdstuk worden nu de prestaties van de sector op de hiervoor genoemde onderwerpen geanalyseerd, waaronder de individuele prestaties van ondernemingen op het gebied van productkwaliteit en -veiligheid in de gehele productlevenscyclus. Daarbij zijn alle 132 farmaceutische ondernemingen geanalyseerd die deel uitmaken van het onderzoeksuniversum van Sustainalytics. Voorts worden concrete inzichten verkregen uit aanvullend onderzoek naar een selectie uit deze groep bestaande uit de qua marktkapitalisatie vijftien grootste farmaceutische ondernemingen wereldwijd (met uitzondering van biotechnologieondernemingen).

Bij de prestatieanalyse worden ondernemingen voornamelijk beoordeeld op de kwaliteit van hun interne mechanismen om consumentenbescherming te waarborgen, en niet op de kwaliteit van hun beleid. Met andere woorden: de prestatiebeoordelingen zijn niet gebaseerd op toezeggingen maar op de maatregelen die ondernemingen treffen om de risico's rond productkwaliteit en -veiligheid te beperken. Oftewel: hoe beheersen zij deze risico's in hun dagelijkse activiteiten? Betrokkenheid bij controverses of schandalen wordt hierbij buiten beschouwing gelaten, omdat het doel van deze exercitie is na te gaan in hoeverre de geselecteerde ondernemingen bereid zijn betrokkenheid bij controverses in de toekomst te voorkomen. Ten slotte wordt bij de prestatiebeoordelingen uitsluitend rekening gehouden met die elementen die verder gaan dan naleving van wet- en regelgeving. Zo zijn bij het beoordelen van de vraag of ondernemingen externe audits van hun kwaliteitsbeheersystemen laten uitvoeren uitsluitend punten gegeven voor vrijwillige audits en niet voor audits die door toezichthoudende instanties zijn opgelegd.

2.1 Ethisch handelen en beloning

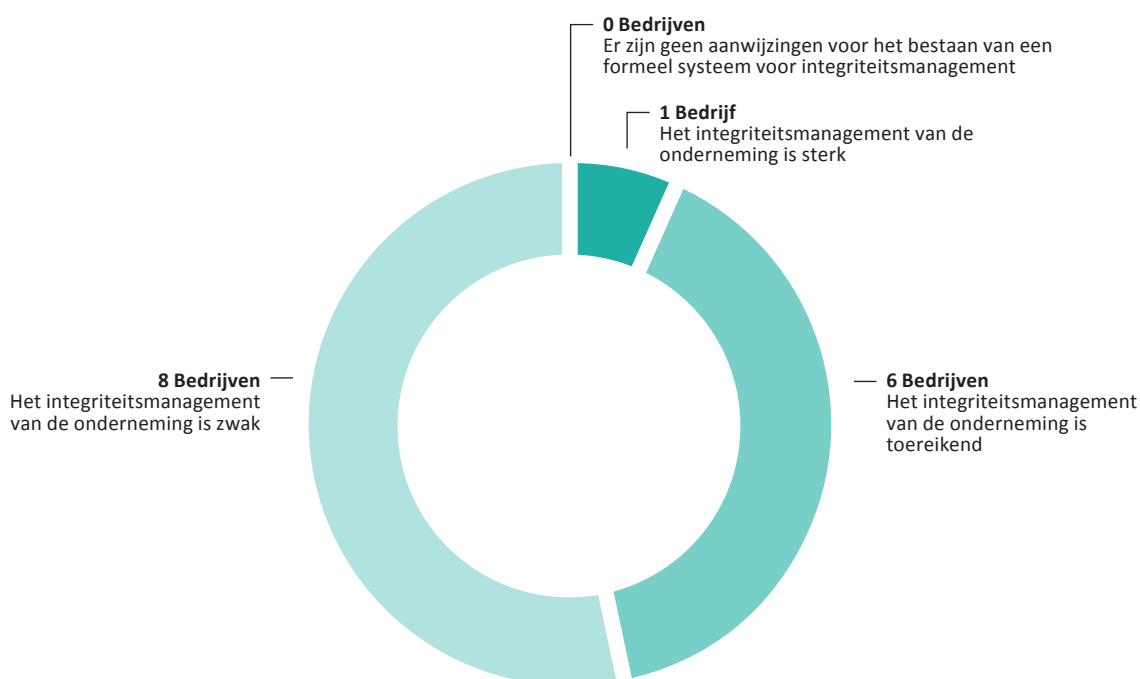
Algemene prestatieinzichten

Voor wat betreft ethisch handelen laten de gegevens van Sustainalytics zien dat slechts 10% van de 132 onderzochte farmaceutische ondernemingen blijkt geeft van leading practices, zoals beleid dat represailles tegen klokkenluiders verbiedt en toestaat dat externe partijen als klokkenluider optreden. Toonaangevende ondernemingen op dit gebied brengen in het openbaar verslag uit over hun prestaties, d.w.z. over de soorten schendingen en de wijze

waarop met misstanden wordt omgegaan. Bij ruim de helft (58%) van de 132 gevolgde farmaceutische ondernemingen is een klokkenluidersprogramma van kracht dat toereikend wordt bevonden. Dat wil zeggen dat hierin ten opzichte van sterke programma's de component van prestatieverslaggeving mist. Bij circa een derde van alle ondernemingen is sprake van geen of beperkte activiteit in dit opzicht. Hoewel het bemoedigend is te zien dat het overgrote deel van de sector in meer of mindere mate een klokkenluidersmechanisme heeft ingevoerd, blijft er nog veel ruimte voor verbetering als het gaat om de omvang van die programma's.

Prestatieinzichten uit de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen

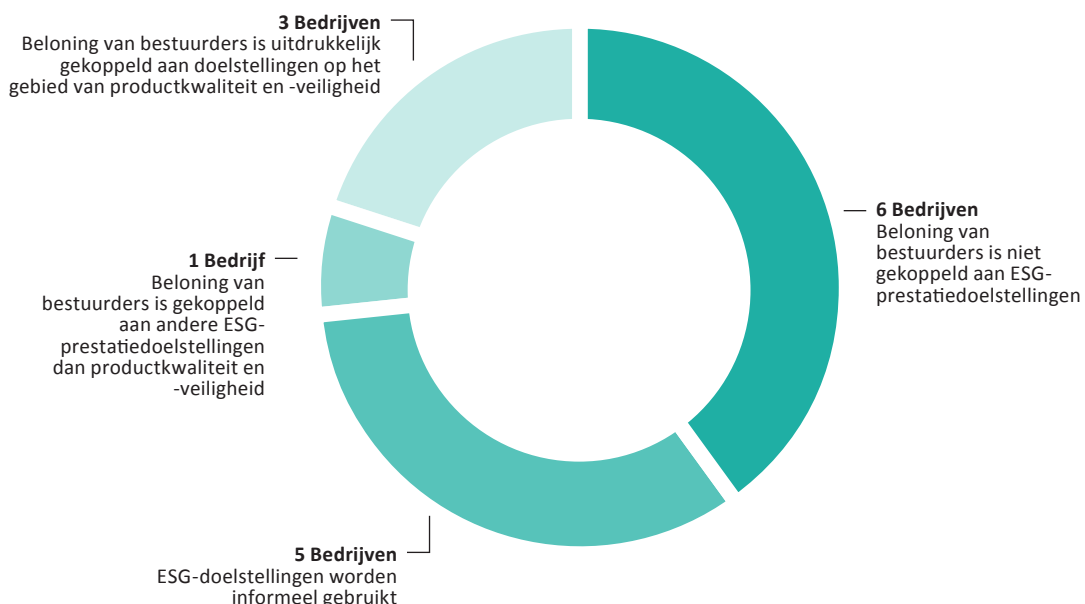
Figuur 3: Integriteitsmanagement



Voor wat betreft integriteitsmanagement geven de bevindingen van de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen (zie figuur 3) aan dat er nog altijd veel ruimte is voor verbetering. Bij slechts één van de ondernemingen, **GlaxoSmithKline (GSK)**, zijn sterke mechanismen ingevoerd om te kunnen sturen op ethisch handelen. Deze mechanismen omvatten toezicht door bestuur en leidinggevenden op dit gebied, formele integriteitscursussen voor alle niveaus, interne en externe compliance audits, procedures voor het nemen van corrigerende maatregelen en het opleggen van dezelfde normen aan derden. De verwachting is echter dat de daadwerkelijke effecten van de door GSK recent ingevoerde verbeteringen pas over een paar jaar zichtbaar zijn. Van de andere ondernemingen zijn er zes die naar onze mening een toereikend systeem voor integriteitsmanagement hanteren, maar zij worden over het algemeen niet aan externe audits onderworpen en kennen geen procedures voor corrigerende maatregelen en/of integriteitscursussen op bestuurlijk niveau. Ten slotte is het oordeel over de acht overige ondernemingen dat hun mechanisme voor de sturing op ethisch handelen zwak is, waarbij zij op meerdere van de bovengenoemde gebieden tekortkomingen vertonen. **Roche** scoort het slechtst op integriteitsmanagement. De onderneming beschrijft dat zij zich inzet voor ethisch gedrag en

naleving van wet- en regelgeving en dat het bestuur en de leidinggevendenden toezicht houden op ethisch handelen, maar er worden geen nadere details bekendgemaakt die zouden wijzen op een formeel systeem voor integriteitsmanagement.

Figuur 4: ESG-prestatiedoelstellingen voor bestuurders



Voor wat betreft de beloning van bestuurders wordt in de selectie bestaande uit de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen (zie figuur 4) slechts door **GSK**, **Bayer** en **Sanofi** aangetoond dat de beloning van bestuurders direct is gekoppeld aan productkwaliteit en -veiligheid. In het bijzonder is de variabele component van het salaris van de CEO of andere bestuurders onder meer gebaseerd op criteria zoals de prestaties op het gebied van productveiligheid of ethische marketing. Daarnaast wordt door **Novartis** bedrijfsethiek en duurzaamheid als een van de beginselen genoemd waarop de beloning van de bestuurders is gebaseerd, maar zonder daarbij specifiek te verwijzen naar productkwaliteit en -veiligheid. Dit geeft aan dat deze ondernemingen in ieder geval tot op zekere hoogte ethische normen en duurzaamheidspraktijken in hun bedrijfscultuur hebben geïntegreerd. Vijf andere ondernemingen maken informeel gebruik van ESG-prestatiedoelstellingen om de bestuurders te belonen, bijvoorbeeld door te verwijzen naar de “reputatie van de onderneming” met betrekking tot de beloning of door te verwijzen naar het verband tussen beloning en de duurzaamheidsprestaties buiten het formele beloningsbeleid of de jaarverslaggeving om. De overige zes ondernemingen geven op geen enkele wijze blijk van enige verankering van hun duurzaamheidsprestaties in beloning van de bestuurders.

2.2 Onderzoek en ontwikkeling

Algemene prestatieinzichten

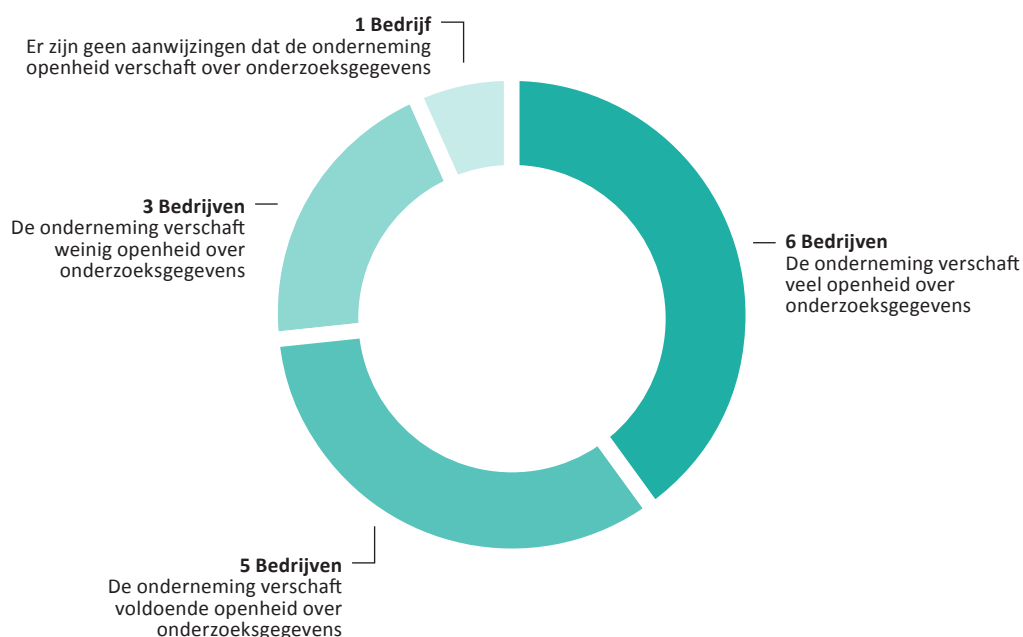
Uit recent onderzoek (2015) is gebleken dat bijna de helft van alle studies (47%) in de farmaceutische industrie nooit gepubliceerd wordt.²⁰ Het is opmerkelijk dat studies met een positief resultaat drie keer vaker werden gepubliceerd dan studies met een negatief resultaat. Door overheden gefinancierd onderzoek werd tweemaal zo vaak gepubliceerd als

door de sector gefinancierd onderzoek. Om de beschikbaarheid en betrouwbaarheid van informatie uit klinische studies te vergroten, hebben hervormers gepleit voor nieuw beleid op grond waarvan farmaceutische ondernemingen en andere sponsors van klinische studies verplicht zijn om externe onderzoekers toegang tot hun gegevens te verschaffen.²¹

Prestatieinzichten uit de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen

Met zes ondernemingen (**AbbVie, AstraZeneca, Bayer, GSK, Merck & Co** en **Sanofi**) die een verregaande mate van openheid over onderzoeksgegevens laten zien, zijn de prestaties van de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen (zie figuur 5) in dit opzicht bemoedigend. Transparantie omvat al deze elementen: registratie van alle klinische studies in erkende online registers voordat met de studies wordt begonnen; publicatie van (een overzicht van) de studieresultaten in betrouwbare databases of wetenschappelijke tijdschriften; publicatie van de resultaten van afgebroken studies; naleving van specifiek tijdsbestek voor de openbaarmaking van resultaten; en het hebben van een mechanisme om ruwe data (d.w.z. alle gegevens op patiëntniveau die niet zijn samengevoegd of verwerkt) ter beschikking te stellen aan derden. Nog eens vijf ondernemingen hebben laten zien dat zij op één na aan alle voornoemde elementen voldoen. Slechts vier ondernemingen zijn helemaal niet, of slechts in beperkte mate, open over hun klinische studies.

Figuur 5: Transparantie over onderzoeksgegevens



De in het algemeen sterke prestaties op dit gebied kunnen worden uitgelegd als een antwoord op nieuwe regelgeving die de afgelopen jaren in ontwikkelde markten is geïntroduceerd, waarbij een bepaalde mate van openbaarmaking van de opzet en de uitkomst van studies wordt vereist. Zo verlangt de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) van ondernemingen dat zij bepaalde studies en resultaten op een website van de overheid registreren. Voorts zal de nieuwe Europese regelgeving op het gebied van klinische proeven halverwege 2016 van kracht worden, op grond waarvan al het in Europa verrichte geneesmiddelenonderzoek dient te worden geregistreerd en resultatenoverzichten dienen

te worden gepubliceerd. In onze beoordeling van de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen zijn echter uitsluitend punten toegekend aan ondernemingen die verder gaan dan de wettelijke eisen en die proactief overal ter wereld al hun studies openbaar maken, ongeacht of de wet dit voorschrijft. Daarnaast is het in geen enkele jurisdictie vereist om ruwe data uit afgeronde studies aan externe onderzoekers ter beschikking te stellen, maar toch hebben de zes beste ondernemingen hiervoor procedures ingevoerd.

Hierbij dient echter wel te worden opgemerkt dat de voornoemde sterke prestaties pas in de afgelopen twee jaar naar boven kwamen, terwijl het succes van deze maatregelen alleen op de lange termijn kan worden beoordeeld. Zo valt het wellicht nog te bezien in welke mate externe onderzoekers in de praktijk daadwerkelijk toegang zullen krijgen tot gegevens uit klinische studies wanneer dit er het meest toe doet, bijvoorbeeld wanneer zij gezondheidsclaims over bepaalde producten willen verifiëren of producten willen vergelijken met soortgelijke behandelingen van concurrenten.

De twee producenten van generieke geneesmiddelen die zich onder de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen bevinden, namelijk **Valeant** en **Teva**, brengen geen of beperkt verslag uit over de wijze waarop zij zorgen voor openheid op het gebied van gegevens uit klinische studies. Hoewel de betrokkenheid van deze ondernemingen in de onderzoeks- en ontwikkelingsfase beperkter is dan bij innoverende ondernemingen, verrichten zowel **Teva** als **Valeant** ook klinische studies om de veiligheid en werkzaamheid van hun producten voor menselijk gebruik te kunnen garanderen. Het ligt dan ook in de lijn der verwachting dat deze ondernemingen de bijbehorende gegevens openbaar moeten maken.

Enkele ondernemingen in onze selectie hebben zich publiekelijk verzet tegen oproepen om meer studies openbaar te maken. Dit betreft in het bijzonder **Pfizer**, dat, ondanks het feit dat de onderneming volgens onze beoordeling voldoende studies openbaar maakt, heeft verklaard verzoeken van beleggers en voorvechters van openheid te zullen weigeren waar het gaat om de openbaarmaking van de resultaten van al het in het verleden verrichte geneesmiddelenonderzoek.²² Daarnaast is **Roche** betrokken bij een conflict met onderzoekers die toegang willen tot de ruwe data van zijn studies over de controversiële griepbehandeling Tamiflu; de onderneming weigert al jaren om de gevraagde gegevens te verstrekken.²³

Best practices

Conform de best practices heeft de dochteronderneming van **Johnson & Johnson (J&J)**, Janssen Research and Development (Janssen), in 2014 met het project Yale School of Medicine's Open Data Access (YODA) een overeenkomst gesloten om ruwe data over klinische studies met derden te kunnen delen. Als onderdeel van deze overeenkomst worden verzoeken van onderzoekers en artsen die toegang wensen tot geanonimiseerde gegevens uit klinische studies van Janssen door YODA beoordeeld en neemt YODA de uiteindelijke beslissing over het delen van de gegevens.²⁴ Hoewel ook bij enkele andere ondernemingen sprake is van een mechanisme voor het ter beschikking stellen van ruwe data op verzoek van gekwalificeerde onderzoekers, is het mechanisme van gegevensdeling van **J&J** uniek in die zin dat een onafhankelijke derde besluit wie er toegang krijgt tot de gegevens van **J&J**.

2.3 Productie en distributie

Algemene prestatieinzichten

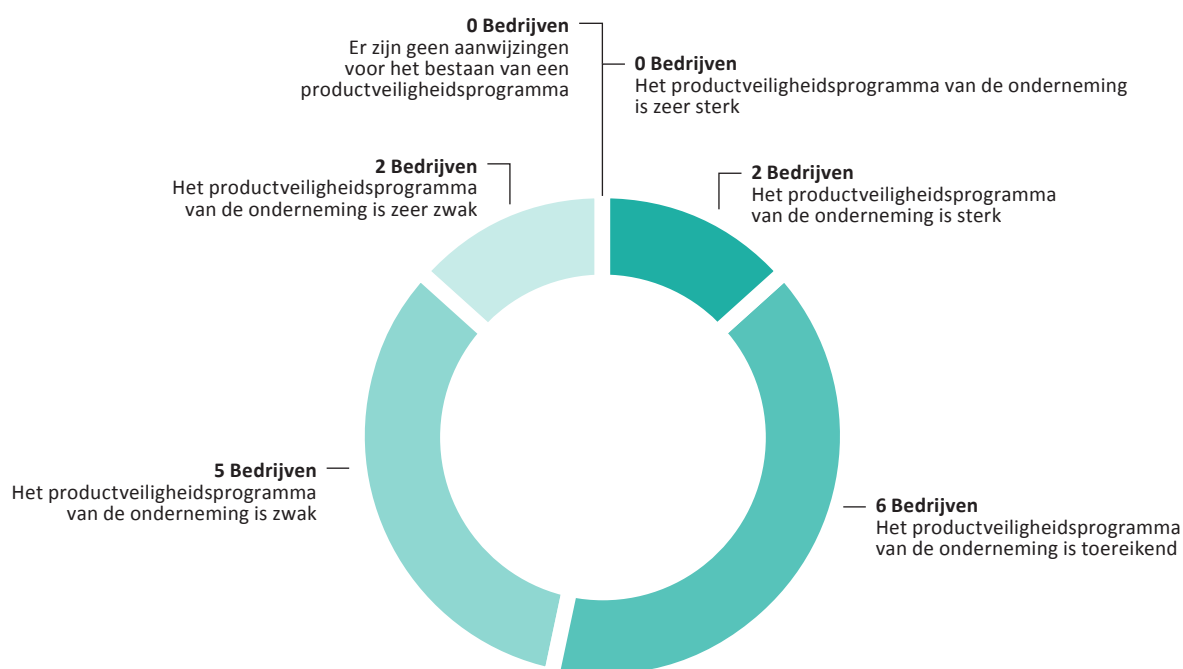
Wanneer een onderneming zich extern laat certificeren op het gebied van kwaliteitsbeheer, kan dit worden beschouwd als een indicatie van de mate waarin risico's op het gebied van productkwaliteit en -veiligheid worden beperkt. De sector blijkt achter te lopen in het toepassen van praktijken in dit opzicht die verder gaan dan de minimale wettelijke eisen. Bijna drie kwart van de 132 door Sustainalytics onderzochte farmaceutische ondernemingen laat niet zien extern gecertificeerd te zijn volgens ISO 9001 of andere internationaal erkende normen, zoals Good Manufacturing Practice (GMP) of ISO 13485. Dit in tegenstelling tot de enkele toonaangevende ondernemingen op dit gebied – 5% van de 132 door Sustainalytics onderzochte ondernemingen – die voor ruim 90% van hun activiteiten een gecertificeerd kwaliteitsbeheersysteem kennen. Er wordt geen rekening gehouden met audits en inspecties door toezichthouders; ondernemingen krijgen slechts punten voor vrijwillige externe certificeringen.

Dat het overgrote deel van de 132 ondernemingen geen toereikend systeem heeft, kan worden verklaard uit het feit dat de sector in het algemeen niet snel een externe toetsing van activiteiten zal aanvragen. Het argument dat vaak door ondernemingen gebruikt wordt is dat aanvullende toetsing niet nodig is, omdat de sector al zwaar gereguleerd is. Uit het grote aantal incidenten met betrekking tot productkwaliteit en -veiligheid blijkt echter dat extra waarborgen zeker niet overbodig zijn.

Prestatieinzichten uit de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen

Van de vijftien grootste door Sustainalytics onderzochte farmaceutische ondernemingen (zie figuur 6) is alleen bij **GSK** en **Sanofi** een sterk programma geïntroduceerd om te sturen op productkwaliteit en -veiligheid. Deze programma's omvatten een groot aantal aspecten, zoals de verantwoordelijkheid van leidinggevendenden voor productkwaliteit en -veiligheid, regelmatige personeelstrainingen en doelstellingen voor verbetering. Deze sterke programma's gaan niet alleen over de productie en distributie van producten, maar ook over de beoordeling van veiligheidsrisico's gedurende de productontwikkeling (R&D) en gedurende de fase waarin het product op de markt is (dit laatste aspect wordt in hoofdstuk 2.5 besproken). Zelfs **GSK** en **Sanofi** missen echter bepaalde aspecten in hun programma, namelijk vrijwillige externe audits en/of rapportages over die controles. Derhalve kan van geen enkele onderneming in onze selectie van vijftien worden gezegd dat daar een zeer sterk programma aanwezig is voor de beheersing van productkwaliteit en -veiligheid.

Figuur 6: Productveiligheidsprogramma



Van de overige ondernemingen hebben er zes een toereikend programma en vijf een zwak programma. Bij deze laatste ondernemingen is een programma voor productkwaliteit en -veiligheid ingevoerd, maar dit programma heeft een beperkte reikwijdte (heeft bijvoorbeeld alleen betrekking op bepaalde markten) of mist bepaalde elementen, zoals regelmatig getoetste procedures voor het terugroepen van producten. Ten slotte springen twee ondernemingen, **AbbVie** en **Valeant**, er in negatieve zin uit. In hun beleid staat slechts dat zij zich inzetten voor productkwaliteit en -veiligheid, maar ook niet veel meer dan dat.

Best practices

Bayer verdient een vermelding als voorbeeld van best practices. Ondanks het feit dat het programma van de onderneming voor productkwaliteit en -veiligheid in het algemeen niet meer dan toereikend is, is het de enige onderneming die (nagenoeg) alle activiteiten extern heeft laten certificeren aan de hand van erkende kwaliteitsnormen. **Bayer** meldt dat het in het boekjaar 2014 voor ruim 98% van zijn activiteiten (ten aanzien van energieverbruik) een van de volgende externe certificeringen heeft ontvangen voor het kwaliteitsbeheersysteem: ISO 9001, ISO 17025, ISO 13485 of Good Manufacturing Practice (GMP).

2.4 Marketing en sales (waaronder verkoopstimulerende maatregelen)

Algemene prestatieinzichten

Hoewel de Ethical Criteria for Medicinal Drug Promotion van de Wereldgezondheidsorganisatie worden beschouwd als best practice-norm voor de ethische marketing van geneesmiddelen (zie hoofdstuk 1.5), wordt slechts door 8% van de 132 door Sustainalytics geanalyseerde farmaceutische ondernemingen naar de normen van de Wereldgezondheidsorganisatie verwezen, en dit betreft voornamelijk Europese ondernemingen. Circa 49% van de 132 door Sustainalytics onderzochte ondernemingen verwijst naar een gedragscode van een regionale brancheorganisatie die minder strikt is dan de WHO-normen, terwijl voor de

overige ondernemingen niet is aangetoond dat zij zich houden aan welke norm dan ook op het gebied van geneesmiddelenpromotie en -reclame.

Controversiële praktijken

Hoewel veel farmaceutische ondernemingen een relevant, verantwoord marketingbeleid opstellen als onderdeel van hun inzet voor een duurzaam bedrijfsmodel, heeft de sector in de praktijk ervaren dat er een grote kloof bestaat tussen beleid en prestaties. Enkele ondernemingen die zich aan gedragscodes voor ethische marketing hebben verbonden, hebben ook de voorschriften van deze gedragscodes meerdere malen geschonden. Vooral het voorbeeld van **GSK** springt hierbij in het oog: een onderneming die een sterk en uitgebreid omkopings- en corruptiebeleid heeft en toch nog te maken kreeg met talloze beschuldigingen van omkoping bij de verkoop van producten (zie tevens hoofdstuk 1.5.1). Hier moet worden opgemerkt dat **GSK** deze situatie serieus neemt en plannen heeft aangekondigd om artsen niet langer te betalen voor het bijwonen van medische congressen of voor het spreken over zijn geneesmiddelen, en dat dit nieuwe beleid in 2016 wereldwijd zal worden uitgerold.

Prestatieinzichten uit de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen

Een voorbeeld van het belang van marketing in de farmaceutische industrie is dat farmaceutische ondernemingen gemiddeld bijna een kwart van hun inkomsten besteden aan de promotie van hun producten. Wanneer we dit vergelijken met het budget dat beschikbaar is voor onderzoek en ontwikkeling (de verhouding tussen marketing- en R&D-uitgaven), dan zijn deze cijfers nog opvallender (zie tabel 2). De cijfers bieden wel een aanknopingspunt om de ondernemingen te herkennen die een groter of lager risico lopen op ongepaste marketing. Toch dient voorzichtig te worden omgegaan met een rechtstreekse vergelijking van deze cijfers, omdat de betrokken ondernemingen allemaal een ander bedrijfsmodel en/of een andere geografische focus hebben. Zo is voor specialistische nichegeneesmiddelen minder marketing nodig dan voor geneesmiddelen met een breed potentieel patiëntenbestand.²⁵ Omdat deze cijfers zijn gebaseerd op de eigen financiële verslaggeving van de ondernemingen, kan er bovendien sprake zijn van verschillen in de wijze waarop de marketinguitgaven precies door de ondernemingen worden verantwoord of berekend.

Tabel 2: Marketinguitgaven ten opzichte van R&D-uitgaven

Onderneming	Marketing-/R&D-uitgaven
Bayer *	3,1
Johnson & Johnson	2,6
GlaxoSmithKline	2,3
Pfizer	1,7
AstraZeneca	2,3
AbbVie	2,3
Novartis	1,4
Sanofi	1,9
Merck & Co	1,6
Bristol-Myers Squibb	0,9
Eli Lilly	1,4

Novo Nordisk	1,7
Roche	0,9

* De cijfers voor Bayer zijn gebaseerd op de concernuitgaven, omdat de onderneming haar marketinguitgaven niet afzonderlijk voor de divisie Healthcare verantwoordt.

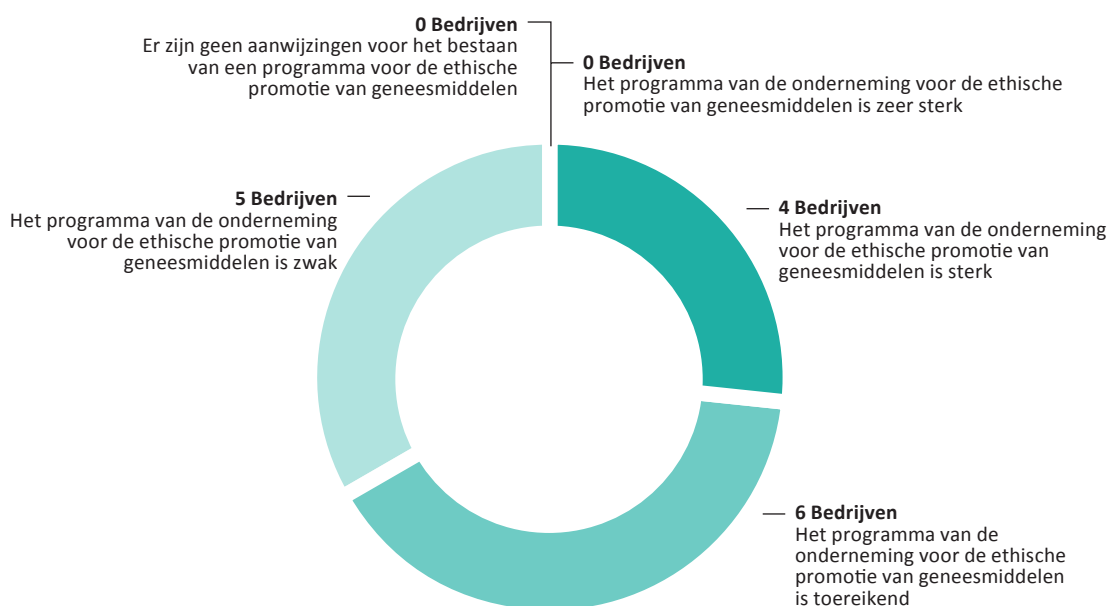
**Valeant en Teva zijn van deze analyse uitgesloten. Als ondernemingen die generieke geneesmiddelen produceren, richten zij zich namelijk minder op onderzoek en ontwikkeling.

Voor een sector die bekendstaat om zijn bijzonder grote R&D-intensiteit en het belang van R&D voor het voortbestaan van zijn ondernemingen op de lange termijn is het opmerkelijk dat vrijwel alle ondernemingen in de selectie meer uitgeven aan marketing dan aan onderzoek en ontwikkeling (zie tabel 2). Door dit verschil ontstaat er twijfel over de duurzaamheid van de bedrijfsstrategie van de geselecteerde ondernemingen. Investerings in onderzoek en ontwikkeling, waaronder in de ontwikkeling van nieuwe producten en het testen van de veiligheid en werkzaamheid ervan, lijken een minder belangrijke rol te spelen dan investeringen in productpromotie.

Het goede nieuws is dat de marketinguitgaven in de sector de laatste jaren zijn gedaald en dat ook het aantal artsen dat openstaat voor een bezoek van artsenbezoekers gestaag daalt.²⁶ Desalniettemin blijft beperking van het risico op ongepaste marketing cruciaal voor alle farmaceutische ondernemingen.

Onder de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen (zie figuur 7) is sprake van een verdeling van grofweg een derde tussen de ondernemingen met een sterk, toereikend of zwak ethisch marketingprogramma. Een dergelijk programma dient onder meer te omvatten: een beoordeling van marketingrisico's, regelmatige training van salesmedewerkers op het gebied van ethische marketing, een ethische beoordeling en goedkeuring van promotiemateriaal en openbaarmaking van alle aan zorgprofessionals gedane betalingen. **AstraZeneca** heeft het sterkste programma, maar mist nog wel de doelstellingen en targets om zijn prestaties op het gebied van ethische marketing te verbeteren. Zodoende kan van geen van de ondernemingen worden gezegd dat zij een zeer sterk ethisch marketingprogramma in huis hebben. De ondernemingen met de slechtste prestaties zijn **Pfizer** en **Bristol-Myers Squibb**, die slechts zeer karig bewijs aan de dag leggen van het bestaan van een ethisch marketingprogramma.

Figuur 7: Programma voor de ethische promotie van geneesmiddelen



2.4.1 Verkoopstimulerende maatregelen

Prestatieinzichten uit de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen

Hoewel een op waarde gebaseerde verkoopbenadering voor consumenten voordelig kan zijn (zie hoofdstuk 1.5), heeft slechts één van de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen (**GSK**) recent een programma ingevoerd betreffende de beloning van salesmedewerkers op basis van andere verkoopdoelstellingen dan volume. De onderneming beloont salesmedewerkers niet langer op basis van het aantal voorgeschreven producten, maar beloont nu de technische kennis en de kwaliteit van de dienstverlening. Deze nieuwe aanpak is begin 2015 wereldwijd ingevoerd. Deze nieuwe nalevingsstrategieën gaan verder dan de strategieën die door de concurrenten van de onderneming worden gevolgd. **GSK** is daarmee de onbetwiste leider als het gaat om de beheersing en beperking van marketingrisico's.

2.5 Post-marketing (medicatiebewaking)

Algemene prestatieinzichten

Als geen melding wordt gedaan van bijwerkingen, worden de maatschappij en consumenten niet voldoende op de hoogte gebracht van de gevaren van geneesmiddelen, ontvangen zij valse signalen over de veiligheid van een product en kunnen zij niet behoorlijk bepalen wat de risico's zijn in verhouding tot de baten.²⁷ De FDA heeft verklaard dat bij minder dan de helft van de meldingen over voorvallen die door farmaceutische ondernemingen aan de FDA worden gedaan, alle informatie aanwezig is.²⁸

Controversiële praktijken

In 2012 ontdekten Britse toezichthouders dat 80.000 meldingen van bijwerkingen die bij Roche waren binnengekomen, waaronder 15.000 meldingen van overlijden, nooit door de onderneming zijn onderzocht. De meldingen waren verzameld via een door Roche gefinancierd patiëntenondersteuningsprogramma, maar zijn nooit verder doorgegeven voor nader onderzoek.²⁹ Om dit soort situaties te voorkomen, moeten ondernemingen sterke controlemechanismen implementeren voor producten die al op de markt zijn gebracht.

Prestatieinzichten uit de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen

In tabel 3 hierna worden twee essentiële elementen weergegeven van een sterk systeem voor medicatiebewaking:

- Structureel toezicht op de productveiligheidsprestaties in de afzetmarkt, dat het volgende dient te omvatten:
 - “post-marketing surveillance” voor de systematische opsporing van bijwerkingen en voorvallen gedurende een aantal jaar nadat een nieuw product op de markt is gebracht;
 - een meldingsmechanisme voor artsen en/of patiënten om zorgen over productveiligheid te melden;
- Bestaande mechanismen voor het onderzoeken van meldingen van problemen met de veiligheid van geneesmiddelen, zoals (onvoorziene) bijwerkingen, en procedures voor corrigerende maatregelen.

Tabel 3: Activiteiten wanneer een product op de markt is

Post-marketing (medicatiebewaking)		
Onderneming	Toezicht op prestaties van productveiligheid	Onderzoek van incidenten en corrigerende maatregelen
AbbVie	1	0
AstraZeneca	1	1
Bayer	1	0
Bristol-Myers Squibb	1	1
Eli Lilly	1	0
GlaxoSmithKline	1	1
Johnson & Johnson	1	1
Merck & Co	1	1
Novartis	1	1
Novo Nordisk	1	0
Pfizer	1	1
Roche	1	1
Sanofi	1	1
Teva	1	0
Valeant	0	0

Zoals uit tabel 3 blijkt, is bij negen van de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen sprake van zowel toezicht op productveiligheid als onderzoek van incidenten en corrigerende maatregelen gedurende de fase van post-marketing. Daarnaast houden vijf ondernemingen wel toezicht op productveiligheid nadat producten in de markt zijn gezet, maar hebben zij geen mechanismen ingesteld om in geval van voorvallen de incidenten te onderzoeken of corrigerende maatregelen te nemen. Ten slotte is **Valeant** de enige onderneming die niet laat zien een van de twee elementen van medicatiebewaking te hebben geïmplementeerd.

In het algemeen lijkt het dan ook het geval te zijn dat medicatiebewaking goed is verankerd in de interne mechanismen voor consumentenbescherming bij de ondernemingen. Uit het voorbeeld van **Roche** (zie hiervoor onder Controversiële praktijken) blijkt echter dat het hebben van een systeem voor medicatiebewaking geen garantie is voor het steeds goed functioneren daarvan in de praktijk. Er bestaan voorbeelden van producten (zoals Vioxx van **Merck** of de heupprothese ASR van **J&J**) die pas van de markt zijn gehaald jaren nadat artsen en consumenten voor het eerst hun zorgen over de veiligheid ervan hadden geuit. Dit had wellicht voorkomen kunnen worden als er goed functionerende systemen voor medicatiebewaking waren geweest.

Conclusie

Uit dit rapport komt naar voren dat het van elementair belang is dat farmaceutische ondernemingen integriteitsmanagement in hun organisatie verankeren en dat zij over de hele levensduur van hun producten sterk kwaliteitsbeheer implementeren en afdwingen, van onderzoek en ontwikkeling tot productie en distributie en van marketing en sales tot de periode nadat een product in de handel is gebracht. Daarnaast is duidelijk dat het voldoen aan minimale wettelijke eisen niet toereikend is om de negatieve invloed op patiënten en de samenleving als geheel te beperken. Ook een gemiddelde invoering van maatregelen op het gebied van productkwaliteit en -veiligheid die verder gaan dan de wettelijke eisen, is wellicht niet voldoende om toekomstig letsel voor de consument te voorkomen. Daarom moeten de echte koplopers die op alle aspect van het beheer van productkwaliteit en -veiligheid voorop lopen, worden geprezen als best practice-voorbeeld voor alle anderen. En omdat geen enkele onderneming laat zien op alle gebieden voorop te lopen, is er bij iedere onderneming ruimte voor verbetering.

Op bestuurlijk niveau – waar integriteitsmanagement (waaronder een krachtige beheersing van ethische kwesties, met name corruptie, fraude en belangenverstrengeling) cruciaal is om de productkwaliteit en -veiligheid te kunnen garanderen – is er bij de meeste van de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen ruimte voor verbetering. Het grootste deel daarvan implementeert slechts een systeem voor integriteitsmanagement maar laat niet zien dat de beloning van bestuurders is gekoppeld aan productkwaliteit en -veiligheid of zelfs alleen aan algemene doelstellingen op het gebied van duurzaamheidsprestaties.

In de onderzoeks- en ontwikkelingsfase – waarin een gebrek aan het zorgvuldig testen van nieuwe producten of ontoereikende documentatie en openbaarmaking van de resultaten van klinische studies een negatieve invloed kan hebben op de samenleving en op patiënten – heeft het overgrote deel van de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen sterke of toereikende normen opgesteld voor de openheid over onderzoeksgegevens, dit naar aanleiding van de toegenomen regulering daarvan. Er is echter nog altijd sprake van aanzienlijke controverse in de nasleep van de afgelopen jaren en decennia. Voorts zijn de door ondernemingen gedane toezeggingen voor een meer proactieve openbaarmaking van klinische studies te recent om harde conclusies te kunnen trekken over de mate waarin deze nieuwe maatregelen in de toekomst daadwerkelijk meer bescherming aan de consument bieden. Het is dan ook van belang om de ontwikkelingen nauwlettend in de gaten te houden.

In de productie- en distributiefase – waarin kwaliteitscontrole essentieel is om de integriteit van iedere partij producten te kunnen garanderen – heeft bijna de helft van de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen een zwak beheersysteem voor productkwaliteit en -veiligheid en heeft bijna geen enkele onderneming zich voor het overgrote deel van haar activiteiten vrijwillig extern laten certificeren op basis van erkende kwaliteitsnormen zoals ISO 9001.

In de marketing- en salesfase – waarin een agressieve marketingtactiek kan leiden tot ongepast medicijngebruik – geven de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen één tot drie keer zo veel uit aan marketing als aan onderzoek en ontwikkeling. Daarnaast hebben zich de afgelopen jaren significante gebeurtenissen voorgedaan die een negatieve invloed hadden op de maatschappij en op patiënten vanwege onverantwoorde marketingpraktijken, wat heeft geleid tot boetes van miljarden dollars. Slechts zeer weinig ondernemingen laten

een sterk controlemechanisme zien om toekomstige ongepaste marketingincidenten te voorkomen, wat aangeeft dat dit naar alle waarschijnlijkheid ook de komende jaren voor de sector een controversieel onderwerp zal blijven.

In de fase van post-marketing – waarin de gezondheidseffecten van producten structureel dienen te worden gevolgd teneinde problemen in een vroeg stadium te kunnen signaleren – heeft het overgrote deel van de vijftien grootste farmaceutische ondernemingen een mechanisme ingesteld om de productveiligheid te bewaken, incidenten te onderzoeken en in geval van voorvallen corrigerende maatregelen te nemen. Toch zien we nog steeds dat kansen om bepaalde problemen in een betrekkelijk vroeg stadium te signaleren vaak onbenut blijven. Dit blijkt bijvoorbeeld uit de vele jaren dat bepaalde producten op de markt zijn gebleven nadat consumenten voor het eerst hun zorgen uitten over de veiligheid ervan. In enkele gevallen had dit door goede medicatiebewaking voorkomen kunnen worden. Dit werpt de vraag op hoe goed de mechanismen van ondernemingen ter implementatie van medicatiebewaking in de praktijk werken. Transparantere communicatie vanuit ondernemingen over hoe effectief zij hun medicatiebewakingssystemen achten kan helpen om de consistentie in de implementatie verder te verbeteren.

De dialoog met ondernemingen in de farmaceutische industrie zal naar verwachting een gunstig effect hebben op het dichten van de kloof tussen beleid en praktijk die in dit rapport aan het licht is gebracht. De verwachting is dat de daadwerkelijke effecten van de door de ondernemingen recent ingevoerde verbeteringen pas over een paar jaar zichtbaar zullen zijn. Veel van deze maatregelen zijn genomen naar aanleiding van ernstige en terugkerende schandalen die zich de afgelopen jaren en decennia hebben voorgedaan, of naar aanleiding van strengere regelgeving. Het uitrollen van nieuwe bedrijfsprogramma's voor consumentenbescherming en het inbedden van ethisch handelen in de bedrijfscultuur en in alle bedrijfsactiviteiten heeft tijd nodig. En ondertussen zullen naar verwachting nieuwe schandalen aan het licht komen in de nasleep van slecht ethisch handelen in het verleden. Met andere woorden: de farmaceutische industrie bevindt zich op dit moment aan de vooravond van wat een doorbraak zou kunnen zijn in de richting van sterk ethisch handelen en consumentenbescherming. Ondernemingen die daar niet in slagen kunnen grotere druk vanuit het publiek, toezichthouders, beleggers en zorgprofessionals verwachten om schoon schip te maken. Aan de andere kant kunnen ondernemingen die deze overgang in goede banen leiden het vertrouwen van de consument herwinnen en tegenstand van toezichthouders voorkomen. Het is te hopen dat sterke koplopers de sector zullen hervormen door de lat voor consumentenbescherming steeds hoger te leggen. De farmaceutische industrie zal zich dan in een betere positie bevinden om haar belofte waar te maken van een betere gezondheidszorg voor hen die dat nodig hebben.

Bijlage

Onderzoeksmethode: hoe wij farmaceutische ondernemingen beoordelen

Het bedrijfsonderzoek van Sustainalytics omvat een grondige analyse van een reeks indicatoren op het gebied van milieu, maatschappij en behoorlijk bestuur (ESG). Sustainalytics heeft zich in het kader van dit rapport gericht op een daarvan afgeleide reeks indicatoren met betrekking tot ethisch handelen en productkwaliteit en -veiligheid (zie figuur 1 en tabel 1). Bij iedere indicator hoort een uitgebreide lijst met onderliggende criteria. Voor iedere indicator beoordelen analisten in welke mate een onderneming voldoet aan de relevante best practice-normen. Het onderzoek is gebaseerd op informatie die door de ondernemingen zelf openbaar is gemaakt (zoals jaarverslagen, financiële rapportages, duurzaamheidsverslagen, websites en persberichten) en onafhankelijke nieuwsbronnen zoals (lokale) dagbladen, relevante websites en materiaal van maatschappelijke organisaties. Er is een zorgvuldig intern beoordelingsproces opgezet om de consistentie en hoge onderzoekskwaliteit in het algemeen te kunnen waarborgen.

Figuur 1: Overzicht van Indicatoren

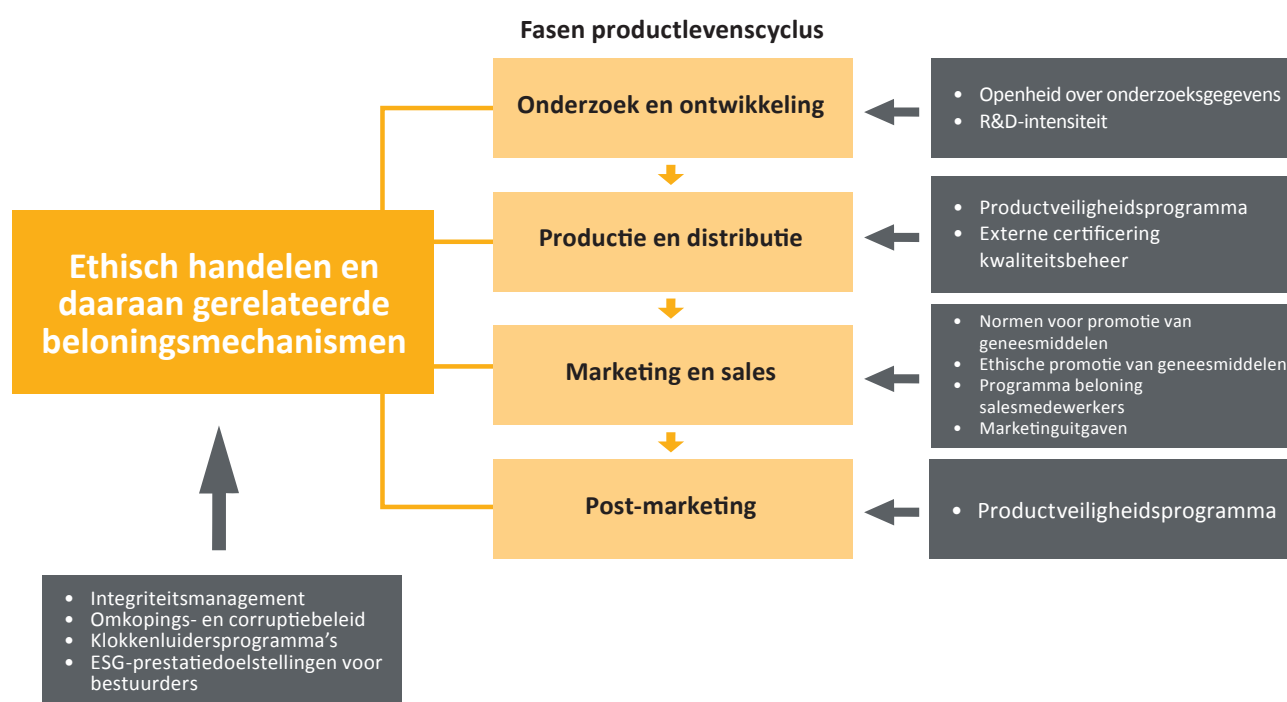


Table 1(a): Beschrijving indicatoren

Overkoepelend element	Indicator	Beschrijving indicator
Ethisch handelen en relevante beloningsmechanismen	Integriteitsmanagement	Met behulp van deze indicator wordt een oordeel gevormd over de kwaliteit van het algemene beheer van de onderneming op het gebied van ethische kwesties, met name corruptie, fraude en belangenverstrengeling.
	Omkopings- en corruptiebeleid	Met behulp van deze indicator wordt een oordeel gevormd over de kwaliteit van het beleid van de onderneming om omkoping en corruptie tegen te gaan.
	Klokkenluidersprogramma's	Met behulp van deze indicator wordt een oordeel gevormd over de rapportagemechanismen en -constructies van de onderneming om ethische misstanden op te sporen en aan te pakken. Een sterk klokkenluidersprogramma vormt een duidelijk mechanisme voor het melden van vermoedelijke schendingen en is voor derden toegankelijk.
	ESG-prestatiedoelstellingen voor bestuurders	Met behulp van deze indicator wordt een oordeel gevormd over de vraag of een deel van de beloning van bestuurders uitdrukkelijk is gekoppeld aan doelstellingen op het gebied van duurzaamheidsprestaties, zoals gezondheid en veiligheid, productkwaliteit en milieu.

Table 1(b): Beschrijving indicatoren

Fase productlevenscyclus	Indicator	Beschrijving indicator
Onderzoek en ontwikkeling	Openheid over onderzoeksgegevens	Deze indicator meet de omvang van de openbaarmaking van gegevens uit klinische studies door ondernemingen. Van ondernemingen wordt verwacht dat zij klinische studies registreren in algemeen toegankelijke databases en de uitkomsten van studies openbaar maken, ongeacht of de resultaten gunstig zijn voor de onderneming. Met deze openbaarmaking wordt gestimuleerd dat verantwoording wordt afgelegd over claims ten aanzien van productveiligheid en werkzaamheid en wordt een vergelijking tussen vergelijkbare producten mogelijk gemaakt.
	R&D-intensiteit	Met behulp van deze indicator wordt een oordeel gevormd over het aandeel R&D-uitgaven ten opzichte van de inkomsten die in het meest recente boekjaar door de onderneming zijn gerealiseerd.

Productie en distributie	Productveiligheids-programma	Deze indicator meet de kracht van de beheersystemen van ondernemingen die de productkwaliteit en -veiligheid moeten waarborgen. Met de indicator wordt met name beoordeeld of ondernemingen de verantwoordelijkheden op dat gebied duidelijk hebben afgebakend, of zij de mogelijke gezondheidsrisico's en -voordelen voldoende hebben geëvalueerd voordat het product op markt kwam en daarna, of zij consequente en extern gevalideerde procedures kennen voor het borgen van de productkwaliteit en voor het reageren op incidenten betreffende productveiligheid, en de manier waarop ondernemingen met belanghebbenden communiceren over kwesties op het gebied van productkwaliteit en -veiligheid.
	Externe certificering kwaliteitsbeheer	Met behulp van deze indicator wordt het percentage vestigingen met ISO 9000-certificering (of gelijkwaardige certificering) bepaald.
Marketing en sales	Normen voor promotie van geneesmiddelen	Deze indicator meet de kracht van de normen voor de promotie van geneesmiddelen van de onderneming, waarbij ook rekening wordt gehouden met de vraag of de onderneming gebruikmaakt van best practice-normen, zoals de Ethical Criteria for Medicinal Drug Promotion van de Wereldgezondheidsorganisatie, of andere gedragscodes.
	Ethische promotie van geneesmiddelen	Deze indicator meet de kracht van de initiatieven die de onderneming neemt om ongepaste promotietactieken te voorkomen, zoals valse of misleidende marketing en omkoping van artsen. De ethische promotie van geneesmiddelen is essentieel als men ervoor wil zorgen dat artsen en patiënten toegang hebben tot volledige en objectieve productinformatie en bevordert tevens het veilige gebruik van geneesmiddelen.
	Programma beloning salesmedewerkers	Met behulp van deze indicator wordt een oordeel gevormd over de kracht van de initiatieven die de onderneming neemt om salesmedewerkers te belonen op basis van andere verkoopdoelstellingen dan volume, waaronder technische kennis en kwaliteit van de dienstverlening.
	Marketinguitgaven	Met behulp van deze indicator wordt een oordeel gevormd over het aandeel marketinguitgaven ten opzichte van de R&D-uitgaven die in het meest recente boekjaar door de onderneming zijn gerealiseerd.
Post-marketing (medicatiebewaking)	Productveiligheids-programma	Zie productie- en distributiefase.

Tabel 2: Lijst van beoordeelde ondernemingen

Naam onderneming	Regio	Land	Free float- marktkapitalisatie (mln. USD)	ISIN-code
Johnson & Johnson	Noord-Amerika	Verenigde Staten	273.782	US4781601046
Roche Holding AG	Europa	Zwitserland	241.085	CH0012032048
Pfizer Inc.	Noord-Amerika	Verenigde Staten	209.237	US7170811035
Novartis AG	Europa	Zwitserland	241.366	CH0012005267
Merck & Co. Inc.	Noord-Amerika	Verenigde Staten	163.608	US58933Y1055
Sanofi	Europa	Frankrijk	126.827	FR0000120578
GlaxoSmithKline plc	Europa	Verenigd Koninkrijk	103.152	GB0009252882
Novo Nordisk A/S	Europa	Denemarken	138.939	DK0060534915
Bayer AG	Europa	Duitsland	115.602	DE000BAY0017
Bristol-Myers Squibb Company	Noord-Amerika	Verenigde Staten	110.520	US1101221083
AstraZeneca PLC	Europa	Verenigd Koninkrijk	82.536	GB0009895292
AbbVie Inc.	Noord-Amerika	Verenigde Staten	107.962	US00287Y1091
Eli Lilly & Co.	Noord-Amerika	Verenigde Staten	88.594	US5324571083
Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	Noord-Amerika	Canada	78.423	CA91911K1021
Teva Pharmaceutical Industries Limited	Azië/Pacific	Israël	51.007	US8816242098

Begrippenlijst

Klinische studies zijn onderzoeken waarin de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen of medische hulpmiddelen wordt beoordeeld door te controleren wat het effect daarvan is op mensen. Klinische studies worden doorgaans in verschillende fases verricht (I, II en III), waarbij het aantal mensen in iedere groep toeneemt. Het succesvol doorlopen van een klinische studie is een vereiste voor het verkrijgen van goedkeuring voor het in de handel brengen van nieuwe medicijnen.

Namaakgeneesmiddelen zijn medicijnen waarvan de identiteit en/of herkomst opzettelijk en frauduleus verkeerd worden vermeld. Zowel merkproducten als generieke producten kunnen worden nagemaakt. Nagemaakte producten zijn bijvoorbeeld producten met goede stoffen of met slechte stoffen, zonder werkzame stoffen, met onvoldoende werkzame stoffen of met een misleidende verpakking.

GLP- en GCP-normen (Good Laboratory Practice en Good Clinical Practice) zijn beide internationale kwaliteitsnormen die zijn ontwikkeld door de International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Deze normen omvatten talloze richtlijnen die ervoor moeten zorgen dat farmaceutische studies wetenschappelijk authentiek zijn en dat de klinische eigenschappen van het onderzochte product op behoorlijke wijze worden gedocumenteerd.

GMP-normen (Good Manufacturing Practice) zijn internationale kwaliteitsnormen die zijn ontwikkeld door de International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). De GMP-normen omvatten richtlijnen voor kwaliteitsborging gedurende de productie van geneesmiddelen, zodat kan worden gegarandeerd dat een geneesmiddel veilig door mensen kan worden gebruikt.

Terugroepen van producten wordt gedefinieerd als het uit de markt nemen van een product of een bepaalde partij producten op basis van vermoedens dat het product ondeugdelijk is.

Medicatiebewaking verwijst naar de bewaking van de veiligheid van geneesmiddelen (met name met betrekking tot negatieve effecten) nadat een product op de markt is verkocht.

Off-label marketing verwijst naar het in de handel brengen van een product voor niet-goedgekeurd gebruik of niet-goedgekeurde patiëntgroepen. Zo kan een geneesmiddel dat door toezichthouders als antidepressivum is goedgekeurd, niet in de handel worden gebracht als behandeling voor andere aandoeningen. Zo kan ook een geneesmiddel dat is goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen niet in de handel worden gebracht voor gebruik bij kinderen.

Verkoop op basis van volume is gericht op het verhogen van het aantal voorgeschreven producten en het verkoopvolume van producten.

Op waarde gerichte verkoop is verkoop die is gericht op waardecreatie zoals de klant dit begrip definieert (d.w.z. door technische kennis te verschaffen, waaronder vakkennis over farmaceutische producten, symptomen en ziekten, en hoge kwaliteit van dienstverlening/betrokkenheid bij de consument).

Bronvermelding

- Almashat, S. en Wolfe, S. (2012), "Pharmaceutical Industry Criminal and Civil Penalties: An Update", in april 2015 geraadpleegd via: <http://www.citizen.org/hrg2073>
- AdverseEvents (2015), "A Drug Safety Call to Arms", in april 2015 geraadpleegd via: <http://rxview.adverseevents.com/a-drug-safety-call-to-arms>
- All Trials (2015), "Half of all trials remain unpublished", in april 2015 geraadpleegd via: <http://www.alltrials.net/news/half-of-all-trials-remain-unpublished/>
- British Columbia Medical Journal (2006), "Drug Safety: Side effects and mistakes or adverse reactions and deadly errors?", in april 2015 geraadpleegd via: <http://www.bcmj.org/article/drug-safety-side-effects-and-mistakes-or-adverse-reactions-and-deadly-errors>
- BJCP (1996), "Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry", in april 2015 geraadpleegd via: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1873545/>
- DrugWatch (2014), "Vioxx", in april 2015 geraadpleegd via: <http://www.drugwatch.com/vioxx/lawsuit/>
- Ernst & Young (2013), "Beyond Borders, Matters of Evidence: Biotechnology Industry Report", in april 2015 geraadpleegd via: [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Beyond_borders/\\$FILE/Beyond_borders.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Beyond_borders/$FILE/Beyond_borders.pdf)
- Europese Commissie (2008), "Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines", in november 2015 geraadpleegd via: http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-08-782_en.htm?locale=en
- FiercePharma (2014), "New numbers back old meme: Pharma does spend more on marketing than R&D", in november 2015 geraadpleegd via: <http://www.fiercepharma.com/story/new-numbers-back-meme-pharma-does-spend-more-marketing-rd/2014-11-06>
- FiercePharma (2015), "FDA study spans drugmakers for poor adverse events reporting", in april 2015 geraadpleegd via: <http://www.fiercepharma.com/story/fda-study-spans-drugmakers-poor-adverse-reporting/2015-02-03>
- Forbes (2015), "Buried Clinical Trial Data: The Dam Is About To Burst", in april 2015 geraadpleegd via: <http://www.forbes.com/sites/larryhusten/2015/01/14/hidden-clinical-trial-data-the-dam-is-about-to-burst/>
- Groger, L. (2014), "Big Pharma's Big Fines", in april 2015 geraadpleegd via: <http://projects.propublica.org/graphics/bigpharma>
- Johnson & Johnson (2014), "J&J Announces Clinical Trial Data Sharing Agreement with Yale School of Medicine", in april 2015 geraadpleegd via: <http://www.jnj.com/news/all/johnson-and-johnson-announces-clinical-trial-data-sharing-agreement-with-yale-school-of-medicine>
- Karu, K.R. (2013), "Global Product Recalls and the Role of Quality", in april 2015 geraadpleegd via: <http://www.pharmacompliancemonitor.com/global-product-recalls-and-the-role-of-quality/5364/>
- Kroll (2014), "The 2013/14 Kroll Global Fraud Report", in april 2015 geraadpleegd via: http://fraud.kroll.com/wp-content/uploads/2013/10/GlobalFraudReport_2013-14_WEB.pdf
- PLOS Medicine (2015), "Complaints, Complainants, and Rulings Regarding Drug Promotion in the United Kingdom and Sweden 2004–2012: A Quantitative and Qualitative Study of Pharmaceutical Industry Self-Regulation", in november 2015 geraadpleegd via: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001785>
- Practical Law (2014), "Drivers, roadblocks and challenges in the pharmaceutical industry: Thailand", in april 2014 geraadpleegd via: <http://uk.practicallaw.com/4-574-2706>
- Sah, S. en Fugh-Berman, A. (2013), "Physicians Under the Influence: Social Psychology and Industry Marketing Strategies", in april 2015 geraadpleegd via: http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2286433
- The Guardian (2014), "What the Tamiflu saga tells us about drug trials and big pharma", in november 2015 geraadpleegd via: <http://www.theguardian.com/business/2014/apr/10/tamiflu-saga-drug-trials-big-pharma>
- The Guardian (2015), "Pfizer resists calls for greater clinical trial transparency", in november 2015 geraadpleegd via: <http://www.theguardian.com/business/2015/aug/31/pfizer-resists-calls-for-greater-clinical-trial-transparency-medicine-drugs>
- The Inquirer (2014), "What's driving Pharma's international bribery scandals?", in april 2015 geraadpleegd via: <http://www.philly.com/philly/blogs/healthcare/Whats-driving-Pharmas-international-bribery-scandals.html>
- The Telegraph (2015), "Lavish trips laid on by drugs firms to 'sway' NHS staff", in november 2015 geraadpleegd via: <http://www.telegraph.co.uk/news/nhs/11755884/Lavish-trips-laid-on-by-drugs-firms-to-sway-NHS-staff.html>

- Volkskrant (2015), “Recordboetes voor verboden reclame farmaceuten”, in november 2015 geraadpleegd via: <http://www.volkskrant.nl/binnenland/recordboetes-voor-verboden-reclame-farmaceuten~a4189837/>
- WLH Consulting (2015), “The Changing Pharmaceutical Sales Landscape: Recommendations for Achieving Compliance and Sales Excellence”, in april 2015 geraadpleegd via: <http://www.wlhconsulting.com/pdf/iglass-whitepaper.pdf>
- World Health Organization (WHO) (2015), “Pharmacovigilance”, in april 2015 geraadpleegd via: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
- ZS Associates (2015), “Crossing the threshold: More than half of physicians restrict access to sales reps”, in november 2015 geraadpleegd via: <http://www.zsassociates.com/about/news-and-events/crossing-the-threshold-more-than-half-of-physicians-restrict-access-to-sales-reps.aspx>

Endnotes

- ¹ BJCP, 2006
- ² Europese Commissie, 2008
- ³ Groger, 2014
- ⁴ PLOS Medicine, 2015
- ⁵ Volkskrant, 2015
- ⁶ DrugWatch, 2014
- ⁷ Ernst & Young, 2013
- ⁸ Practical Law, 2014
- ⁹ The Inquirer, 2014
- ¹⁰ The Telegraph, 2015
- ¹¹ The Inquirer, 2014
- ¹² Kroll, 2014
- ¹³ WLH Consulting, 2015
- ¹⁴ All Trials, 2015
- ¹⁵ Karu, 2013
- ¹⁶ Sah and Fugh-Berman, 2013
- ¹⁷ Sah and Fugh-Berman, 2013
- ¹⁸ Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), 2015
- ¹⁹ AdverseEvents, 2015
- ²⁰ All Trials, 2015
- ²¹ Forbes, 2015
- ²² The Guardian, 2015
- ²³ The Guardian, 2014
- ²⁴ J&J, 2014
- ²⁵ FiercePharma, 2014
- ²⁶ ZS Associates, 2015
- ²⁷ BJCP, 1996
- ²⁸ FiercePharma, 2015
- ²⁹ FiercePharma, 2015



SUSTAINALYTICS