

# 당뇨황반부종에서 항혈관성장인자의 유효성과 안전성: 네트워크 메타분석

## Meta-analysis of Intravitreal Injection of Anti-vascular Endothelial Growth Factors for Diabetic Macular Edema

최하진<sup>1</sup> · 신상진<sup>1</sup> · 서재경<sup>1</sup> · 조송희<sup>1</sup> · 양장미<sup>1</sup> · 강민주<sup>1</sup> · 지동현<sup>2</sup>

Hajin Tchoe, MPharm<sup>1</sup>, Sang Jin Shin, PhD<sup>1</sup>, Jae Kyung Suh, PhD<sup>1</sup>, Songhee Cho, MPH<sup>1</sup>, Jangmi Yang, MPH<sup>1</sup>,  
Min Joo Kang, MS<sup>1</sup>, Donghyun Jee, MD, PhD, MPH<sup>2</sup>

한국보건 의료연구원 경제성평가연구단<sup>1</sup>, 가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 안과 및 시과학교실<sup>2</sup>

Office of Economic Evaluation Research, National Evidence Based Healthcare Collaborating Agency<sup>1</sup>, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology and Visual Science, St. Vincent Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea<sup>2</sup>, Seoul, Korea

**Purpose:** Intravitreal aflibercept, ranibizumab, bevacizumab, and dexamethasone are the most widely used drugs in the treatment of diabetic macular edema (DME). The aim of this study was to compare the efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factors and dexamethasone for the treatment of DME.

**Methods:** There were nine previous systematic reviews on this topic; we updated these high-quality reviews. Seven studies were added to two studies following a literature search. Efficacy outcomes were 1) average improvement in visual acuity, 2) proportion of patients who experienced an improvement in vision (an increase in best-corrected visual acuity (BCVA) of  $\geq 15$  in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS]), and 3) proportion of patients who experienced worsening vision (a decrease in BCVA of  $\geq 15$  in the ETDRS). Safety outcomes included systemic adverse events and ocular-related adverse events.

**Results:** The mean difference in the BCVA for ranibizumab versus bevacizumab treatment was 0.16 (95% confidence interval [CI]: -0.02, 0.34), and that for ranibizumab versus aflibercept was -0.08 (95% CI: -0.26, 0.10). The mean difference in the change of BCVA for aflibercept versus ranibizumab was -0.20 (95% CI: -0.40, -0.01), and that for aflibercept versus bevacizumab was -0.34 (95% CI: -0.53, -0.14). Other efficacy outcomes showed similar trends, and there was no significant difference between treatments. There was also no significant difference in both systemic and ocular adverse events rates between the treatments.

**Conclusions:** In DME patients, the efficacy of aflibercept was found to be higher with respect to BCVA changes compared with ranibizumab or bevacizumab. However, there were no significant difference in terms of visual acuity improvement or visual acuity of more than 15 letters, nor in terms of anti-vascular endothelial growth factors (as a safety outcome).

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(2):144-151

**Keywords:** Aflibercept, Anti-vascular endothelial growth factor, Diabetic macular edema, Ranibizumab

■ Received: 2018. 5. 3.      ■ Revised: 2018. 6. 19.

■ Accepted: 2019. 1. 24.

■ Address reprint requests to Donghyun Jee, MD, PhD, MPH  
Department of Ophthalmology and Visual Science, St. Vincent's  
Hospital, College of Medicine, The Catholic University of  
Korea, #93 Jungbudaero-ro, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea  
Tel: 82-31-249-7343, Fax: 82-31-249-6225  
E-mail: doj087@mail.catholic.ac.kr

\* The authors acknowledge the financial support of the National  
Research Foundation of Korea Grant funded by the Korean  
government (MSIP) (No NRF-2016R1D1A1B03932606), and  
of the National Evidence-based Healthcare Collaborating  
Agency of Korea (NECA-A-17-003).

\* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

전 세계적으로 당뇨의 유병률이 계속 증가함에 따라 당  
뇨 미세혈관 합병증 가운데 하나인 당뇨망막증 및 그의 합  
병증인 당뇨황반부종에 대한 관심이 높아지고 있다. 당뇨  
황반부종은 전 세계적으로 성인의 시력저하를 유발하는 주  
요 질환 중 하나이다.<sup>1,2</sup> 또한 당뇨황반부종으로 인한 시력  
저하는 예후가 불량하고 장기간 치료를 필요로 한다. 한국  
인에서 최신 당뇨망막병증 연구에서는 당뇨병으로 진단받  
은 환자들 중에서 당뇨망막병증의 유병률은 약 15%로 보  
고되었으며, 그중 당뇨황반부종이나 증식당뇨망막병증 등

심한 당뇨병망막병증의 유병률은 약 5%로 보고되었다.<sup>3</sup>

당뇨항반부종의 원인 중의 하나로 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)가 지목된 이후로 항혈관내피세포성장인자(anti-VEGF) 약물을 유리체강 내로 주사하여 혈관내피성장인자의 작용을 억제하려는 치료가 시작되었으며 현재는 가장 중요한 당뇨항반부종의 치료법 중의 하나가 되었다.<sup>4,7</sup> 그러나 베바시주맙, 라니비주맙 그리고 애플리버셉트 등의 여러 항혈관성장인자의 효과성과 안전성에 대한 논란은 아직도 여전하다. 저시력에서는 애플리버셉트가 라니비주맙이나 베바시주맙에 비해 시력 개선에 유의한 차이를 보였다는 보고가 있는 반면, 세 가지 약제 사이에 유의한 차이를 발견하지 못하였다는 보고도 있다.<sup>8-11</sup> 또한 항혈관성장인자의 유리체주입술 이후 발생하는 혈전증이나 심근경색의 위험도에 대해서도 논란이 되고 있다.<sup>12-14</sup> 따라서 본 연구에서는 체계적 문헌 고찰을 통해 베바시주맙, 라니비주맙, 애플리버셉트의 효과성과 안전성을 비교하고자 하였다. 또한 이를 통해 당뇨항반부종 치료 시 고려할 수 있는 여러 치료 대안 간의 상대적 효과성에 대한 근거를 정리하고자 하였다.

## 대상과 방법

본 연구는 헬싱키 생의학연구 윤리 헌장을 준수하며, 가톨릭대학교 의과대학의 기관윤리심사(Institutional Review Board)의 승인을 받았다. 본 연구와 동일한 핵심 질문에 대한 체계적 문헌 고찰이 이미 다수 존재하므로 선행된 체계적 문헌 고찰을 갱신(update)하는 방법인 ‘기존의 체계적 문헌 고찰 활용(using existing systematic reviews)’을 통해 항혈관성장인자의 유리체내주입술의 효과성 및 안전성에 대한 근거를 검토하고자 하였다. 체계적 문헌 고찰을 통해 갱신할 문헌을 선택한 후, 선택된 문헌 이후에 출판된 무작위배정 비교 임상시험들을 추가하는 방법으로 문헌 고찰을 수행하였다. 본 연구에서는 ‘당뇨항반부종 치료 신환자에서 항혈관성장인자 치료제 간 효과성 및 안전성에 차이가 있는가?’를 핵심 질문으로 선정하였으며 대상자는 당뇨항반부종 치료 신환자를 대상으로 하였다(Table 1).

중재약물은 항혈관성장인자 치료제 계열의 베바시주맙 1.25 mg, 라니비주맙 0.5 mg, 애플리버셉트 2 mg을 포함하였으며 비교 약제는 중재약물로 포함된 약제 이외에도 위약을 포함하여 정의하였다. 효과성 지표로는 1) 평균 최대교정시력, 2) early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) 15글자 이상의 최대교정시력 개선, 3) ETDRS 15글자 이상의 최대교정시력 저하를 보았다. 안전성 지표로는 1) 사망률, 2) 동맥혈전색전증, 3) 정맥혈전색전증, 4) 세균성 안구

내염, 5) 안압상승, 6) 망막박리를 포함하였다. 체계적으로 고찰한 문헌으로 제한하기 위해 검색필터를 사용하여 검색하였으며 연구 수행기간 및 추적 관찰기간에는 제한을 두지 않았다.

문헌검색은 핵심 문헌검색 데이터베이스인 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane library의 데이터베이스를 사용하였다. 문헌선정은 검색된 전체 문헌들에 대해 두 명의 연구자(HT, STS)가 짝을 이루어 독립적으로 검토한 후 의견 일치를 통하여 최종 문헌을 선정하는 것으로 진행되었다. 연구자들 사이에 의견 불일치가 있을 때에는 합의를 통하여 의견 일치를 이루었으며, 의견이 일치하지 않을 경우 전체 연구진 회의를 통하여 합의를 하였다. 갱신할 기존 체계적 문헌 고찰을 선정하기 위하여 제목과 초록을 기준으로 본 연구의 연구 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌들은 1차 배제하였고, 2차 선정/배제 과정은 원문을 검토하고 본 연구의 선정/배제 기준에 따라 포함 문헌을 선정하였다. 3차 선정/배제 과정에서는 질평가를 통해 기존 체계적 문헌 고찰 중 질적으로 우수한 문헌을 선정하였다. 선정 기준은 당뇨항반부종 치료 신환자 대상 연구, 항혈관성장인자 치료 약제 계열의 베바시주맙, 라니비주맙, 애플리버셉트 및 위약을 투여받은 환자를 대상으로 한 연구, 사전에 정의한 의로 결과를 보고한 문헌, 체계적 문헌 고찰 연구로 하였다. 배제 기준은 사전에 정의한 연구대상 문헌이 아닌 경우, 다른 약제나 다른 치료법에 반응하지 않아 관심 치료를 받은 경우, 사전에 정의한 임상 결과가 제시되어 있지 않거나 추

Table 1. PICO of the study

PICO	Contents
Population	Newly diagnosed patients with diabetic macular edema
Intervention/comparator	Bevacizumab 1.25 mg, ranibizumab 0.5 mg, aflibercept 2 mg, placebo
Outcomes	
Effectiveness	1) BCVA 2) Increase of BCVA >ETDRs 15 letter 3) Decrease of BCVA >ETDRs 15 letter
Safety	1) Mortality 2) ATE 3) VTE 4) Bacterial endophthalmitis 5) IOP 6) Retinal detachment
Time	Published after 1946
Study design	Systematic review

PICO = population intervention comparator outcome; BCVA = best-corrected visual acuity; ETDR = early treatment diabetic retinopathy study; ATE = arterial thromboembolic events; VTE = venous thromboembolic events; IOP = increased intraocular pressure.

출이 불가능한 경우, 추적 관찰기간이 12개월 미만인 경우, 사전에 정의한 연구 유형이 아닌 경우, 원저가 아닌 경우 (abstract, comments, editorial, letter, note, news 등), 중복 문헌, 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌, 원문 확보 불가인 경우로 하였다.

체계적으로 고찰한 문헌들의 질평가를 위해 assessment of multiple systematic reviews (AMSTAR) 평가 도구를 이용하였으며 이를 기준으로 가장 최신의 비풀림 위험이 낮은 근거를 확인하고자 하였다. AMSTAR는 11개의 항목으로 구성되어 있으며 두 명의 연구자가 각 항목에 대해 ‘예/아니오/대답할 수 없음/적용할 수 없음’의 네 가지 형태로 평가를 했다. ‘대답할 수 없음’은 시행할 수 있으나 시행 여부가 기술되지 않은 경우를 뜻하고 ‘적용할 수 없음’은 해당 항목을 적용할 수 없어 시행할 수 없는 경우로 정의하였다. 두 명의 연구자가 독립적으로 실시한 각 항목의 평가 결과에 의견이 일치하지 않을 경우 합의를 통해 의견 일치를 이루었다.

대상질환인 당뇨병반부종 및 anti-VEGF 치료 약제 계열인 베바시주맵, 라니비주맵, 애플리버셉트를 포함한 주요 검색어를 선정하여 Ovid-Medline, Ovid-Embase, Cochrane의 문헌 검색 데이터베이스를 검색하였다. 문헌 검색 후 중복을 배제한 이후 1차 문헌선정 과정에서는 제목과 초록을 통해 핵심 질문과의 관련성을 검토하였고, 그 결과 37건의 문헌이 선정 대상에 포함되었다. 2차 문헌선정 과정을 통해 본 연구에서 정의한 문헌 선택/배제 기준에 따라 9건의 문헌이 선택되었다.

이 중 Anothaisintawee et al (2012),<sup>15</sup> Ford et al (2012),<sup>16</sup> Korobelnik et al (2015),<sup>17</sup> Régnier et al (2014)<sup>18</sup>의 문헌은 연구 대상인 모든 중재법을 비교한 문헌이 아니었으며, Mohamed et al (2016)<sup>19</sup>과 Virgili et al (2017)<sup>20</sup>의 연구는 메타분석을 수행하지 않아 제외되었다. 또한 Ollendorf et al<sup>21</sup>의 2012년 및 2013년 연구는 분석대상 연구에 관찰 연구를 포함하여 무작위 임상시험만을 분석대상으로 하는 연구 범위와 맞지 않아 제외하였다. 따라서 모든 항혈관성장인자를 비교 분석하였으며 무작위 임상시험 연구만을 대상으로 메타분석한 Zhang et al (2016)<sup>22</sup>의 논문을 최종 선택하였다.

기존의 체계적 문헌 고찰을 갱신하기 위하여 앞서 시행했던 체계적 문헌 고찰과 동일한 방법으로 시행하되, 2015년 9월 이후 출판 연구를 무작위배정 비교임상시험 연구들을 중심으로 검색하였다. 문헌검색 및 선정/배제 기준 역시 앞서 시행한 방법과 동일하게 적용하였다.

기존 체계적으로 고찰한 문헌을 갱신할 시 선정된 문헌들은 모두 무작위배정 활성 대조군 비교임상시험이기 때문에 문헌의 비풀림 위험평가는 cochrane의 risk of bias (RoB)

를 이용하여 평가하였다(Table 2). 짝을 이룬 두 명의 연구자가 선정된 문헌들에 대해 독립적으로 질평가를 시행한 후 의견이 일치하지 않으면 합의를 통해 의견 일치를 이루었다.

RoB는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과 자료, 선택적 결과 보고, 타당성을 위협하는 다른 잠재성의 7개 문항으로 이루어져있다. 각 문항에 대해 ‘낮음/높음/불확실’의 세 가지 형태로 평가를 하게 되어 있으며, 관련 평가 항목에 대한 정보가 충분하지 않거나 기술되어있지 않아 판단하기 어려우면 ‘불확실’로 평가한다. 비풀림 위험이 적을 것으로 판단되면 ‘낮음’으로 평가하였다.

자료추출은 최종 선정된 문헌에서 필요한 항목을 선정하여 연구진 회의를 통해 확정된 자료추출 양식에 따라 두 명 이상의 연구자가 독립적으로 자료를 추출하였다. 의견 불일치가 있을 경우에는 제3자와의 논의를 통하여 의견 일치를 이루었다. 주된 자료추출 내용에는 연구 특성(연구 국가, 연구 기간, 환자포함 기준 등), 환자 특성(연구 대상자 수, 연령, 중재군 및 대조군의 약물 성분명, 용법/용량, 기본 특성 등), 임상적 효과성 및 안전성 등이 포함되었다.

연구 결과는 직접비교 시 효과성 및 안전성 지표에 대한 질적 검토(qualitative review)방법을 적용하여 제시하였으며 분석 소프트웨어로는 Revman ver. 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark)을 이용하였다. 각 결과 지표들은 추적 관찰주기마다 추출되었고 메타분석에는 가장 긴 추적 관찰시점의 결과값을 이용하였다. 이분형 지표들은 오즈비(odds ratio)로 나타내었고, 신뢰구간(confidence interval)을 이용하여 편차를 파악하고  $I^2$  통계량을 이용하여 무작위 임상연구 간 편차를 계량화하였다. 고정효과(fixed-effect)모형을 사용하여 분석하였으며  $I^2$ 값이 75% 이상이면 상당한 통계적 이질성 존재하므로 변량효과(random-effects)모형을 사용하였다. 연속형 지표들은 ETRS 외에 Snellen charts나 logMAR같이 다른 측정도구를 이용하여 최대교정시력을 보고했을 경우 표준화된 평균차(standardized mean difference, SMD)를 이

**Table 2.** Assessment of risk of bias

Types of bias	Assessment items	Results
Selection bias	Sequence generation	Low/high/uncertain
	Allocation concealment	
Performance bias	Blinding of participants, personnel	
Detection bias	Blinding of outcome assessment	
Attrition bias	Incomplete outcome data	
Reporting bias	Selective outcome reporting	
Other bias	Other bias	

용하여 나타났다. 최대교정시력이 모든 문헌들에서 같은 측정도구로 보고되었다면 평균차(mean difference, MD)를 이용하여 나타났다.

또한 간접 비교를 통하여 직접 비교가 어려운 중재약물들 간의 상대적 효과를 평가하기 위해 네트워크 메타분석(network meta-analysis)을 수행하였다. 효과성 지표 중 이분형 지표는 WinBUGs ver. 1.4.3 (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK)를 기반으로 베이지안 네트워크 메타분석을 실행하는 엑셀 도구인 NetMeta XL ver. 1.6.1 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ontario, Canada)을 이용하여 네트워크 메타분석을 수행하였고 효과성 지표 중 연속형 지표는 WinBUGs (MRC Biostatistics Unit)를 이용하여 네트워크 메타분석을 수행하였다. NetMetaXL (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)을 통하여 이분형 지표는 정규분포로 가정하여 변량효과(random-effect [vague prior]) 분석모형으로 분석하였으며 발생건수가 0건일 경우 연속성(adjusted continuity correction factor)을 보정하였다. Markov Chain Monte Carlo (MCMC) 시뮬레이션을 10,000회 반복하여 오차가 효과 추계치의 표준편차의 5% 미만 또는 연구 간 변이 내에 있는지 평가하기 위하여 simplified convergence test를 수행하였다.

## 결 과

최종 선정된 체계적 문헌 고찰 검색 시점 이후에 출판된 무작위 임상시험을 확인하였으며 중복을 배제한 검색된 전체 문헌 수는 총 708건이었고, 1차 문헌 선정 과정에서는 제목과 요약을 통해 핵심 질문과의 관련성을 검토하여 26건의 문헌이 선정대상 문헌에 포함되었다. 2차 문헌 선정 과정에서는 원문을 확보한 후 선택/배제 기준에 따라 3인의 연구진이 원문 검토 후 5개의 문헌 선택에 최종 합의하였다.

선정된 체계적 문헌 고찰에 포함된 당뇨병반부종 관련 문헌 21개 중 본 연구에서 다루고 있는 중재법과 비교군이 아닌 16편, 전치료가 있는 문헌 3편을 제외한 2편의 연구를 선택하고, 추가된 무작위 임상시험에 대한 체계적 문헌 고찰 결과 최종 선정된 5편과 수기로 추가 검색된 문헌 2편을 포함한 총 9건의 문헌이 최종문헌으로 선정되었으며, 이 중 합성 가능한 지표가 없는 Jampol et al (2016)<sup>9</sup>의 연구를 제외한 총 8편의 문헌에 대한 메타분석을 수행하였다(Table 3).<sup>8,10,11,23-27</sup>

체계적 문헌 고찰에 최종 선정된 6개 임상 시험(8개 출판 문헌)에 대해 Cochrane의 비뚤림 위험 평가 도구를 이용하여 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 눈가림 수행, 결과 평가 눈가림, 불충분한 결과 자료, 선택적 결과 보고, 기타 잠재적 비뚤림의 7가지 평가 영역에 대해 낮음(low), 불확실(unclear), 높음(high)의 세 가지 등급으로 평가하였다.

Table 3. Studies included in the final analysis

No.	Name of clinical trials	Author (year)	Title of article	Meta-analysis
1	NCT01627249	Wells et al (2015) <sup>8</sup>	Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema	O
		Wells et al (2016) <sup>24</sup>	Association of baseline visual acuity and retinal thickness with 1-year efficacy of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema	O
		Wells et al (2016) <sup>23</sup>	Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial	O
		Jampol et al (2016) <sup>9</sup>	Anti-vascular endothelial growth factor comparative effectiveness trial for diabetic macular edema: additional efficacy post hoc analyses of a randomized clinical trial	X
2	NCT01492400	Callanan et al (2017) <sup>25</sup>	A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema	O
3	Mitghamr Lasik and Eye Center (approval #212015)	Fouda and Bahgat (2017) <sup>11</sup>	Intravitreal aflibercept versus intravitreal ranibizumab for the treatment of diabetic macular edema	O
4	Local ethical committee (2011/2015)	Ekinci et al (2014) <sup>27</sup>	Treatment of macular edema in diabetic retinopathy: comparison of the efficacy of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections	O
5	NCT00473330, NCT00473382	Nguyen et al (2012) <sup>26</sup>	Ranibizumab for diabetic macular edema results from 2 phase III randomized trials	O
6	NCT01487629	Nepomuceno et al (2013) <sup>10</sup>	A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema	O

평가 항목 중 무작위 배정순서 생성, 눈가림 수행, 결과 평가 눈가림, 불충분한 결과 자료, 선택적 결과보고 항목은 비풀림 위험은 전반적으로 낮은 것으로 나타났다. 하지만 기타 잠재적 비풀림 항목에서는 제약회사로부터 자금을 받아 수행된 일부 연구들이 포함되어 인해 불확실성이 크게 평가되었다.

당뇨황반부종 환자를 대상으로 치료 약제 간 비교를 한 무작위배정 임상시험 8건의 결과를 토대로 직접 비교 메타분석 및 간접 비교를 위한 네트워크 메타분석을 수행하였다. 당뇨황반부종도 안전성에 대해 결과값이 불충분하여 효과성 변수대상으로만 네트워크 메타분석을 수행하였다. 효과성 및 안전성의 직접비교 메타분석 주요 결과는 다음과 같다(Table 4).

라니비주맙과 베바시주맙 간 그리고 라니비주맙과 애플리버셉트 간 평균 최대교정시력에는 유의한 차이가 없었다.

임상연구의 추적 관찰기간에 따라 12개월과 24개월 시점을 나누어 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 또한 라니비주맙과 베바시주맙 간 평균시력 변화에는 유의한 차이가 있었으나 포함된 문헌의 이질성은 낮았다( $I^2=0\%$ ). 기저시력에 따라 하위군 분석(subgroup analysis)을 시행하였을 때 기저시력이 20/50 미만일 경우에 유의한 차이가 있었다(MD: -4.50; 95% CI: -7.65, -1.35). 최대교정시력의 변화를 비교한 결과 세 약제 간에 차이가 있었다. 베바시주맙과 애플리버셉트 간 평균 최대교정시력에는 유의한 차이가 있었으나 1건의 임상 연구인 Wells et al (2016)<sup>24</sup>의 1년 추적 관찰 결과를 합성한 값이었다. 라니비주맙과 애플리버셉트 간의 평균시력 변화 또한 유의한 차이가 있었으나 1건의 임상 연구인 Wells et al (2016)<sup>24</sup>의 1년 추적 관찰 결과를 합성한 값이었다. ETDRS 15글자 이상 최대교정시력 개선을 약제 간 비교하였을 때 라니비주

**Table 4.** Results of meta-analysis of anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema

Outcomes		Drugs	Mean difference (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
Effect	BCVA	Ranibizumab vs. bevacizumab	0.16 (-0.02, 0.34)	-
		Ranibizumab vs. aflibercept	-0.08 (-0.26, 0.10)	-
		Bevacizumab vs. aflibercept	-0.36 (-0.55, -0.16)	-
	Mean change in BCVA	Ranibizumab vs. bevacizumab	0.14 (-0.03, 0.31)	-
		Ranibizumab vs. aflibercept	-0.20 (-0.40, -0.01)	-
		Bevacizumab vs. aflibercept	-0.34 (-0.53, -0.14)	-
	Increase of BCVA >ETDRs 15 letter	Ranibizumab vs. bevacizumab	-	1.09 (0.72, 1.67)
		Ranibizumab vs. aflibercept	-	0.91 (0.61, 1.37)
		Bevacizumab vs. aflibercept	-	0.83 (0.55, 1.26)
		Ranibizumab vs. placebo	-	4.09 (2.68, 6.23)
	Decrease of BCVA >ETDRs 15 letter	Ranibizumab vs. bevacizumab	-	0.48 (0.12, 1.93)
		Ranibizumab vs. aflibercept	-	0.63 (0.15, 2.65)
		Bevacizumab vs. aflibercept	-	1.31 (0.39, 4.38)
		Ranibizumab vs. placebo	-	0.33 (0.14, 0.75)
Safety	Mortality	Ranibizumab vs. bevacizumab	-	0.84 (0.37, 1.91)
		Ranibizumab vs. aflibercept	-	2.33 (0.80, 6.81)
		Ranibizumab vs. placebo	-	5.20 (0.25, 109.50)
		Ranibizumab vs. dexamethasone	-	0.99 (0.06, 16.02)
	Arterial thromboembolic events	Ranibizumab vs. aflibercept	-	2.78 (0.97, 7.93)
		Ranibizumab vs. placebo	-	5.20 (0.25, 109.50)
	Bacterial endophthalmitis	Ranibizumab vs. bevacizumab	-	0.33 (0.01, 8.19)
		Ranibizumab vs. dexamethasone	-	0.99 (0.06, 16.02)
		Bevacizumab vs. aflibercept	-	3.10 (0.13, 76.43)
	Increased intraocular pressure	Ranibizumab vs. bevacizumab	-	0.74 (0.43, 1.27)
		Ranibizumab vs. aflibercept	-	0.91 (0.55, 1.50)
		Ranibizumab vs. placebo	-	3.10 (0.12, 76.76)
		Ranibizumab vs. dexamethasone	-	5.03 (0.24, 105.46)
	Retinal detachment	Bevacizumab vs. aflibercept	-	0.67 (0.39, 1.14)
		Ranibizumab vs. bevacizumab	-	1.00 (0.06, 16.09)
		Ranibizumab vs. aflibercept	-	0.51 (0.05, 5.68)
		Ranibizumab vs. placebo	-	1.00 (0.14, 7.10)
		Bevacizumab vs. aflibercept	-	0.51 (0.05, 5.68)

BCVA = best-corrected visual acuity; ETDR = early treatment diabetic retinopathy study.

맙과 베바시주맙, 라니비주맙과 애플리버셉트, 그리고 베바시주맙과 애플리버셉트 사이에 유의한 차이는 없었다. ETDRS 15글자 이상 최대교정시력 저하를 억제 간 비교하였을 때 라니비주맙과 베바시주맙, 라니비주맙과 애플리버셉트, 그리고 베바시주맙과 애플리버셉트 사이에 유의한 차이가 없었다.

네트워크 메타분석을 수행하기에 충분한 문헌과 효과성에 대한 결과가 있었던 성과 지표는 ETDRS 15글자 이상의 최대교정시력 개선과 저하였다. 라니비주맙과 베바시주맙 간 평균교정시력 변화의 차이가 나타날 사후 확률은 0.9 미만으로 평균시력에 대한 두 약물의 유의한 효과 차이는 나타나지 않았다. 반면 라니비주맙과 애플리버셉트, 베바시주맙과 애플리버셉트의 경우 사후 확률은 각각 0.9414, 0.9812로 애플리버셉트군의 평균시력이 라니비주맙과 베바시주맙군에 비해 유의하게 높은 것으로 확인되었다(Table 5). 네트워크 메타분석 결과 ETDRS 15글자 이상의 최대교정시력 개선 효과가 가장 높았던 약의 순위는 애플리버셉트, 라니비주맙, 베바시주맙, 위약이었다. 하지만 약제 간의 유의한 차이를 확인할 수 없었다(Table 6). 네트워크 메타분석 결과 ETDRS 15글자 이상의 최대교정시력 저하가 가장 덜 발생하는 약제의 순위는 라니비주맙, 애플리버셉트, 베바시주맙, 위약이었다. 하지만 약제 간의 유의한 차이를 확인할 수 없었다(Table 7).

안전성 지표에 대해서는 이벤트 발생수가 낮아 네트워크

메타분석을 수행하기에 방법론적 가정을 충족하지 않아 직접 비교 메타분석만 수행하였다. 6가지의 안전성 지표 모두에서 세 가지 약제 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

## 고 찰

지난 10여 년 동안 anti-VEGF 유리체주입술이 당뇨병반부종의 주된 치료로 자리를 잡았으나 그 약제들의 근거 평가가 국내에서 체계적으로 이루어진 바 없는 실정이었다. 이에 본 연구는 공공 자료를 이용하여 당뇨병반부종을 치료에서 베바시주맙, 라니비주맙, 애플리버셉트의 유효성과 안전성을 살펴보았다. 그 결과 당뇨병반부종에서는 애플리버셉트가 라니비주맙과 베바시주맙에 비해 다소 효과적인 결과를 보인 연구를 확인할 수 있었다.<sup>8</sup> 그러나 메타분석에서는 세 가지 약제에 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수는 없었다. 안전성에 대한 비교 연구에서는 현재 국내에서 허가초과 비급여약제로 사용되고 있는 베바시주맙 사용 과정에서 발생할 수 있는 안전성에 대한 우려가 있었으나 현 시점에서 라니비주맙, 애플리버셉트보다 베바시주맙이 안전하지 않다고 할 만한 근거를 확인할 수 없었다.

당뇨병반부종에 항혈관성장인자의 유리체주입술에 대한 체계적 문헌고찰에 대한 연구의 수가 제한적이었다. 예를 들면 세 가지 약제를 동시에 비교한 연구는 1편에 불과하였다. 이는 본 연구의 결과를 해석하는데 어려움을 가지게

**Table 5.** Results of network meta-analysis of anti-vascular endothelial growth factor

Comparator	Mean difference (95% CI)	Posterior probability
Ranibizumab vs. bevacizumab	0.78 (-0.38, 1.93)	P (MD≠0) = 0.0536
Ranibizumab vs. aflibercept	-0.75 (-1.93, 0.40)	P (MD≠0) = 0.9414
Bevacizumab vs. aflibercept	-1.53 (-2.92, -0.19)	P (MD≠0) = 0.9812

CI = confidence interval; P = probability; MD = mean difference.

**Table 6.** Results of network meta-analysis of anti-vascular endothelial growth factor: increase of BCVA > ETDRs 15 letter

Ranibizumab	Bevacizumab	Aflibercept	Placebo
1.10 (0.11-10.66)			
1.20 (0.12-11.82)	1.09 (0.12-10.49)		
4.60 (0.29-77.40)	4.18 (0.85-22.00)	3.83 (0.24-65.27)	

BCVA = best-corrected visual acuity; ETDR = early treatment diabetic retinopathy study.

**Table 7.** Results of network meta-analysis of anti-vascular endothelial growth factor: increase of BCVA < ETDRs 15 letter

Ranibizumab	Bevacizumab	Aflibercept	Placebo
0.57 (0.04-8.55)			
0.44 (0.03-6.23)	0.76 (0.06-9.88)		
0.30 (0.05-1.71)	0.52 (0.02-12.91)	0.68 (0.03-17.27)	

BCVA = best-corrected visual acuity; ETDR = early treatment diabetic retinopathy study.

한다. 애플리버셉트와 라니비주맵 또는 베바시주맵과의 평균시력 변화에 유의한 차이가 있었으나 이것은 한 편의 논문을 분석한 결과이다. 또한 효과성 지표마다 결과가 다르게 나오기도 하였다. 예를 들면 효과성 지표(최대교정시력 변화, ETDRS 15글자 기준 최대교정시력 개선 및 악화)를 기준으로 직접비교 메타분석(paired comparison) 결과 치료 후 평균 최대교정시력 기준에서 애플리버셉트 대비 베바시주맵의 효과성이 유의하게 낮은 것을 확인할 수 있었다(SMD: -0.36; 95% CI: -0.55, -0.16). 치료 전후의 시력변화를 약제 간의 비교한 최대교정시력변화 지표에서 라니비주맵(SMD: -0.20; 95% CI: -0.40, -0.01)과 베바시주맵(SMD: -0.34; 95% CI: -0.53, -0.14)이 각각 애플리버셉트에 비해 효과가 낮은 것으로 나타났으나 유효성을 알아보는 다른 두 가지 지표 즉 15글자 이상의 시력상승이 있는지, 15글자 이상의 시력저하가 발생하였는지를 알아본 지표에서는 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과를 가지고 세 가지 약제의 유효성에 차이가 있다고 또는 없다고 양분하여 결론을 내리기에 어려움이 있다.

본 연구는 몇 가지 한계점들을 가진다. 첫 번째, 체계적 문헌 고찰 시에 베바시주맵, 라니비주맵, 애플리버셉트를 동시에 포함하여 직접 비교한 결과를 제시한 무작위배정 비교임상시험(randomized controlled trials, RCT)의 부족으로 세 가지 약물을 직접 비교할 수 없었다는 제한점이 있다. 그러나 이런 제한점을 보완하기 위하여 라니비주맵을 공통 대조군으로 설정하여 베바시주맵과 애플리버셉트의 효과와 안전성을 간접적으로 평가하는 혼합 비교(mixed treatment comparison, MTC) 네트워크 메타분석을 시행하였다. 두 번째, 체계적 문헌 고찰에서 국내 자료가 부족하여 외국에서 시행된 임상시험 및 기존의 메타분석 자료를 이용하였다는 한계가 있다.

결론적으로 지난 10여 년 동안 항혈관성장인자 유리체주입술이 당뇨병반부종의 주된 치료로 자리를 잡았으나 그 약제들의 유효성과 안전성에 대한 연구는 아직도 논란의 여지가 있는 실정이었다. 이에 본 연구는 기존의 체계적 문헌 고찰에 최근 임상시험 결과를 갱신하는 방법으로 유효성과 안전성에 대한 메타분석을 시행하였다. 특히 베바시주맵, 라니비주맵, 애플리버셉트의 세 가지 약제를 직접 비교한 연구가 부족함을 보완하기 위하여, 약제를 간접적으로 비교할 수 있는 혼합 비교 네트워크 메타분석이라는 새로운 분석 방법을 도입하여 시행하였다. 본 연구는 이는 임상 연구 또는 보건 연구에 중요한 자료가 될 것으로 기대된다.

## REFERENCES

- 1) Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic retinopathy. *Prim Care* 2015;42:451-64.
- 2) Frank RN. Diabetic retinopathy and systemic factors. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015;22:151-6.
- 3) Jee D, Lee WK, Kang S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:6827-33.
- 4) Ashraf M, Souka AAR. Aflibercept in age-related macular degeneration: evaluating its role as a primary therapeutic option. *Eye (Lond)* 2017;31:1523-36.
- 5) Villegas VM, Aranguren LA, Kovach JL, et al. Current advances in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Drug Deliv* 2017;14:273-82.
- 6) Zhang Y, Chioreso C, Schweizer ML, Abramoff MD. Effects of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis of observational comparative studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:5616-27.
- 7) Gemenetzi M, Patel PJ. A systematic review of the treat and extend treatment regimen with anti-vegf agents for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther* 2017;6:79-92.
- 8) Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193-203.
- 9) Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM, et al. Anti-vascular endothelial growth factor comparative effectiveness trial for diabetic macular edema: additional efficacy post hoc analyses of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:1429-34.
- 10) Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2013;156:502-10.e2.
- 11) Fouda SM, Bahgat AM. Intravitreal aflibercept versus intravitreal ranibizumab for the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2017;11:567-71.
- 12) Abouammoh MA. Ranibizumab injection for diabetic macular edema: meta-analysis of systemic safety and systematic review. *Can J Ophthalmol* 2013;48:317-23.
- 13) Leveziel N, Ragot S, Gand E, et al. Association between diabetic macular edema and cardiovascular events in type 2 diabetes patients: a multicenter observational study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1220.
- 14) Kwon JW, Jee D, La TY. The association between myocardial infarction and intravitreal bevacizumab injection. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0198.
- 15) Anothaisintawee T, Leelahavarong P, Ratanapakorn T, Teerawattananon Y. The use of comparative effectiveness research to inform policy decisions on the inclusion of bevacizumab for the treatment of macular diseases in Thailand's pharmaceutical benefit package. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012;4:361-74.
- 16) Ford JA, Elders A, Shyangdan D, et al. The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review. *BMJ* 2012;345:e5182.
- 17) Korobelnik JF, Kleijnen J, Lang SH, et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other

- therapies for diabetic macular edema (DME). BMC Ophthalmol 2015;15:52.
- 18) R gnier S, Malcolm W, Allen F, et al. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. PLoS One 2014;9:e102309.
  - 19) Mohamed QA, Fletcher EC, Buckle M. Diabetic retinopathy: intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors for diabetic macular oedema. BMJ Clin Evid 2016;2016.
  - 20) Virgili G, Parravano M, Evans JR, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2017;6:Cd007419.
  - 21) Ollendorf DA, Colby JA, Pearson SD. Comparative effectiveness of anti-VEGF agents for diabetic macular edema. Int J Technol Assess Health Care 2013;29:392-401.
  - 22) Zhang L, Wang W, Gao Y, et al. The efficacy and safety of current treatments in diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. PLoS One 2016;11:e0159553.
  - 23) Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. Ophthalmology 2016;123:1351-9.
  - 24) Wells JA, Glassman AR, Jampol LM, et al. Association of baseline visual acuity and retinal thickness with 1-year efficacy of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema. JAMA Ophthalmol 2016;134:127-34.
  - 25) Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2017;255:463-73.
  - 26) Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology 2012;119:789-801.
  - 27) Ekinci M, Ceylan E,  akıcı  , et al. Treatment of macular edema in diabetic retinopathy: comparison of the efficacy of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. Expert Rev Ophthalmol 2014;9:139-43.

## = 국문초록 =

# 당뇨황반부종에서 항혈관성장인자의 유효성과 안전성: 네트워크 메타분석

**목적:** 당뇨황반부종 환자에서 항혈관성장인자의 유리체내주입술의 유효성과 안전성을 알아보고자 하였다.

**대상과 방법:** 연구목적에 부합하는 최근의 고품질의 체계적인 검토를 선정하였고, 선정된 문헌 고찰에 7건의 최근 수행된 무작위 임상 시험을 추가하여 메타분석 및 네트워크 메타분석을 시행하였다. 유효성 결과 지표로는 1) 시력의 평균 향상, 2) 15글자 이상의 최대교정시력 개선을 경험한 환자의 비율, 3) 15글자 이상의 최대교정시력 저하를 경험한 환자의 비율을 파악하였고, 안전성 결과에는 전신 이상 반응 및 안구 관련 이상 반응을 분석하였다.

**결과:** 라니비주맵과 베바시주맵의 교정시력의 평균 차이는 0.16 (95% confidence interval [CI]: -0.02, 0.345)이었고, 라니비주맵 대 애플리버셉트의 평균시력 차이는 -0.08 (95% CI: -0.26, 0.10)이었다. 치료 후의 시력변화를 약제 간의 비교한 최대교정시력 변화 지표에서 라니비주맵(-0.20; 95% CI: -0.40, -0.01)과 베바시주맵(-0.34; 95% CI: -0.53, -0.14)이 각각 애플리버셉트에 비해 효과가 낮은 것으로 나타났다. 전신 및 안구 부작용에서 약제 간에 유의한 차이가 없었다.

**결론:** 당뇨황반부종에서 애플리버셉트는 라니비주맵 또는 베바시주맵에 비하여 최대교정시력의 변화에 있어서 보다 효과적인 것으로 나타났다. 그러나 15글자 이상의 시력향상이나 시력저하에 있어서는 세 가지 약제에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 항혈관성장인자의 안전성은 약제 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

〈대한안과학회지 2019;60(2):144-151〉

최하진 / Hajin Tchoe

한국보건 의료연구원 경제성평가연구팀  
Office of Economic Evaluation Research,  
National Evidence Based Healthcare  
Collaborating Agency

