

# ORGANON: DONKERE WOLKEN BOVEN EEN WINSTGEVEND BEDRIJF

## “GENEESMIDDELONDERZOEK VOLGENS STATISTISCHE BEGINSELEN: INNOVATIEVE MISKLEUN”

Tekst: Sjaak van der Velden

Het uit Nederland verdwijnen van de onderzoeksafdelingen (R&D) bij Organon kwam voor velen als een verrassing. Niet voor professor dr. Herman Vromans. Hij werkt al 22 jaar bij Organon binnen de R&D en is daarnaast sinds 11 jaar buitengewoon hoogleraar farmaceutische technologie aan de Universiteit van Utrecht. Een leerstoel overigens, die door Organon mogelijk is gemaakt. In een rumoerige stationsrestauratie licht hij toe waarom de sluiting voor hem niet als een verrassing kwam en geeft hij zijn persoonlijke visie op de ontwikkelingen in de farmaceutische industrie.

“Toen Schering Plough in 2009 door Merck werd ingelijfd voorzag ik de huidige ontwikkelingen al. Het heeft namelijk alles te maken met de manier van denken en werken die in de jaren tachtig tot stand kwam binnen de innovatieve farmaceutische industrie: het zogenaamde ‘Big Pharma’, dat vrijwel uitsluitend werkt met gepatenteerde geneesmiddelen. Big Pharma staat onder druk. Dat is niet direct zichtbaar, want er wordt al jaren enorm veel geld verdiend. En dat is nog steeds het geval. De omzetten stegen en stijgen ieder jaar weer. Ongeveer twintig procent van deze omzet wordt in Research and Development gestopt en daarmee wordt er dus ieder jaar ook meer in geneesmiddelontwikkeling geïnvesteerd. Het gekke is echter dat er desondanks steeds minder nieuwe producten op de markt komen. Dat is een trend die zich al een kleine vijftien jaar manifesteert. Het feit dat de omzet toch nog steeds kon stijgen heeft te maken met marketing. Ongeveer twintig procent van de omzet gaat naar Research and Development. Maar wat minder vaak wordt gememoreerd, is dat veelal bijna het dubbele naar marketing gaat. Er wordt ontzettend veel ‘sales force’ op de nieuwe producten ingezet. De stoffen die zijn ontwikkeld kunnen dankzij deze marketing uitgroeien tot zogenaamde blockbusters. Dat zijn producten die een omzet hebben van meer dan een miljard dollar per jaar. De grote farmaceutische bedrijven hebben een aantal van deze blockbusters. En in feite is het zo dat hun voortbestaan afhankelijk is geworden van deze blockbusters. Het qua omzet tweede grootste farmacieconcern van de wereld, Pfizer, heeft een kleine 10 blockbusters waaronder bijvoorbeeld het cholesterolverlagende middel Lipitor dat elk jaar ongeveer 14 miljard dollar oplevert. Het lot van deze blockbusters is dat wanneer het patent afloopt de zogenaamde generieke bedrijven ze gaan produceren en verkopen. Het gaat dan om gelijkwaardige, doch goedkopere vervangers van dit merkproduct. Als gevolg van de introductie van deze generieke preparaten valt de



omzet van de blockbuster heel snel terug. Pfizer drijft op de blockbusters en weet dat de patenten op deze producten in de komende jaren gaan verlopen. Verwacht kan dus worden dat Pfizer een aanzienlijke stap terug moet doen. Dat is trouwens al gaande: meerdere bedrijfsonderdelen zijn reeds gesloten, ten koste van meer dan twintigduizend banen. Het vervelende is dat er zich veel te weinig nieuwe producten aandienen die de plaats van de blockbusters gaan opvullen. De situatie van Pfizer is symptomatisch voor de geneesmiddelenindustrie. Daarmee is de situatie van Big Pharma beschreven.”

**Waarom is dit een probleem? De consument wordt er in ieder geval beter van. Goedkopere geneesmiddelen zijn toch gewenst?**

“Het probleem is dat er al sinds 1998 een daling optreedt in het aantal Nieuwe Chemische Entiteiten (NCE's). De bedrijven richten al hun aandacht op innovatieve gepatenteerde geneesmiddelen die de potentie van blockbusters moeten hebben. Daarvoor wordt een aantal indicatiegebieden geselecteerd (indicatiegebied: de gezamenlijke aandoeningen ter bestrijding waarvan een bepaald geneesmiddel of behandelmethodede wordt voorgeschreven –red.). Andere toepassingsgebieden vallen buiten de boot; daar is de potentiële omzet doodeenvoudig te klein. Omdat er zich te weinig nieuwe geneesmiddelen aanbieden, gaat de industrie nieuwe toepassingen zoeken voor bestaande stoffen. Dat noemen ze met een goed Nederlands woord *Life Cycle Management*. Het komt er op neer dat wordt geprobeerd om de mogelijkheden van een product verder uit te diepen. Stoffen die alleen op een bepaalde manier worden toegediend, kun je misschien zo vormgeven dat ze ook op een andere manier kunnen worden toege-

diend. Dan heb je toch een nieuw en innovatief product, terwijl de werkzame stof hetzelfde blijft.

Een voorbeeld uit mijn eigen praktijk bij Organon is de vaginale anticonceptie-ring. Daardoor hoeft een vrouw de pil niet meer oraal in te nemen, maar kan ze volstaan met het inbrengen van die ring. Een ander voorbeeld is de toediening van morfineachtige pijnstillers door het aanbrengen van een pleister in plaats van deze door een arts of verpleegster te laten injecteren. Het gaat hier om innovatie; patenten zijn ook hier een noodzaak! Een ander voorbeeld van Life Cycle Management is de toepassing van de stof binnen een alternatief indicatiegebied. Een stof kan bijvoorbeeld tegen depressies werken, maar misschien ook toegepast worden bij ADHD. Let wel, dit kunnen heel zinnige innovaties zijn!

Omdat de werkelijke doorbraken op zich laten wachten – de nieuwe stoffen druppelen mondjesmaat binnen – heeft de industrie zich geworpen op deze alternatieve innovatie. Ongeveer de helft van de wereldmarkt bestaat tegenwoordig uit life cycle-producten, maar ook daar komt een keer een eind aan. We zeggen dan dat de pijnlijn leeg raakt, er komen niet genoeg producten meer uit de cyclus van Research and Development die naar de markt kunnen worden gebracht.”



### **En hoe reageren de bedrijven daarop, als ze het eind van de tunnel zien?**

“Men ziet de vanwege het verlopen van patenten teruglopende inkomsten aankomen. Dat is de reden waarom er tienduizenden mensen bij de bedrijven verdwijnen om de kosten te drukken. De grote concerns kopen andere bedrijven op om hun pijnlijn in handen te krijgen – ze kopen de innovatie van anderen – en ontslaan dan de in hun ogen overtollige mensen. Pfizer doet dat, maar Merck, de eigenaar van Organon, eveneens. Dat is niet iets van het laatste jaar, dit voltrekt zich al vele jaren. Ik voorzag om die

reden een paar jaar geleden al dat het bij ons ook zo zou kunnen gaan. Dat heeft ook te maken met de R&D-filosofie die in wezen bij elk bedrijf dezelfde is: de ontwikkeling van een geneesmiddel wordt beschouwd als een aaneenschakeling van ontwikkelingsstappen, die alle volgens een bepaalde aanpak en bepaald protocol verlopen. We hadden binnen Organon een relatief goede pijplijn, overigens vooral gevuld met producten uit de Life Cycle Management-aanpak en weinig echt nieuwe NCE's. Het is goed om te beseffen dat zo'n overname zich niet primair richt op een organisatie en de goede mensen die er werken. Men koopt vooral een pijplijn met de toekomstige producten die daar nog in zitten.”

### **Maar als er zo veel geld wordt uitgegeven aan R&D, hoe kan het dan dat er zo weinig echt nieuwe stoffen meer worden bedacht en ontwikkeld die gepatenteerd kunnen worden?**

“Dat heeft alles te maken met de manier van werken. Geneesmiddelontwikkeling is in feite een soort toepassing van statistiek geworden. Twintig jaar geleden constateerde men dat van de stoffen die door de Research werden voorgesteld er uiteindelijk een beperkt aantal als volledig ontwikkeld geneesmiddel voor de patiënt beschikbaar kwam. Stel dat men dat op 1 op de 10 schatte, dan suggereerde men vervolgens dat het in ontwikkeling nemen van 100 stoffen logischerwijs in 10 geneesmiddelen zou resulteren. Met andere woorden; hoe meer stoffen de pijplijn in, hoe meer geneesmiddelen eruit. Dit heeft zich vertaald in het aansturen van de R&D in termen van aantal stoffen. De verdere ontwikkelingsstappen werden als een soort routine beschouwd. Intelligente routine, maar hoe dan ook: routine. Een bezigheid die je overal kunt doen. In Oss, maar net zo goed in China of in de VS. Er zijn strikte protocollen volgens welke we moeten werken. Dat beperkt de vrije geesten in bewegingsruimte. Er heerst een rigiditeit binnen het ‘drug development process’, een stelsel

---

## **GESCHIEDENIS VAN ORGANON**

In 1887 begon Saal van Zwanenberg in Oss een exportslachterij. Dit bedrijf, Zwanenberg, wilde ook het slachtafval nuttig maken. Nadat bekend werd hoe men uit de alvleesklier van varkens insuline kon winnen, richtte Zwanenberg in 1923 Zwanenberg Organon op als dochteronderneming. Organon was het eerste bedrijf ter wereld dat kans zag om insuline op industriële wijze te produceren. In 1924 begon Organon met de industriële productie van het hormoon oestrogeen. Eerst uit de eierstokken van paarden, later ook uit de urine van zwangere vrouwen. Het hormoon vond een toepassing in middelen om de vruchtbaarheid te verhogen en tegen overgangsklachten. Het bedrijf was zeer succesvol en had al tien jaar na de oprichting verkooporganisaties in 40 landen. De oorlog betekende een aderlating voor het bedrijf, omdat leden van de grotendeels joodse directie werden weggevoerd naar concentratiekampen of naar Engeland vluchtten. Vanaf 1953 mocht Organon het predikaat ‘Koninklijke’ voeren en werd de naam Koninklijke Zwanenberg Organon (KZO). In de jaren die volgden nam KZO een reeks bedrijven over, ook bedrijven die in een heel andere sector werkzaam waren, zoals California Soepen. In 1967 fuseerde KZO met Koninklijke Zout Ketjen tot Koninklijke Zout Organon. Met een afzetmarkt van meer dan 100 landen was Organon het grootste Nederlandse farmaceutische bedrijf. In 1969

fuseerde Koninklijke Zout Organon met de Algemene Kunstzijde Unie verder tot het AKZO-concern.

Grote delen van het westerse bedrijfsleven besloten vanaf de jaren tachtig terug te keren naar de kernactiviteiten, zo ook AKZO. Maar eerst fuseerde AKZO in 1994 nog met Nobel Industries (inderdaad, het bedrijf van de uitvinder van dynamiet en de Nobelprijs) tot Akzo Nobel. Diverse bedrijfsonderdelen werden daarna weer afgestoten. Op 7 september 2006 besloten de aandeelhouders van het bedrijf te splitsen in Akzo Nobel (verven, lakken en chemische producten) en Organon BioSciences (geneesmiddelen). Dit alles had te maken met het feit dat men zich ging concentreren op kernactiviteiten. De beursgang van Organon ging op het laatste moment niet door omdat Hans Wijers, algemeen directeur van AkzoNobel, een akkoord bereikte met het Amerikaanse Schering-Plough, dat Organon voor 11 miljard euro kocht. De officiële overname heeft in november 2007 plaatsgevonden.

In 2009 fuseerde Schering Plough met het grotere Merck & Co. tot Merck Sharp & Dohme (MSD). In 2010 maakte MSD bekend 2.175 werknemers in Oss te ontslaan. De Research- en Development-afdeling, waar 1.100 mensen werken, zou komen te vervallen en overgeplaatst worden naar het buitenland. Slechts een productiebedrijf voor medicijnen voor vrouwen zou in Oss overblijven.

van vastliggende stappen. Onverwachte vondsten ('serendipiteit') krijgen eigenlijk nauwelijks meer de ruimte te ontstaan. De statistiek van de aantallen bleek niet meer te kloppen. De 100 stoffen leverden steeds slechts een enkel geneesmiddel op. Bij Organon waren we wel redelijk succesvol in de alternatieve aanpak, Life Cycle Management. Dat kon gebeuren door wat we in Brabant regel 5 noemen: het 'door de vingers zien'. Dat betekende in de praktijk dat ontwikkelaars wat ruimte konden pakken om iets uit te proberen. En dat leverde niet zelden wat op. Toen Merck Schering Plough kocht, had dit bedrijf plotseling de beschikking over een drietal onafhankelijk opererende R&D-organisaties (die van Merck, Schering Plough en Organon – red.). Vanuit de gedachte dat een groot deel van deze werkzaamheden in de Big Pharma-filosofie als routine wordt beschouwd, kon aangenomen worden dat men zou besluiten deze werkzaamheden zo veel mogelijk te concentreren. Het was daarbij op voorhand niet waarschijnlijk dat men de afdelingen van de kleinste partij, Organon, gelegen in het excentrisch gelegen Oss, zou verkiezen als centrum van activiteiten van dit nieuwe bedrijf. De keuze om een groot deel van de afdelingen in Oss te sluiten was daarom vanuit de aangeduide gedachtegang niet onlogisch."

*Het hele verhaal lijkt in sommige opzichten wel wat op de ontwikkelingen bij de banken. Ook daar is sinds de jaren tachtig en negentig een nieuwe manier van werken die eigenlijk contra-productief is geweest. Daar speelden bonussen ook een grote rol. Hoe was dat in de farmaceutische industrie?*

"Bonussen spelen zeker een rol. Er worden targets gesteld en bij het halen daarvan ligt er een bonus te wachten. Een target bij de Research-afdeling is bijvoorbeeld het presenteren van een bepaald aantal nieuwe stoffen per jaar. Dat aantal wordt in de regel gehaald, waarbij een relatief groot percentage wordt geselecteerd in de laatste maand. Bij de ontwikkelingsafdelingen moesten die stoffen dan verder worden ontwikkeld, en daar zag men dan al gauw in dat een groot deel de eindstreep nooit zouden halen. Deze projecten werden dan binnen korte tijd beëindigd. Zo haalden ook de ontwikkelaars hun target, want ze hadden immers gedaan wat hun doelstelling was. Dus er werden een hoop bonussen uitgekeerd, terwijl er vrij weinig netto resultaat uit de organisatie kwam.

Hoewel er wel degelijk over de kwaliteit van stoffen gesproken werd, was alles primair gebaseerd op getallen en niet op kwaliteit. Dat heeft natuurlijk alles te maken met de statistische benadering, zoals ik al eerder toelichtte. Naar mijn mening is het geven van een bonus voor goed werk op zichzelf niet verkeerd, maar op deze manier richt Big

Pharma zichzelf te gronde. In dit verband is het goed te bedenken dat we het hier niet alleen maar hebben over de bonussen van de directieleden. We hebben het over de gehele bonuscultuur, waar we allemaal aan hebben meegedaan, ik ook."

*Dus het blijkt heel moeilijk om op deze wijze geneesmiddelen te ontwikkelen?*

"Zeker, daarbij komt dat de minimaal vereiste omzet van een geneesmiddel erg hoog ligt. Binnen bedrijven als Merck kunnen wij met veel van onze Organon-producten nauwelijks meedoen, terwijl die buiten Merck wel levensvatbaar zouden zijn. Binnen Organon is de Big Pharma-filosofie echter ook omarmd, overigens ook al voor we werden overgenomen. Organon wilde meedoen in de eredisie van de farmaceutische industrie. Niet het feit of een investering uiteindelijk een rendabel product zou opleveren, maar de vraag of het product groot genoeg zou kunnen worden was relevant. Zoals binnen Big Pharma gebruikelijk, werd er binnen een gering aantal gebieden onderzoek verricht. Dit is een beperking voor de Research-mensen: een toevallige vondst valt zelden in het vooraf geselecteerde indicatiegebied. En krijgt dus al gauw niet de aandacht meer die ze wellicht verdient."

*Hoe moet het nu verder, want als ik je zo hoor dan is het een hopeloze zaak om zo verder te gaan.*

"Volgens mij moeten bedrijven weer kleiner gaan denken, een andere filosofie gaan hanteren. De rigiditeit moet eraf. De blockbuster-benadering lijkt niet te werken. Targets zijn goed, maar moeten dan wel op nuttige doelstellingen zijn gericht. Het is tijd voor creativiteit, individuele ondernemingszin in plaats van obligaats teamwork omwille van het beginsel. Andere bedrijfsfilosofieën zullen bekeken moeten worden. Er zijn succesverhalen: in Naarden bevindt zich de Nederlandse vestiging van het Amerikaanse bedrijf Genzyme. Dit richt zich op een beperkte markt van mensen met een ongeneeslijke erfelijke aandoening. Daar ontwikkelen ze stoffen voor, maar ze weten dan ook dat die mensen die levenslang moeten blijven gebruiken. Veelal een zeer gering aantal patiënten per land. Gigantische individuele geneesmiddelkosten, maar in ieder geval een totaal andere bedrijfsfilosofie. Het is slechts een enkel voorbeeld, maar denk niet dat er geen mogelijkheden zijn. Andere strategieën zullen opkomen, wellicht een ander soort farmaceutische bedrijven. Wij moeten proberen dat hier in dit land mee te maken. Farmaceutische innovatie is belangrijk voor Nederland. Vergeet niet, het verlies van Organon is een aderlating. Niet alleen voor Oss, maar voor heel Nederland."

## DRIE VAN DE GROOTSTE FARMACEUTISCHE BEDRIJVEN TER WERELD (2009)<sup>1</sup>

Rangorde naar grootte	Bedrijf	Vestigingsland	Totale omzet in miljoenen Amerikaanse dollars	R&D uitgaven als percentage van de omzet	nettowinst als percentage van de omzet	aantal mensen in dienst
1	Johnson & Johnson	Verenigde Staten	61.900	11,29	19,82	115.500
2	Pfizer	Verenigde Staten	50.010	15,69	17,27	81.800
9	Merck & Co.	Verenigde Staten	27.430	21,15	47,48	100.000

Bron: Diverse jaarverslagen - zie voor een volledig overzicht de digitale versie van dit artikel [www.sp.nl/nieuws/spanning](http://www.sp.nl/nieuws/spanning)

# UNIVERSITEITEN MAKEN GEEN MEDICIJNEN

Tekst: Martin Smit, Hoofd Molecular Pharmacology, MSD Oss Foto: ANP / Robert Vos

Nederlandse wetenschappers spelen een niet onbelangrijke rol in de continue stroom van wereldwijde ontdekkingen in de levenswetenschappen. Technologische ontwikkelingen hebben de snelheid waarmee in experimenten informatie wordt gegenereerd en verdiept, enorm verhoogd. En al deze informatie leidt tot meer kennis van de biologie en inzicht in ziekteprocessen. Als gevolg daarvan kunnen we van steeds meer ziekten precies aangeven welk deel van het organisme slecht functioneert of geheel defect is. Een patiënt heeft echter betrekkelijk weinig aan deze kennis wanneer er geen medicijnen zijn om de gevolgen van het defect te compenseren of het zelfs te 'repareren'. Over de hele wereld concurreren wetenschappers met elkaar om de eerste te zijn met nieuwe ontdekkingen. Publiceren in belangrijke tijdschriften is een must voor goede onderzoekers en bepaalt hun status en de status van hun universiteit of instituut. Dit onderzoek wordt gefinancierd door overheden, door fondsen als de Hartstichting, het Koningin Wilhelmina Fonds, het Astma Fonds, en voor een kleiner deel door bedrijven.

## SAMENWERKING UNIVERSITEITEN-BEDRIJFSLEVEN

Echter, alleen bedrijven zijn in staat om deze kennis te vertalen in medicijnen. De belangrijkste reden hiervoor is dat het gaat om een bijzonder kapitaal- en kennisintensief proces op een hoog niveau. Er moet voor de meeste medicijnen in multidisciplinaire teams worden samengewerkt om te zoeken naar actieve stoffen, die vervolgens in een doorgaans langdurig proces worden verbeterd en omgevormd tot een echt geneesmiddel. Daarbij worden door chemici grote aantallen stoffen gemaakt, die door biologen, farmacologen en toxicologen worden onderzocht op activiteit, selectiviteit (het moet alleen daar werken waar de ziekte zit) en bijwerkingen. Dit proces van optimalisatie vergt veel tijd en kost tientallen mensjaren waarbij slechts een zeer klein percentage van de stoffen de eindstreep haalt. Universiteiten zijn niet ingericht op dergelijke processen en missen simpelweg de specifieke kennis en de focus om dat goed te doen. MSD in Oss (het voormalige Organon) heeft bijna op alle deelgebieden van het proces rechtstreekse lijnen met de academische wereld. Daardoor is het bedrijf in staat om nieuwe ontwikkelingen in de uitgebreide academische netwerken op de voet te volgen, weloverwogen keuzes te maken en goed onderbouwde kennis snel te implementeren. Deze interacties zijn in de afgelopen jaren in een stroomversnelling geraakt. Organon heeft zich jaren geleden al (in een vroege fase) gerealiseerd dat het zoeken naar nieuwe biologische processen, naar specifieke eiwitten die door medicijnen geremd of juist

geactiveerd moeten worden, vooral moet worden overgelaten aan de academische wereld. Daarvoor zijn open lijnen en samenwerkingen nodig. Dat het bedrijf niet als een eiland in de maatschappij staat, bewijst een totaal van meer dan 80 samenwerkingsprojecten die door de sluiting van de R&D dreigen te worden getroffen. Twaalf universiteiten zijn betrokken bij vormen van samenwerking met Organon en tien medewerkers zijn in deeltijd hoogleeraar bij Nederlandse universiteiten (zie het interview met een van hen, Herman Vromans, in deze Spanning, red.). Ook een groot aantal ziekenhuizen in Nederland werkt aan klinische studies in opdracht van Organon.

## KAPITAALVERNIETIGING

De geplande sluiting van Organon R&D (onderzoek en ontwikkeling) heeft tot gevolg dat er in Nederland vrijwel alleen bedrijven en bedrijfjes

overblijven die slechts een deel van het proces van ontdekking en ontwikkeling van geneesmiddelen kunnen uitvoeren. Deze bedrijven zijn vervolgens afhankelijk van grote buitenlandse farmaceuten voor eindontwikkeling en registratie. In het inmiddels veelbesproken en nog lang niet gerealiseerde 'Science Park' kunnen slechts delen van het totale proces van R&D worden uitgevoerd. De Nederlandse academische wereld mist straks haar grootste speler om de opgedane kennis effectief om te zetten in voor de gemeenschap zinvolle en ook in economische zin waardevolle producten. Daarmee dreigt de sluiting van Organon in Oss uit te lopen op een voorbeeld van kapitaalvernietiging waardoor onderzoeksprojecten in gevaar komen, duizenden arbeidsplaatsen verloren gaan en de plaatselijke economie zware klappen oploopt.

