

의료인-제약회사 관계윤리

임상진료지침 개발 및 확산에 있어 이해상충문제

배종면*

I. 서론: 임상진료지침이 갖는 의미

1. 근거수준

당면한 보건의료의 현황을 파악하고 문제를 해결하기 위한 보건의료정책을 결정할 때 근거중심의 의사결정을 하는 것을 근거중심 보건의료라 한다.¹⁾ 이때 근거는 기존의 발표된 여러 객관적 연구 결과들을 말하는 것이며, 당연히 연구의 형태에 따라 근

거는 수준을 달리 한다.

이처럼 근거의 수준은 어떤 의학연구방법론을 적용하였는가에 따라 분류가 된다. 다음 페이지의 피라미드처럼 개별 논문들이 가장 아래(Single studies)에 있으며, 이렇게 발표된 논문들을 체계적으로 분석하는 체계적 문헌고찰(Systematic Reviews) 결과는 Syntheses 수준으로 근거가 상대적으로 높으며, 이렇게 창출된 근거들을 정리하여 개발한 임상진료지침(clinical practice guidelines)은 Summaries 단계로 더 높은 근거수준을 갖는 것이다.²⁾

2. 임상진료지침의 영향력

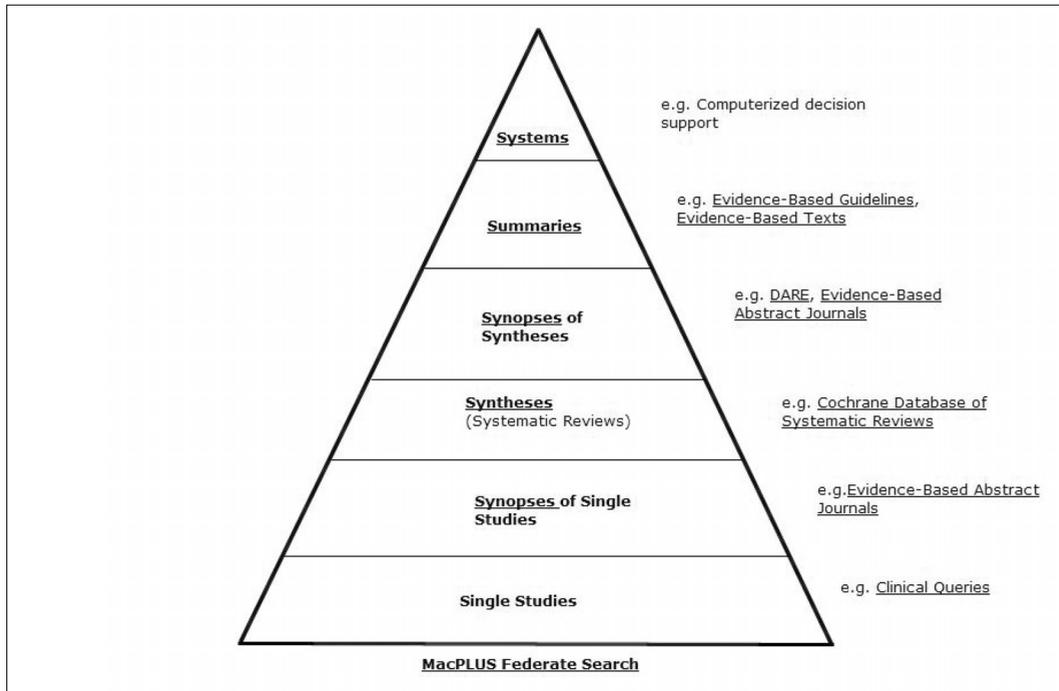
임상진료지침은 “특정한 상황에서 임상 의사와 환자의 의사결정을 돕기 위해 체계적으로 개발된 진술”로 정의한다. 개발과정에는 근거평가를 통해 정리된 자료뿐만 아니라 사회적 가치까지 반영한 가치 판단 과정을 거치기 때문에, 의사나 환자들은 임상진료지침은 제약회사의 영향이 없는 가운데 최선의 과학적 근거와 풍부한 임상 경험에 따라 결정된 것으로 간주하고 쉽게 수용하게 된다. 임상진료지침의 이런 특성을 제약회사는 악용해서 임상진료지침을 특정 약품의 판촉 도구로 활용할 개연성이 대두될 우려가 있는 것이다.³⁾ 이런 우려가 실제로 벌어진 사례를 살펴보고, 이에 대한 의미와 대책을 살펴보고자 한다.

* 제주대학교 의학전문대학원 예방의학교실. 064-755-5567. jmbae@jejunu.ac.kr

1) 박병주. 근거중심보건의료. 서울 : 고려의학, 2009.

2) <http://hsl.mcmaster.ca/resources/topic/eb/index.html>

3) http://www.boston.com/yourlife/health/diseases/articles/2006/10/19/article_questions_ei_lilly_marketing_push/?rss_id=Health



II. 임상진료지침에 미친 제약업계의 영향 한 예: Xigris

Xigris는 Eli Lilly and Company(이후 Lilly)에서 개발한 패혈증 치료제이다. 미국에서 매년 2십만 명이상이 사망하는 패혈증⁴⁾의 치료약제로 Lilly 회사는 재합성 인체활성단백질 C(recombinant human activated protein C, rhAPC)의 유효성과 안전성을 알아보기 위해 PROWESS 이름의 3상 무작위배정 임상시험을 수행하였다.⁵⁾ <표 1>과 <그림 1>의 결과에 따라 APACHE II 25 이상군에 한하여 미 FDA는 2001년 Xigris 약명으로 판매 승인을 내어 주었다.⁶⁾

1. 판매촉진용 임상진료지침 개발 및 홍보

상대적으로 임상 상태가 양호한 패혈증 군에서 효과가 입증된 가운데 식약청은 시판을 허가 하면서, Xigris의 판매량은 <그림 2>처럼 증가하기 시작하였다.⁷⁾ 환자 1인당 4일간 처방에 8천 달러가 지불되는 고비용약제로, Lilly 회사 측 연 매출을 3억~5억 달러로 예상하였지만, 승인 후 연 5년 동안 연 매출액은 2억 달러 정도에 그쳤다.

이러한 매출 부진을 타결하고, Xigris 판매 촉진을 위해 Lilly 회사는 시판 승인 다음 해인 2002년도에 Belsito and Company(이하 Belsito)란 광고 회

4) http://en.wikipedia.org/wiki/Eli_Lilly_and_Company

5) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001 ; 344 : 699-709.

6) Poole D, Bertolini G, Garattini S. Errors in the approval process and post-marketing evaluation of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis. Lancet Infect Dis 2009 ; 9 : 67-72.

7) Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL. Surviving sepsis—practice guidelines, marketing campaigns, and Eli Lilly. N Engl J Med 2006 ; 355 : 1640-2.

〈표 1〉 Xigris의 효능평가 임상시험연구⁶⁾

	PROWESS trial ^{10,11}		ADDRESS trial ^{12,13}		ENHANCE trial ¹⁴
	Drotrecogin alfa (activated)	Placebo	Drotrecogin alfa (activated)	Placebo	Drotrecogin alfa (activated)
Single organ failure	42/215 (19.5%)	43/203 (21.2%)	149/856 (17.4%)	131/883 (14.8%)	57/370 (15.4%)
Multiple organ failure	168/634 (26.5%)	216/637 (33.9%)	94/455 (20.7%)	89/407 (21.9%)	543/2005 (27.1%)
APACHE II <25	82/436 (18.8%)	83/437 (19.0%)	195/1154 (16.9%)	182/1137 (16.0%)	284/1513 (18.8%)
APACHE II ≥25	128/414 (30.9%)	176/403 (43.7%)	48/163 (29.4%)	39/158 (24.7%)	316/862 (36.7%)
Total	210/850 (24.7%)	259/840 (30.8%)	243/1317 (18.5%)	221/1295 (17.1%)	600/2375 (25.3%)

Data are n/N (%). Data from the PROWESS trial¹⁰ and ADDRESS trial¹² have been taken from the FDA clinical review¹¹ and the study by Friedrich et al, respectively;¹³ we calculated percentages of deaths from the number of deaths and the total number of patients. We also calculated the number of deaths from percentages and total number of patients reported in the ENHANCE trial.¹⁴ The FDA clinical review¹¹ and the ENHANCE study publication¹⁴ report subgroups of patients with two, three, four, and five organ failures: the multiple organ failure subset was created merging data from these subgroups. APACHE= Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Table 1: 28-day mortality in subgroups from trials of drotrecogin alfa (activated)

〈그림 1〉 PROWESS 연구결과의 하부군 분석결과⁶⁾

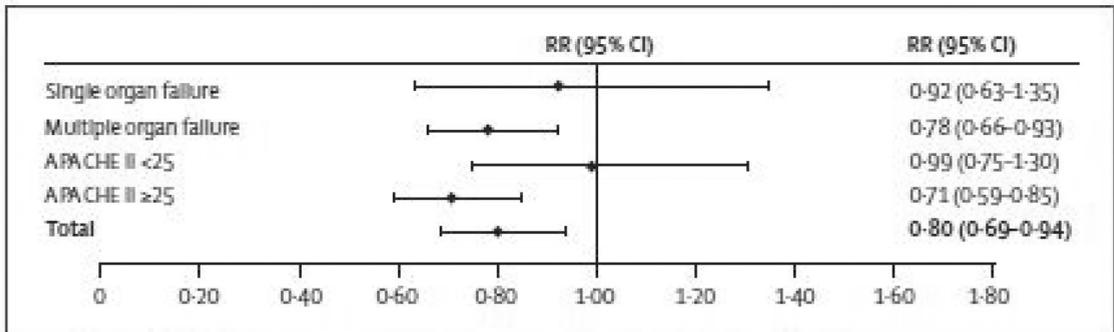


Figure 1: PROWESS trial¹⁰ data comparing drotrecogin alfa (activated) with placebo

We used data from the FDA clinical review on drotrecogin alfa¹¹ to calculate the risk ratio (RR) and 95% CIs for patients with low and high risk of death according to the APACHE II score and the number of organ failures. Interaction test results, calculated according to Altman and Bland,²⁸ were p=0.045 for APACHE II score <25 versus APACHE II score ≥25 and p=0.435 for single organ failure versus multiple organ failure. The FDA clinical review,¹¹ reports subgroups of patients with two, three, four or five organ failures: the multiple organ failure subset was created merging data from these subgroups.

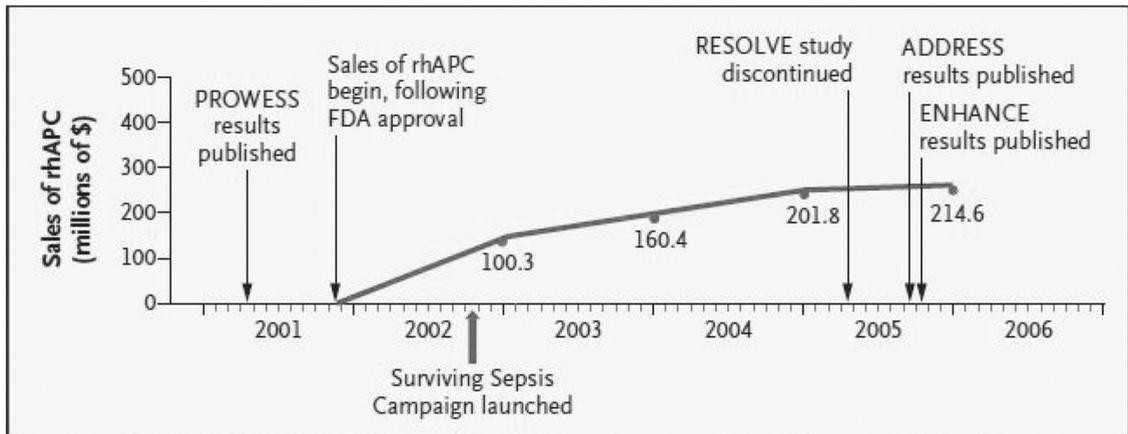
사를 활용해서 Surviving Sepsis Campaign(SSC)이란 3단계 홍보 전략을 추진하였다. 미국 중환자 의학회(The Society of Critical Care Medicine, SCCM), 유럽 중환자 의학회(The European Society of Intensive Care Medicine), 국제 폐혈증

포럼(The International Sepsis Forum)등이 SSC에 동참하였다.⁸⁾

2002년 10월부터 시작된 1단계 전략은 패혈증을 치료할 필요성을 부각시키는 것이었다. 우선 Belsito는 임상의들에게 살릴 수 있는 사람을 죽인

8) <http://www.survivingsepsis.org/>

〈그림 2〉 Xigris 판매량과 관련 임상시험 결과 발표 시기⁷⁾



Timeline of Controlled Trials of rhAPC, Regulatory Actions, Yearly Sales, and the Marketing Initiative by Eli Lilly.

The Surviving Sepsis Campaign consisted of three phases — an initial one defining the need to treat sepsis, a second one developing treatment guidelines, and a third one developing and implementing performance bundles based on the guidelines. The four data points show end-of-year sales. The company had predicted annual sales of \$300 million to \$500 million.

다는 의미를 담아 패혈증 치료에 Xigris를 꼭 사용해야 한다고 조직적으로 광고를 했으며, Lilly는 관련 의학자들과 의료윤리학회에게 180만 달러를 지원해서 Values, Ethics, and Rationing in Critical Care (VERICC) Task Force란 특별위원회를 구성하였다. 이 특별위원회는 의료윤리적 측면에서 병원의 중환자실에서 Xigris 사용을 적극 권장해야 한다는 의견을 제시하였다.

1단계 전략으로 패혈증 환자 치료의 당위성 분위기를 조성한 다음, 2003년 6월부터 2단계 전략으로 패혈증 치료 지침을 개발하였다. 이렇게 개발된 임상진로지침은 2004년 3월 Critical Care Medicine 학술지에 게재되었다.⁹⁾ 2004년 중반부

터 시작된 마지막 3단계 전략은 SCCM 학회를 후원해서 Xigris 사용을 담은 수행 편람(performance bundles)을 작성토록 하고, 정계에 로비를 해서 수행 편람을 보급토록 하는 것이었다. 특히 “Implementing the Surviving Sepsis Campaign” 사업 추진에 Lilly는 무제한으로 기금을 제공하였다. 이러한 SSC사업을 통해 패혈증 환자에서 Xigris 사용이 47.4%에서 53.5%가 되었다고 발표하였다.¹⁰⁾

SSC 추진의 주요 인사로 2009년도 SCCM 학회장을 역임한 Mitchell Levy 박사는 제약회사로부터 기금을 받는 것은 하등 잘못이 없다고 주장하였다.¹¹⁾ 또한 2006년도 SCCM 학회장을 지낸 Charles G. Durbin 박사는 소속 학회지를 통해 다

9) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004 ; 32 : 858-73.

10) Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Intensive Care Med 2010 ; 36 : 222-31.

11) <http://www.npr.org/templates/story/story.php?storyId=6298643>. Dr. Mitchell Levy, of Rhode Island Hospital, is a leader in the

음의 의견을 개진하였다.¹²⁾ “지침이 진료현장에서 적극 반영되기 위해서는 제약회사의 적극적인 도움이 필요하며, 지침 개발에 있어 관련 회사의 재정적 지원이 있었다는 표명으로도 회사의 영향력을 줄일 수 있다.”¹³⁾

이에 대하여 Lilly 회사측은, SSC 지원은 적절 (proper)하다고 답변하였다. “캠페인을 시작하기 위한 기금을 지원했을 뿐, 진료지침 개발에 어떤 역할도 하지 않았다. 캠페인은 (회사와) 무관하게 자율적으로 진행되었으며, 그동안 우리가 지원한 사실은 공개적으로 밝혔다.”¹⁴⁾

2. 임상진료지침 개발의 문제점 제기

Lilly가 기금의 90% 이상을 부담한 가운데 2단계 전략으로 개발된 SSC 임상진료지침에 있어 11개의 전문학술단체가 승인을 해 주었지만, 미국 감염병학회(The Infectious Diseases Society of America, IDSA)는 이를 거부하였다. 승인을 거부한 이유로는 해당 학회의 임상진료 표준지침 위원회(The IDSA's Standards and Practice Guidelines Committee)가 SSC 지침 개발과정에서 문제가 있다

고 판단했기 때문이다. 위원장으로 해당 지침을 검토한 Naomi O'Grady 박사는 “Xigris와 관련한 근거들을 적절하게 평가하지 않은 가운데, 지침 개발이 매우 성급하게 진행되었다는 느낌을 받았다.”고 인터뷰하였다.¹⁵⁾

중요한 문제로 지적된 것 중에는 근거 개발과정에서 관련 논문들에 대한 평가 등급이 부적절하였다는 것이다. 즉 Xigris 약제 같이 무작위배정임상시험(RCT) 결과가 있는 경우는 B로 등급한 반면 RCT 수행이 어려운 항생제, 수액제, 혈압강하제 등은 단지 RCT 연구결과가 없다는 이유로 D 혹은 E로 등급을 주었기 때문이다. 또 다르게 지적된 문제로는 효능성이 없고 출혈 위험이 높아서 연구를 조기에 중단해야 했던 ADDRESS 연구결과가 지침개발 과정에 전혀 반영이 되지 않았다는 점이다. 이후에 발표된 ENHANCE 연구 결과는 지침 개발에 반영되었지만, 출혈 위험에 대하여는 언급되지 않았다.

3. 임상진료지침 개정 문제점

3단계 홍보 전략이 시작된 2004~2005년도에 Xigris의 유해성으로 임상시험이 중단된 소아 대상

Surviving Sepsis Campaign. He says there's nothing wrong with a drug company funding the efforts, as long as everybody's open about it. "In an ideal world, where there was enough NIH funding," Levy says, "for purity it would be great to not have to use industry funding."

12) Durbin CG Jr. Is industry guiding the sepsis guidelines? A perspective. Crit Care Med 2007 ; 35 : 689-91.

13) The inability to translate top quality research into medical practice has been identified as a major failing of representative healthcare agencies worldwide. To overcome the uncertainties of success by simply publishing guidelines without further efforts to implement them, medical societies on behalf of SSC applied for and received industry-sponsored educational grants to conduct sepsis-related educational initiatives. These grants have enabled the SSC to develop the components of a global performance improvement program to elicit significant and rapid clinical change. Without such sponsorship, an ambitious project of this scale would not have been possible in the present funding climate. The sources of funding have always been prominently disclosed, including in the 2004 guidelines publication itself. Transparency regarding disclosure of potential conflicts of interest is not a definitive solution to the possibility of undue influence, but this disclosure is an important step on the way to a broader solution.

14) Lilly, in a prepared statement, said it was "proper" to provide funding for the Surviving Sepsis Campaign. We do not believe that Lilly had any role in the development of guideline content, beyond funding the initiative," the company said. The campaign worked independently and autonomously, and our funding for these grants was openly disclosed."

15) Dr. Naomi O'Grady chaired the panel of the Infectious Diseases Society that reviewed the guidelines. "Let me choose my words carefully," said O'Grady, who is not involved with the current report. "This guideline really, I believe, was designed to

의 RESOLVE 연구결과¹⁶⁾와 효능이 없다는 ADDRESS,¹⁷⁾ ENHANCE 연구결과¹⁸⁾가 발표되었지만 <그림 3>, Campaign 내용에는 이에 대한 언급은 없었다.

ADDRESS 연구는 PROWESS 연구결과에서 효능이 의심되는 저위험군 - 단일장기 손상군, APACHE II 25 미만 대상군 - 에 대한 Xigris의 유효성과 안전성을 알아보기 위해 수행된 임상시험이

<그림 3> ADDRESS 연구의 하부군 분석결과

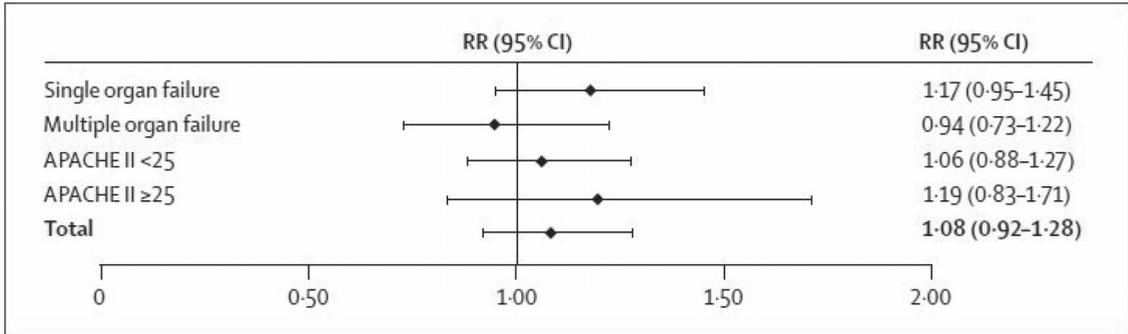


Figure 2: ADDRESS trial¹² data comparing drotrecogin alfa (activated) with placebo
We used data from Friedrich et al¹³ to calculate risk ratio (RR) and 95% CIs for patients with low and high risk of death according to the APACHE II score and the number of organ failures.

다. 연구 계획서에는 예초 11,444 환자를 대상으로 삼았지만 2,640명의 환자를 모집한 시점에서 효능을 볼 수 없어 연구가 조기에 중단되었다. 조기 중단으로 통계적 검정력이 낮아 유의성을 볼 수 없다고 하지만, <표 1>에서 보듯이 투약 후 28일째 사망률이 위약대조군 17.1%, 약물치료군 18.5%로 앞서 발표된 PROWESS 결과와 달리 약물치료군에서 사망률이 더 높았고 통계적인 차이를 보이지 않았다. 그리고 저위험군뿐만 아니라 APACHEII 25 이상의 고위험군에서도 사망비는 1보다 크게 나타났다.

ENHANCE 연구는 Xigris의 안전성과 유효성을 추가로 알아보기 위해 비교군 없이 약물 치료군만을 둔 단일군 공개 임상시험이었다. PROWESS 연구의 대상자 선정기준과 같게 진행하여서, 투여 후 28일째 전체 사망률 25.3%, 다발성 장기 손상군에서의 사망률 27.1%로, PROWESS 연구의 24.7%, 26.5%와 거의 동일하게 나왔다<표 1>. 그런데, <표 1>에서 보듯이 APACHE II 25 이상군에서의 사망률은 36.7%로, PROWESS 연구의 30.9%보다 6% 정도 더 높았다.

promote a product." O'Grady says her panel felt the guideline was developed hastily, and did not properly weigh the evidence for Xigris. The committee also didn't like the fact that Lilly funded the process.

16) Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 369 : 836-43.

17) Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1332-41.

18) Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 2266-77.

이처럼 PROWESS 연구 이후의 관련 임상시험 결과들은 Xigris에서 유효성을 볼 수 없으며, 투여군에서 출혈 등의 부작용이 더 많다는 사실을 밝히고 있음에도 불구하고 2011년 5월 현재까지도 SSC 홈페이지에 Xigris에 대한 설명은 2001년도에 발표한 PROWESS에 대한 연구 결과를 기준으로 제시하고 있다. 즉 여전히 SSC가 제시하고 있는 임상진료지침에는 Xigris를 여전히 사용하도록 되어 있다.¹⁹⁾

III. 결론

국내에서 임상진료 지침에 대한 이해 부족, 진료 환경의 특수성 등이 엇물려서 지침 개발의 경험이 부족하며, 개발한 지침도 질적 수준이 낮다.²⁰⁾ 그러나 최근 근거중심 보건의료의 정착을 위해 정부 당국은 임상진료 지침 개발에 연구비를 지원하고 있다. 이런 상황이 고무적인 것은 Lilly사의 Xigris의 예로 보듯이 임상진료지침 작성에 제약회사가 지원할 경우 이해상충 문제는 벗어날 수 없다는 점을 보여주었기 때문이다. 특정 제약회사 단독으로 전적인 재정 지원을 받는 것은 피해야 하며, 가급적이면 정부산하 공적 연구기관의 지원하에 진료 지침을 개발하는 것이 가장 바람직하다.²¹⁾

또한, 지침 작성의 실무를 맡을 위원들은 이해상충 문제에 자유로워야 한다.²²⁾ 실무 시작부터 끝날 때까지 이해상충에 대하여 지속적으로 점검을 해야 하며, 그 사실들은 지침의 부록에 수록토록 한다. 이와 함께 관련 자료들을 누락되지 않도록 충분한 시

간을 두고 작성 기간을 가져야 하며, 검토과정에서 실무위원 자신의 논문에 대하여는 의견을 개진하지 않도록 조치할 필요가 있다. 또한 논쟁이 있는 사안에 대하여는 여러 전문가들의 의견을 수렴하는 장치를 마련해야 한다.

지침이 작성된 이후에도 관련 근거들을 반영한 개정작업은 부단히 진행되어야 한다. Xigris의 예로 살펴볼 때 2001년 PROWESS 발표 이후 발간된 RESOLVE, ADDRESS, ENHANCE 연구결과들이 10년이 지난 현재까지도 적극적으로 반영이 안 되어 있다는 점은, SSC가 제시하고 있는 지침이 최상의 근거에 바탕을 둔 진료지침의 위상을 갖지 못한다는 것을 의미하는 것이다. 이렇게 부적절하게 개발된 패혈증 치료 지침을 계속 확산시키려는 SSC 관련 학회의 모습은 비난을 면치 못하는 것이다.

임상진료지침 개발 전문가들은 지침 개발에 제약 회사가 간여해서는 안 되며, 무작위 임상시험 같이 최상의 근거 수준을 가진 결과를 반영해야 한다고 밝히고 있다. 특히, 의과대학 교육과정을 통해 근거수준이 가장 높은 임상진료지침을 우선시 하도록 수련 받아온 의과대학 졸업생에게는 큰 영향을 미친다는 점에서, 지침의 개발에 제약회사가 영향을 미쳐서는 안된다는 것과, 최신의 과학적 근거가 적극적으로 반영되도록 지침의 개정이 있어야 한다는 것이 핵심 결론이다. ㉞

색인어

임상진료지침, 이해상충, 패혈증,

19) Drotrecogin alfa (activated) administered in accordance with a standardized hospital policy.

20) 김남순. 임상진료지침 개발현황 및 정책과제. 보건복지포럼 2004. 10.

21) Coyne DW. Influence of industry on renal guideline development. Clin J Am Soc Nephrol 2007 ; 2 : 3-7.

22) Billi JE, Eigel B, Montgomery WH, et al. Management of conflict of interest issues in the activities of the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee, 2000-2005. Circulation 2005 ; 112 : IV204-5.

Conflicts of Interest in the Development and Dissemination of Clinical Practice Guidelines

Jong-Myon Bae*

Abstract

Clinical practice guidelines are systematically developed statements to assist practitioners and patients in making appropriate health care decisions in specific clinical circumstances. The potential influence of industry in the development or dissemination of clinical practice guidelines raises ethical concerns. A review of the development and dissemination of the Surviving Sepsis Campaign guidelines shows that the interaction between the pharmaceutical industry and academic societies can undermine clinical guidelines and harm the industry's reputation. Thus, it is argued here that the process of developing and disseminating clinical practice guidelines should not be tainted by problems of corporate support and transparency. Furthermore, the process should identify and manage any conflicts of interest and ensure the patient-centeredness of the evaluation of emerging medical evidence.

keywords

clinical practice guidelines, conflicts of interest, evidence-based practice, Sepsis, Drotrecogin Alfa Activated

* Department of Preventive Medicine, Jeju National University School of Medicine