

Pillen & proefpersonen



uit India

Offshoring en outsourcing in de farmaceutische industrie

Wie denkt dat medicijnontwikkeling typisch is voorbehouden aan westerse landen, heeft het mis. En ook de veronderstelling dat India vooral goed is in IT-dienstverlening, is een misvatting. Farmaceutische R&D behoort tot de meest kostbare processen en leent zich daarmee uitstekend voor verplaatsing naar lagelonenlanden. De Indiase farma-industrie is succesvol, maar noopt het land wel tot modernisering van wetgeving, wetshandhaving en ethische normen.

Tekst: Erik Bouwer

Medicijnfabrikanten kennen een hevige concurrentie. Het ontwikkelen van een nieuwe medicijn (van het vinden van een werkzame stof tot het op de markt brengen, zie kader 1) kost tegenwoordig circa tien jaar tijd en tussen de 800 miljoen en 1,5 miljard dollar. Investerings in nieuwe middelen moeten in een beperkte periode worden terugverdiend, want farmaceuten hebben in toenemende mate te maken met producenten die generieke middelen (medicijnen waarbij het patent is verlopen) tegen lagere kosten kunnen verkopen. Als gevolg van de stijgende kostendruk van de gezondheidszorg stimuleren overheden de inzet van deze goedkopere middelen. Voor de farmaceutische industrie is een goed gevulde pipeline met nieuwe producten dus van groot belang en zowel de ontwikkelkosten als de *time to market* moeten daarbij zoveel mogelijk worden teruggebracht.

Dat alles maakt 'high end outsourcing' voor de hand liggend. De kosten voor het inzetten van een in de Verenigde Staten opgeleide, maar in China werkzame medicus, bedragen nog geen 10.000 dollar per jaar – minder dan een kwart van de kosten in de Verenigde Staten. Alle grote farmaceuten hebben de afgelopen jaren omvangrijke Clinical Research Organizations (CRO's) opgezet in China: bijvoorbeeld Roche (Zwitserland), AstraZeneca (top vijf speler) en Novonordisk (Deense marktleider).

Na fusies en overnames volgt outsourcing en offshoring

Met alleen fusies en overnames als wapen in de strijd tegen concurrentie en kostenstijgingen komen farmaceuten er niet. Farmaceuten vertrouwen steeds vaker op in-licensing, samenwerking en co-promotie als tegengif voor een zwakke pipeline. Allianties en strategische partnerships komen nu vaker voor dan fusies en overnames.

Ook het verplaatsen van (pre)klinisch

onderzoek naar India en China staat hoog op de agenda. Datamonitor geeft aan dat – net als bij IT, finance en HR outsourcing – farmaceuten hun productie en clinical trials goed kunnen uitbesteden. Maar liefst 54 procent van de grote farmaceuten met een omzet van meer dan drie miljard dollar besteedde in 2003 al een vijfde deel van de R&D uit en in die periode werd (optimistisch) voorspeld dat dit aandeel zou kunnen oplopen tot 94 procent in 2008. Volgens het onderzoek 'Annual Outsourcing Survey' van ContractPharma besteedt 30 procent van de grote farmaceuten (pre)klinische activiteiten uit, met als belangrijkste reden te kunnen focussen op kernactiviteiten als sales en marketing. UNCTAD heeft in een onderzoek

Volgens cijfers van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) is wereldwijd ruim vijf procent van de geneesmiddelen vervalst.

aangegeven dat farmaceuten 20-30 procent op hun R&D kosten kunnen besparen door clinical trials onder te brengen in India.

Groeimarkten

China, Rusland en India zijn op dit werkgebied de sterkst groeiende markten als gevolg van verbeterde IP-regulering. India scoort hoog op de ranglijst van landen als het gaat om R&D en productie van medicijnen. De farmaceutische sector van India behoort tot de grootste en snelst groeiende van de ontwikkelingslanden: de sector is de afgelopen jaren met meer dan 15 procent per jaar gegroeid. De marktomvang wordt geschat op zes tot acht miljard euro. Daarnaast wordt een deel van de groei veroorzaakt door farmaceutische offshoring. Nog geen jaar geleden investeerde DSM een miljard dollar in China en India om de inspanningen op het gebied van vitamines en antibiotica te intensiveren. Daar tegenover staat het afstoten van vitamine-gerelateerde activiteiten in New Jersey en Schotland.

Veranderende regelgeving

Het farmaceutische succes van India heeft te maken met verbeterde omstandigheden op het gebied van wetgeving, kwaliteitsstandaarden en teruggedrongen bureaucratie in het land, dat daarnaast nog steeds bekend staat als een van de belangrijkste producenten van namaak-medicijnen. Volgens cijfers van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) is wereldwijd ruim vijf procent van de geneesmiddelen vervalst. Naar schatting gaat er jaarlijks in de handel vier miljard euro aan vervalste middelen om. Voor de Europese markt gaat het grofweg om een bedrag van een miljard euro, aldus de Nederlandse brancheorganisatie Nefarma.

De verbeteringen in India hebben be-

trekking op twee aandachtsgebieden: enerzijds controle op kwaliteit en veiligheid en anderzijds het handhaven van intellectueel eigendomsrecht. Voor farmaceuten spelen betrouwbaarheid en kwaliteit in R&D en productie een grote rol; onderwerpen die nog belangrijker worden bij uitbesteden. Binnen de farmacie bestaat strenge wet- en regelgeving op het gebied van GCP (Good Clinical Practices) en GLP (Good Laboratory Practices). Amerikaanse bedrijven die buitenlandse activiteiten hebben, vallen onder de controle van de FDA (de Amerikaanse Food and Drug Administration). De FDA voert audits en inspecties uit, waarbij bijvoorbeeld ook wordt gelet op integriteit en datakwaliteit. Bedrijven zoals Wyeth en Pfizer die zich in India en China hebben gevestigd, moeten echter nog steeds zeer veel energie steken in integriteit. Commerciële missers zijn misschien overkomelijk, maar problemen op het gebied van veiligheid en integriteit zijn dat niet. Opleiding en training van buitenlands personeel heeft daarom de hoogste prioriteit.

Intellectueel eigendom in India

Ook IP-regulering, met name op het gebied van API-productie (active pharmaceutical ingredients, werkzame stoffen) is voor farmaceuten bijzonder belangrijk. Het afschaffen van de regelgeving rondom patenten door India in 1972 zorgde er voor dat Merck & Co in 1986 besloot om India te ver-

sen. Ook de clinical trial data analyse (de verwerking van onderzoeksgegevens) wordt uitbesteed. Een factor die dit bevordert is de sterke aanwezigheid van ICT-expertise in India. Dat sluit aan op een meer bekende vorm van outsourcing: meer dan de helft van de farmaceuten besteedt sales- en marketing gerelateerde IT uit aan India. Mphasis, inmiddels on-

Van chemie naar medicijn

Medicijnontwikkeling bestaat uit verschillende fasen:

- Preklinisch onderzoek: Werkzame stoffen worden opgespoord en getest in reageerbuizen, bij gekweekte cellen en bij dieren. Ongeveer 0,1 procent van alle gevonden potentieel werkzame stoffen leent zich voor preklinisch onderzoek. Deze fase heeft vooral betrekking op de veiligheid.
- Fase I: Bij fase I onderzoek worden gezonde vrijwilligers ingezet om inzicht te krijgen in dosering, veiligheid en beste toedieningschema.
- Fase IIa: Wordt uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers en relevante patiënten en is bedoeld om de effecten van een nieuwe therapie bij een bepaalde aandoening in kaart te brengen (indicatie).
- Fase IIb: Idem fase 2a, maar gericht op doseringsonderzoek.
- Fase III: Een nieuwe behandeling wordt vergeleken met de standaard behandeling. Het gaat om grootschalig en langdurig onderzoek, waarbij patiënten 'blind' aan verschillende behandelingen worden toegewezen. Aan het eind van deze fase vindt wel of geen registratie plaats van het middel (via complexe goedkeuringsprocedures). In deze fase vallen veel geneesmiddelen af (dertig tot zeventig procent) als gevolg van ernstige bijwerkingen of te lage effectiviteit. Met name fase II en III onderzoeken worden uitbesteed. Voor Europese registratie van een middel zijn twee fase-III onderzoeken nodig.
- Fase IV: Postklinisch onderzoek, gericht op monitoring, waarbij wordt gevolgd of het middel op de langere termijn nadelige bij-effecten kent.

laten, nadat het bedrijf er twintig jaar gevestigd was geweest.

China en India hebben kort geleden hun IP-regulering aangepast aan de WTO-normen en nu de wetgeving is verbeterd, lijkt het tij dus weer te keren. West-Europese farmaceuten kiezen vaak voor India als locatie voor fase II en fase III onderzoek. Niet alleen kostenbesparing is hierbij een belangrijke overweging, ook speelt mee dat India over een ruim aanbod aan proefpersonen beschikt. Het aantal facilitaire dienstverleners op dit gebied neemt toe, maar ook zijn er steeds meer farmaceuten die medewerkers van Indiase CRO's insourcen en onder westers management plaat-

In Nederland ontstond recent opschudding over mogelijk illegale en onethische medische tests door het Eindhovense bedrijf Occam. De Nederlandse Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) onderzocht in september de aantijgingen tegen Occam. Dit farmaceutische bedrijf zou stents – buisjes om een vernauwde kranslagader open te houden – hebben getest op Indiase patiënten zonder de vereiste toestemming van een ethische commissie of van de patiënten zelf. Patiënten zouden zelfs voor de behandeling hebben betaald. De inspectie zag geen noodzaak in te grijpen, maar raadde Occam wel aan anders met onderzoek en (Indiase) patiënten om te gaan.

Een soortgelijke gebeurtenis deed zich voor met Pfizer, dat door de Nigeriaanse overheid werd aangeklaagd omdat het bedrijf in Nigeria een medicijn tegen meningitis (hersenvliesontsteking) testte tijdens een epidemie, terwijl Artsen zonder Grenzen tegelijk behandelde met een bestaand middel. Pfizer zou gehandeld hebben zonder toestemming van de overheid en zonder duidelijke instemming van de patiënten (NRC, 24-3-01).

Een BBC-uitzending in april 2006 stelde tests in India aan de kaak van onder andere Risperdal, een antipsychoticum van Janssen Pharmaceutica/Johnson & Johnson.



derdeel van EDS, levert als outsourcer specifieke IT-diensten voor farmaceutisch onderzoek, zoals software-development en data-management.

CRO's in India

In 1997 kwam Quintiles (VS) als eerste internationale Clinical Research Or-



ganisation (CRO) op de Indiase markt. Volgens consultingbedrijf Mc Kinsey kan India tegen 2010 1,2 miljard euro inkomsten halen uit klinisch onderzoek. Tegenwoordig zijn er meer dan veertig CRO's in India, waar onder meer westerse farmaceuten gebruik van maken. De bedrijven bieden diensten aan op het gebied van productregistratie; projectmanagement en monitoring van klinische studies (van fase I tot en met fase 4, zie kader 1); het werven van patiënten; data management; statistische analyse en advieswerk op het gebied van marktonderzoek.

Deze vorm van uitbesteden verloopt niet altijd vlekkeloos. Naast het Nederlandse bedrijf OCCAM zijn ook Pfizer, GSK en Janssen Pharmaceutica aangevallen op onethische onderzoeksmethoden bij internationaal uitbesteden (zie kader 2). Internationale GCP-richtlijnen schrijven voor, dat klinisch onderzoek voor toestemming aangemeld moet worden en dat patiënten expliciete instemming voor deelname

moeten geven via het tekenen van een uitgebreid *informed consent*.

Ook de Indiase overheid eist dat klinische testen worden goedgekeurd door het ethisch comité van het zie-

Indiase markt

De verbeterde omstandigheden zorgen ook voor een regionale opbloei van de eigen farmaceutische industrie in lagelonenlanden. Indiase bedrijven

Onderzoek in privé-ziekenhuizen onttrekt zich

echter grotendeels aan deze controle.

kenhuis waar het onderzoek plaatsvindt. Daarna dient goedkering te volgen door de Drugs Controller General (DCG), een afdeling van het Indiase ministerie van Gezondheid dat jaarlijks met enkele tientallen medewerkers ongeveer 150 klinische onderzoeken goedkeurt. Onderzoek in privé-ziekenhuizen onttrekt zich echter grotendeels aan deze controle.

Indiase ondernemingen zowel outsourceprovider als outsourcer

Het in 1961 opgerichte *Ranbaxy* behoort tot de top van de generieke geneesmiddelenfabrikanten, met een totale omzet van ruim een miljard dollar en 9.000 werknemers. Doordat India lange tijd de internationale patentwetgeving niet respecteerde, heeft *Ranbaxy* aanvankelijk vooral een markt in India opgebouwd. Het bedrijf heeft nu zijn grootste omzet in het buitenland, vooral in de VS en heeft als doel om in 2012 tot de top vijf van de generieke geneesmiddelenproducenten te behoren en een omzet van vijf miljard dollar te realiseren. Om dit te bereiken is de farmaceut een samenwerkingsovereenkomst met GlaxoSmithKline (GSK) aangegaan. *Ranbaxy* besteedt nu al 9 procent van haar omzet aan onderzoek: het bedrijf heeft alleen al voor R&D 1.100 medewerkers in dienst. Opmerkelijk is dat het bedrijf voor de productie van generieke medicijnen beschikt over productiefaciliteiten in China, Ierland, India, Maleisië, Nigeria, Roemenië, de VS en Vietnam.

besteden tussen de zeven en tien procent van hun omzet aan R&D en bevorderlijk hierbij is, dat in India jaarlijks niet alleen enorme aantallen IT'ers afstuderen, maar ook meer dan 600.000 medisch geschoolden (artsen en onderzoekers). Outsourcegigant *Tata* hield zich in het verleden al bezig met medicijnontwikkeling, maar heeft het afgelopen jaar tien miljoen dollar geïnvesteerd in een nieuwe startup, genaamd *Advinus Therapeutics*. Tot eind 2002 bereikte de Indiase export van medicijnen, farmaceutische half-fabrikaten en grondstoffen een waarde van bijna 2 miljard dollar. Ook West-Europese farmaceuten profiteren van de enorme binnenlandse markt: 25 procent van de Indiase markt komt voor hun rekening.

De opmars van high end farmaceutische industrie in India en China doet overigens niets af aan het enorme marktaandeel van traditionele behandelmethoden en medicijnen. Volgens inschattingen van *Ernst & Young* is de wereldwijde omvang van deze markt 200-300 miljard dollar en ondernemingen in deze farmaceutische hoek houden zich nadrukkelijk bezig met R&D voor nieuwe 'alternatieve' medicijnen. 