

습성 나이관련황반변성에서 항혈관내피성장인자의 유효성과 안전성: 네트워크 메타분석

Intravitreal Injection of Anti-vascular Endothelial Growth Factor in Age-related Macular Degeneration: a Systematic Review

강민주¹ · 신상진¹ · 서재경¹ · 조송희¹ · 최하진¹ · 양장미¹ · 지동현²

Min Joo Kang, MS¹, Sang Jin Shin, PhD¹, Jae Kyung Suh, PhD¹, Songhee Cho, MS¹, Hajin Tchoe, MS¹,
Jangmi Yang, MS¹, Donghyun Jee, MD, PhD, MPH²

한국보건 의료연구원 경제성평가연구단¹, 가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 안과 및 시과학교실²

Office of Economic Evaluation Research, National Evidence Based Healthcare Collaborating Agency¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology and Visual Science, St. Vincent Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea², Seoul, Korea

Purpose: To compare the efficacy and safety of intravitreal injections of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for the treatment of new patients with age-related macular degeneration (AMD).

Methods: We conducted an update of the most recent and high quality systematic reviews (Canadian Agency for Drug Technology in Health [CADTH] 2016). Three randomized clinical trials were added to 13 trials identified from the CADTH report. The 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 ≥ 15 on Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS] letters), and 3) proportion of patients who experienced worsening of vision (decrease in BCVA of ≥ 15 ETDRS letters). In addition, safety outcomes included systemic adverse events and ocular-related adverse events. To analyze the outcomes of 16 randomized controlled trials, we conducted meta-analyses on the outcome measures.

Results: There was no significant difference in efficacy outcomes among anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) drugs. The mean difference in BCVA between ranibizumab and bevacizumab was 0.33 (95% confidence interval [CI]: -1.29, 1.95), and the odds ratio (OR) for a vision gain in the BCVA of ≥ 15 ETDRS letters for the ranibizumab versus aflibercept treatment was 1.02 (95% CI: 0.80, 1.30). There was also no significant difference in safety outcomes, except in terms of arterial thromboembolic events (ranibizumab vs. bevacizumab; OR: 2.15; 95% CI: 1.04, 4.41).

Conclusions: The efficacy of anti-VEGF drugs for AMD patients was not significantly different. The safety of the drugs was also not significantly different, except in terms of arterial thromboembolic events.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(8):748-757

Keywords: Age-related macular degeneration, Intravitreal injection, Meta-analysis, Ranibizumab

■ Received: 2018. 5. 3.

■ Revised: 2018. 7. 13.

■ Accepted: 2019. 7. 18.

■ 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, 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.

나이관련황반변성은 치료 예후가 나쁘고 사회경제적 부담이 심각하다.¹⁻³ 여러 치료에도 불구하고 시력 개선이 없거나 실명하는 경우가 많다. 노령의 아시아 인구에서도 시력 저하와 실명의 중요한 원인으로 알려져 있다. 국민건강영양조사를 활용한 선행 연구에서는 국내 나이관련황반변성의 유병률이 6.0%였으며 2008년에서 2012년까지 유병률이 4.6%에서 7.2%로 증가하고 있음을 보고하였다.⁴

황반변성을 포함한 여러 망막질환의 원인을 살펴보면 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)

© 2019 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

가 원인인 경우가 적지 않다.⁵⁻⁸ 우리나라 실명의 주요질환인 나이관련황반변성의 병태생리에서도 혈관내피세포성장인자가 중요한 역할을 하고 있다.¹ 약 10여 년 전에 항혈관내피성장인자 약물을 유리체강 내로 주사하여 혈관내피성장인자의 작용을 억제하려는 치료가 시작되었으며 현재는 가장 중요한 망막질환 치료법 중의 하나이다.⁹⁻¹² 그러나 bevacizumab, ranibizumab, aflibercept 등의 여러 항혈관내피성장인자의 효과성과 안전성에 대한 논란은 아직도 여전하다.

본 연구에서는 체계적 문헌 고찰을 통해 국내에서 보험급여되고 있는 2개 항혈관성장인자 약제인 라니비주맙과 애플리버셉트의 안전성, 효과성을 비교하고자 하였다. 또한 현재 허가초과(off-label)로 사용되고 있는 베바시주맙을 비교 약제로 포함하고자 하였다. 이를 통해 나이관련황반변성과 치료 시 고려할 수 있는 여러 치료 대안 간의 상대적 효과성에 대한 근거를 정리하고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 헬싱키 생의학연구 윤리 헌장을 준수하며, 가톨릭의과대학의 기관윤리심사(Institutional Review Board)의 승인을 받았다(승인 번호: VC17ZESI0207). 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 항혈관내피성장인자의 유리체주입술의 효과성 및 안전성에 대한 근거를 검토하고자 하였다. 체계적 문헌 고찰을 통해 갱신할 문헌을 선택한 후, 선택된 문헌 이후에 출판된 무작위배정 비교임상시험들을 추가하는 방

법으로 연구를 수행하였다.

본 연구에서는 ‘나이관련황반변성 치료 신환자에서 anti-VEGF 치료제 간 효과성 및 안전성에 차이가 있는가?’를 핵심 질문으로 선정하였으며 대상자는 나이관련황반변성 치료 신환자이다(Table 1). 중재 약물은 항혈관내피성장인자 치료제 계열의 베바시주맙 1.25 mg, 라니비주맙 0.5 mg, 애플리버셉트 2 mg을 포함하였으며 비교약제는 중재 약물로 포함된 약제 이외에도 위약을 포함하여 정의하였다. 효과성 지표로는 1) 평균 최대교정시력, 2) ETDRs 15글자(letter) 이상의 최대교정시력 개선, 3) ETDRs 15글자(letter) 이상의 최대교정시력 저하를 보았다. 안전성 지표로는 1) 사망률, 2) 동맥혈전색전증, 3) 정맥혈전색전증, 4) 세균성 안구내염, 5) 안압상승, 6) 망막박리를 포함하였다. 체계적 문헌 고찰 문헌으로 제한하기 위해 검색 필터를 사용하여 검색하였으며 연구 수행기간 및 추적 관찰기간에는 제한을 두지 않았다.

문헌 검색은 핵심 문헌검색데이터베이스인 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane library의 데이터베이스를 사용하였다. 문헌 선정은 검색된 전체 문헌들에 대해 두 명의 연구자가 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 질 평가를 통해 기존 체계적 문헌 고

Table 1. Population, intervention, comparator, and outcomes (PICO) of the study

PICO	Contents
Population	New patients with age-related macular degeneration
Intervention comparator	Bevacizumab 1.25 mg, ranibizumab 0.5 mg, aflibercept 2 mg, placebo
Outcomes	Effectiveness 1) Best-corrected visual acuity (BCVA) 2) Increase of BCVA >early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) 15 letters 3) Decrease of BCVA >ETDRS 15 letters Safety 1) Mortality 2) Arterial thromboembolic events 3) Venous thromboembolic events 4) Bacterial endophthalmitis 5) Increased intraocular pressure 6) Retinal detachment
Time	Published after 1946
Study design	Systemic review

찰 중 질적으로 우수한 문헌을 선정하였다. 선정 기준은 나이 관련황반변성 치료 신환자 대상 연구, 항혈관내피성장인자 치료 약제 계열의 베바시주맵, 라니비주맵, 애플리버셉트 및 위약을 투여받은 환자를 대상으로 한 연구, 사전에 정의한 의료 결과를 보고한 문헌, 체계적 문헌 고찰 연구로 하였다. 배제 기준은 사전에 정의한 연구대상 문헌이 아닌 경우, 다른 약제나 다른 치료법을 받은 경험이 있는 경우, 사전에 정의한 임상 결과가 제시되어 있지 않거나 추출이 불가능한 경우, 추적 관찰기간이 12개월 미만인 경우, 사전에 정의한 연구 유형이 아닌 경우, 원자가 아닌 경우(abstract, comments, editorial, letter, note, news 등), 중복문헌, 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌, 원문 확보 불가인 경우로 하였다.

체계적 문헌 고찰 문헌들의 질평가를 위해 assessment of multiple systematic reviews (AMSTAR) 평가 도구를 이용하였으며 이를 기준으로 가장 최신의 비뚤림 위험이 낮은 근거를 확인하고자 하였다. AMSTAR는 11개의 항목으로 구성되어 있으며 두 명의 연구자가 각 항목에 대해 ‘예/아니요/대답할 수 없음/적용할 수 없음’의 4가지 형태로 평가를 한다. ‘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 경우를 뜻한다. 두 명의 연구자가 독립적으로 실시한 각 항목의 평가 결과에 의견이 일치하지 않을 경우 합의를 통해 의견 일치를 이루었다.

대상 질환인 나이관련황반변성과 항혈관내피성장인자 치료약제 계열인 베바시주맵, 라니비주맵, 애플리버셉트에 대해 주요 검색어를 선정하였고 이를 Ovid-Medline, Ovid-Embase, Cochrane의 문헌검색 데이터베이스를 이용하여 검색한 결과, 중복을 배제한 전체 문헌 수는 320건이었다. 1차 문헌 선정 과정에서는 제목과 초록을 통해 핵심 질문과의 관련성을 검토하였고 그 결과, 60건의 문헌이 선정 대상 문헌에 포함되었다. 2차 문헌 선정 과정에서는 수기로 검색한 문헌 1건을 추가하여 61건의 원문을 확보한 후 본 연구에서 정의한 문헌 선택/배제 기준에 따라 21건의 문헌이 선택되었다.

21건의 문헌 중 모든 AMSTAR 평가 항목에 ‘예’로 평가된 문헌은 총 3개 문헌이었다. Solomon et al¹³ (2014)의 연구에서는 베바시주맵과 라니비주맵만 비교하였고 Sarwar et al¹⁴ (2016)의 연구에서는 라니비주맵과 애플리버셉트만 비교하였다. Canadian Agency for Drug Technology in Health (CADTH)의 Therapeutic Review (2016)의 경우 베바시주맵, 라니비주맵, 애플리버셉트를 대상으로 체계적 문헌 고찰을 수행하여 본 연구에서 비교하고자 하는 모든 중재 약물을 보았으므로 CADTH의 문헌을 갱신 대상이 되는 최종

체계적 문헌 고찰 문헌으로 선정하였다.¹⁵ CADTH Therapeutic Review (2016)에서는 나이관련황반변성, 당뇨황반부종, 망막정맥폐쇄로 인한 황반부종, 병적 근시(pathologic myopia) 후 발생한 맥락막 신생혈관(choroidal neovascularization)을 가진 18세 이상 성인환자를 대상으로 anti-VEGF 약제의 효과성과 안전성을 비교하였다.¹⁵ 무작위배정 비교임상시험 연구들을 중심으로 분석을 시행하였으며 결과값 추출 시 그래프에만 있는 수치는 Web Plot Digitizer를 이용하여 추출하였다.

기존의 CADTH Therapeutic Review (2016)에서 시행하였던 동일한 방법으로 시행하되, 2014년 이후 출판연구를 무작위배정 비교임상시험 연구들을 중심으로 검색하였다. 문헌검색 및 선정/배제 기준 역시 앞서 시행한 방법과 동일하게 적용하였다. 기존 CADTH Therapeutic Review (2016) 문헌 갱신 시 선정된 문헌들은 모두 무작위배정 활성 대조군 비교임상시험이기 때문에 문헌의 비뚤림 위험평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 이용하여 문헌의 비뚤림 위험을 평가하였다. 짝을 이룬 두 명의 연구자가 선정된 문헌들에 대해 독립적으로 질평가를 시행한 후 의견이 일치하지 않으면 합의를 통해 의견 일치를 이루었다. RoB는 무작위 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과 보고, 타당성을 위협하는 다른 잠재성의 7개 문항으로 이루어져 있다. 각 문항에 대해 ‘낮음/높음/불확실’의 3가지 형태로 평가를 하게 되어 있으며, 관련 평가 항목에 대한 정보가 충분하지 않거나 기술되어 있지 않아 판단하기 어려우면 ‘불확실’로 평가한다. 비뚤림 위험이 적을 것으로 판단되면 ‘낮음’으로 평가하였다(Table 2).

자료추출은 최종 선정된 문헌에서 필요한 항목을 선정하여 연구진 회의를 통해 확정된 자료추출 양식에 따라 두 명 이상의 연구자가 독립적으로 자료를 추출하였다. 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.

Table 2. Assessment of risk of bias

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

연구 결과는 직접 비교 시 효과성 및 안전성 지표에 대한 질적 검토(qualitative review)방법을 적용하여 제시하였으며 분석 소프트웨어로는 Revman 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen)을 이용하였다. 각 결과 지표들은 추적 관찰 주기마다 추출되었고 메타분석에는 가장 긴 추적 관찰 시점의 결과값을 이용하였다. 이분형 지표들은 오즈비(odds ratio, OR)로 나타내었고 forest plots를 그려 신뢰구간(confidence interval, CI)을 이용하여 편차를 파악하고 I^2 통계량을 이용하여 randomized controlled trial (RCT) 간 편차를 계량화하였다. 고정 효과(fixed-effect)모형을 사용하여 분석하였으며 I^2 값이 75% 이상이면 상당한 통계적 이질성 존재하므로 변량효과(random-effects)모형을 사용하였다. 연속형 지표들은 ETDRS 외에 Snellen charts나 logMAR같이 다른 측정도구를 이용하여 BCVA를 보고했을 경우 표준화된 평균차(standardized mean difference)를 이용하여 나타냈다. BCVA가 모든 문헌들에서 같은 측정도구로 보고되었다면 평균차(mean difference)를 이용하여 나타냈다.

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

결 과

최종 선정된 체계적 문헌 고찰(CADTH Therapeutic Review, 2016)이 출판된 이후에 보고된 RCT를 확인하고자 2014년부터 출판된 RCT를 대상으로 검색하였다. 중복을 배제한 검색된 전체 문헌 수는 1,657건이었고 1차 문헌 선정 과정에서는 제목과 초록을 통해 핵심 질문과의 관련성을 검토하여 218건의 문헌이 선정 대상 문헌에 포함되었다. 2차 문헌 선정 과정에서는 218건의 원문을 확보한 후 본 연구에

서 정의한 문헌 선택/배제 기준에 따라 5건의 문헌이 선택되었다.

선정된 체계적 문헌 고찰(CADTH Therapeutic Review, 2016)에 포함된 나이관련항반변성 관련 문헌 13개 중 본 연구에서 보는 결과 지표가 없는 문헌 1개를 제외하였고, 추가로 실시된 체계적 문헌 고찰을 통해 선정된 문헌 5개 및 수기로 검색된 문헌 2개를 추가하여 총 19개 문헌이 선정되었다. 그중 메타분석 시 제외된 문헌은 총 3개로 Krebs et al¹⁶의 연구는 결과값이 그래프로 제시되어 있어 정확한 값을 추출할 수 없어 제외하였다. 또한 Ogura et al¹⁷과 Biswas et al¹⁸의 연구는 전체 연구 대상자 중 일부에 대한 결과값만이 제시되어 있어 메타분석 시 제외하였다(Table 3).

연구에 최종 선택된 12개 임상시험에서 출판된 19개 문헌에 대해 Cochrane의 비뚤림 위험 평가를 이용하여 무작위 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 눈가림 수행, 결과평가 눈가림, 불충분한 결과 자료, 선택적 결과 보고, 기타 잠재적 비뚤림의 7가지 평가 영역에 대해 낮음(low), 불확실(unclear), 높음(high)의 세 등급으로 평가하였다. 문헌별 평가 결과 및 평가 요약 그래프는 아래 그림과 같이 제시하였다. 평가 항목 중 무작위 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 눈가림 수행, 결과 평가 눈가림, 불충분한 결과 자료, 선택적 결과 보고 항목은 비뚤림 위험이 낮은 것으로 나타났다. 하지만 기타 잠재적 비뚤림 항목에서는 제약회사로부터 자금을 받아 수행된 연구들로 인해 불확실성이 큰 것으로 평가되었다.

나이관련항반변성환자에서 anti-VEGF 치료 약제 간 비교를 한 무작위배정 임상시험 16개의 결과를 토대로 직접 비교 메타분석 및 간접비교를 위한 네트워크 메타분석을 수행하였다. 직접 비교 메타분석에서는 RCT 단위로 가장 긴 추적 관찰 후 보고한 값을 기본으로 하였고, 추적 관찰기간(12개월, 24개월)에 따라 하위군 분석을 시행하였다. 불충분한 결과값으로 인해 효과성 변수에 대해서만 네트워크 메타분석 수행이 가능하였다. 효과성 및 안전성의 직접 비교 메타분석 주요 결과는 Table 4와 같다.

치료 후 평균 최대교정시력기준에서 라니비주맙과 베바시주맙 치료군 간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 12개월과 24개월 시점을 나누어 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며 포함된 문헌의 이질성은 낮았다($I^2=0-9\%$). 그 외 중재 약물 간의 차이는 결과값이 불충분하여 분석이 불가능하였다. 라니비주맙과 베바시주맙 간 치료 전후 최대교정시력 변화에는 유의한 차이가 없었다. 12개월과 24개월 시점을 나누어 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며 포함된 문헌의 이질성은 크지 않았다($I^2=18-22\%$). 라니비주맙과

Table 3. Studies of randomized clinical trials included in the final analysis

No.	Name of clinical trial	Author (year)	Title of article	Meta-analysis	Interventions	Primary outcome(s)
1	VIEW 1, VIEW 2	Heier (2012)	Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration	O	· VIEW 1: Ranibizumab 0.5 mg (n = 304) Aflibercept 2.0 mg (n = 304) · VIEW 2: Ranibizumab 0.5 mg (n = 291) Aflibercept 2.0 mg (n = 309)	Losing of <15 ETDRS letters
		Schmidt-Erfurth (2014)	Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration	O	· VIEW 1, 2: Ranibizumab 0.5 mg (n = 595) Aflibercept 2.0 mg (n = 613)	Losing of <15 ETDRS letters
	VIEW 2	Ogura (2015)	Efficacy and safety of intravitreal aflibercept injection in wet age-related macular degeneration: outcomes in the Japanese subgroup of the VIEW 2 study	X	Ranibizumab 0.5 mg (n = 25) Aflibercept 2.0 mg (n = 26)	Maintained vision (lost <15 ETDRS letters)
2	MARINA	Rosenfeld (2006)	Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration	O	· Outcomes: Ranibizumab 0.5 mg (n = 240) Placebo (n = 238) · Serious adverse events: Ranibizumab 0.5 mg (n = 239) Placebo (n = 236)	Losing of <15 ETDRS letters
3	IVAN	Chakravarthy (2012)	Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration	O	· Outcomes: Bevacizumab 1.25 mg (n = 275) Ranibizumab 0.5 mg (n = 288) · Serious adverse events: Bevacizumab 1.25 mg (n = 296) Ranibizumab 0.5 mg (n = 314)	Difference in BCVA
		Chakravarthy (2013)	Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial	O	· Outcomes: Bevacizumab 1.25 mg (n = 254) Ranibizumab 0.5 mg (n = 271) · Serious adverse events: Bevacizumab 1.25 mg (n = 296) Ranibizumab 0.5 mg (n = 314)	Difference in BCVA
		Chakravarthy (2015)	A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation (IVAN)	O	· At 1 year: Bevacizumab 1.25 mg (n = 275) Ranibizumab 0.5 mg (n = 288) · At 2 years: Bevacizumab 1.25 mg (n = 254) Ranibizumab 0.5 mg (n = 271)	Difference in BCVA
4	LUCAS	Berg (2015)	Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol	O	· Outcomes: Bevacizumab 1.25 mg (n = 184) Ranibizumab 0.5 mg (n = 187) · Serious adverse events: Bevacizumab 1.25 mg (n = 220) Ranibizumab 0.5 mg (n = 221)	Difference in BCVA
		Berg (2016)	Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the	O	· Outcomes: Bevacizumab 1.25 mg (n = 167)	Difference in BCVA

Table 3. Continued

No.	Name of clinical trials	Author (year)	Title of article	Meta-analysis	Interventions	Primary outcome(s)
			lucentis compared to avastin study treat-and-extend protocol		Ranibizumab 0.5 mg (n = 172) · Serious adverse events: Bevacizumab 1.25 mg (n = 220) Ranibizumab 0.5 mg (n = 221)	
5	CATT	Martin (2011)	Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration	O	Bevacizumab 1.25 mg (n = 265) Ranibizumab 0.5 mg (n = 284)	Mean change in visual acuity
		Martin (2012)	Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: 2-year results	O	Bevacizumab 1.25 mg (n = 129) Ranibizumab 0.5 mg (n = 134)	Mean change in visual acuity
6	PIER	Regillo (2008)	Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1	O	Ranibizumab 0.5 mg (n = 61) Placebo (n = 63)	Mean change in BCVA
7	GEFAL	Kodgikian (2013)	Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial	O	· Outcomes: Bevacizumab 1.25 mg (n = 191) Ranibizumab 0.5 mg (n = 183) · Serious adverse events: Bevacizumab 1.25 mg (n = 246) Ranibizumab 0.5 mg (n = 239)	Mean change in visual acuity
8	NTR1704	Schauwvlieghe (2016)	Comparing the effectiveness of bevacizumab to ranibizumab in patients with exudative age-related macular degeneration	O	Bevacizumab 1.25 mg (n = 161) Ranibizumab 0.5 mg (n = 166)	Mean change in BCVA
9	· Registration No.: EK-07-192-1007 · EudraCT No.: 2007-005157-33	Scholler (2014)	Differences of frequency in administration of ranibizumab and bevacizumab in patients with neovascular AMD	O	Bevacizumab 1.25 mg (n = 26) Ranibizumab 0.5 mg (n = 29)	Difference in the injection frequencies of ranibizumab and bevacizumab
10	NCT00710229	Krebs (2013)	A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration	X	Bevacizumab 1.25 mg (n = 154) Ranibizumab 0.5 mg (n = 163)	Mean change in BCVA
11	ISRCTN73359806	Subramanian (2010)	Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial	O	Bevacizumab 1.25 mg (n = 15) Ranibizumab 0.5 mg (n = 7)	Visual acuity
12	Unknown (India)	Biswas (2011a)	Comparative role of intravitreal ranibizumab versus bevacizumab in choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration	O	Bevacizumab 1.25 mg (n = 50) Ranibizumab 0.5 mg (n = 54)	Change in BCVA and CMT
		Biswas (2011b)	Comparing ranibizumab with bevacizumab	X	Bevacizumab 1.25 mg (n = 50) Ranibizumab 0.5 mg (n = 54)	Change in BCVA and CMT

VEGF = vascular endothelial growth factor; BCVA = best corrected visual acuity; ETDRS = early treatment diabetic retinopathy study; AMD = age-related macular degeneration; CMT = central macular thickness.

애플리버셉트 간의 평균 시력변화 또한 유의한 차이가 없었으며 포함된 문헌의 이질성이 높아($I^2=88\%$) 변량효과모형을 사용하여 분석하였다. 12개월과 24개월 시점을 나누어 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며 12개월 시점의 포함된 문헌의 이질성이 높아($I^2=76\%$) 변량효과모형을 사용하였다. 라니비주맵과 베바시주맵 간 ETDRs 15글자 이상의 최대교정시력 개선에는 유의한 차이가 없었다. 12개월과 24개월 시점을 나누어 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며 포함된 문헌의 이질성은 낮았다($I^2=0-9\%$). ETDRs 15글자 이상의 최대교정시력 개선을 기준으로 효과성을 비교할 때 역시 라니비주맵과 애플리버셉트 간의 유의한 차이가 없었다. 12개월 기준 결과를 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 12개월 시점에 포함된 문헌의 이질성이 커($I^2=76\%$) 변량효과모형을 사용하였다. ETDRs

15글자 이상의 최대교정시력 개선에서 라니비주맵과 위약 간의 유의한 차이가 없었다. 하지만 24개월 시점을 나누어 분석하였을 때에는 통계적으로 유의한 차이가 있었다(OR, 11.40; 95% CI, 5.73, 22.68). 모든 시점에서 포함된 문헌의 이질성이 커($I^2=88-90\%$) 변량효과모형을 사용하였다. 라니비주맵과 베바시주맵 간 ETDRs 15글자 이상의 최대교정시력 저하에 유의한 차이가 없었다. 12개월과 24개월 시점을 나누어 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며 포함된 문헌의 이질성은 낮았다($I^2=0-20\%$). 라니비주맵과 애플리버셉트 간 ETDRs 15글자 이상의 최대교정시력 저하 또한 유의한 차이가 없었다. 12개월 시점을 나누어 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며 포함된 문헌의 이질성은 낮았다($I^2=0\%$). 라니비주맵과 위약 간 ETDRs 15글자 이상의 최대교정시력 저하 또한 유의한 차이가 나타나지 않았으며 12개월 시

Table 4. Results of meta-analysis of anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration

Outcomes		Drugs	Mean difference (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
Effect	Mean in BCVA	Ranibizumab vs. bevacizumab	0.33 (-1.29, 1.95)	-
	Mean change in BCVA	Ranibizumab vs. bevacizumab	0.08 (-1.74, 1.91)	-
		Ranibizumab vs. aflibercept	-0.47 (-4.98, 4.04)	-
	Increase of BCVA >ETDRs 15 letter	Ranibizumab vs. bevacizumab	-	0.99 (0.78, 1.26)
		Ranibizumab vs. aflibercept	-	1.02 (0.80, 1.30)
		Ranibizumab vs. placebo	-	4.25 (0.55, 32.62)
	Decrease of BCVA >ETDRs 15 letter	Ranibizumab vs. bevacizumab	-	0.96 (0.66, 1.40)
		Ranibizumab vs. aflibercept	-	1.08 (0.71, 1.63)
		Ranibizumab vs. placebo	-	0.12 (0.08, 0.20)
Safety	Mortality	Ranibizumab vs. bevacizumab	-	0.90 (0.63, 1.28)
		Ranibizumab vs. aflibercept	-	0.62 (0.15, 2.59)
		Ranibizumab vs. placebo	-	0.99 (0.31, 3.11)
	Arterial thromboembolic events	Ranibizumab vs. bevacizumab	-	1.03 (0.70, 1.52)
		Ranibizumab vs. aflibercept	-	1.32 (0.66, 2.61)
		Ranibizumab vs. placebo	-	1.27 (0.48, 3.35)
	Venous thromboembolic events	Ranibizumab vs. bevacizumab	-	0.71 (0.33, 1.56)
		Ranibizumab vs. aflibercept	-	3.01 (0.12, 74.18)
	Bacterial endophthalmitis	Ranibizumab vs. bevacizumab	-	1.13 (0.41, 3.13)
		Ranibizumab vs. aflibercept	-	1.29 (0.34, 4.83)
	Increased intraocular pressure	Ranibizumab vs. bevacizumab	-	0.19 (0.01, 3.95)
		Ranibizumab vs. aflibercept	-	3.10 (0.13, 76.15)
	Retinal detachment	Ranibizumab vs. bevacizumab	-	0.69 (0.13, 3.49)
		Ranibizumab vs. aflibercept	-	3.10 (0.32, 29.90)
		Ranibizumab vs. placebo	-	0.33 (0.01, 8.09)

CI = confidence interval; BCVA = best corrected visual acuity; ETDRS = early treatment diabetic retinopathy study.

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

Comparator	Mean difference (95% CI)	Posteriori probability
Ranibizumab vs. bevacizumab	-1.18 (-24.2, 21.2)	P (MD ≠ 0) = 0.5425
Ranibizumab vs. aflibercept	1.43 (-25.1, 28.6)	P (MD ≠ 0) = 0.4552
Bevacizumab vs. aflibercept	2.61 (-31.0, 39.1)	P (MD ≠ 0) = 0.4490

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

점을 나누어 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

네트워크 메타분석을 수행하기에 충분한 문헌과 효과성에 대한 결과가 있었던 성과 지표는 치료 전후 최대교정시력 평균 변화, ETDRs 15글자 이상의 최대교정시력 개선과 저하였다. 라니비주맵, 베바시주맵, 애플리버셉트 간 평균시력 변화의 차이가 나타날 사후 확률은 각각 0.9 미만으로 유의한 효과 차이가 나타나지 않았다(Table 5). 네트워크 메타분석 결과 ETDRs 15글자 이상의 최대교정시력 개선 효과가 가장 높았던 약의 순위는 라니비주맵, 베바시주맵, 애플리버셉트, 위약이었다. 하지만 약제 간의 ETDRs 개선에 유의한 차이는 확인할 수 없었다(Table 6). 네트워크 메타분석 결과 ETDRs 15글자 이상의 최대교정시력 저하가 가장 덜 발생하는 약제의 순위는 애플리버셉트, 베바시주맵, 라니비주맵, 위약이었다. 하지만 약제 간의 ETDRs 개선에 유의한 차이는 확인할 수 없었다(Table 7).

안전성 지표에 대해서는 발생 수가 낮아 네트워크 메타분석을 수행하기에 방법론적 가정을 충족하지 않아 직접 비교 메타분석만 수행하였다. 라니비주맵과 베바시주맵 간 사망률에는 유의한 차이가 없었다. 12개월과 24개월 시점으로 나누어 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며 포함된 문헌의 이질성은 낮았다($I^2=0\%$). 라니비주맵과 애플리버셉트 간의 사망률 또한 유의한 차이가 없었다. 12개월 시점으로 구분하여 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 포함된 문헌의 이질성은 낮았다($I^2=0\%$). 라니비주맵과 위약 간의 사망률 또한 유의한 차이가 없었으며 24개월 시점으로 구분하여 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 라니비주맵과 베바시주맵 간 동맥혈전색전증에는 유의한 차이가 없었다. 하지만 12개월 시점으로 구분하여 분석하였을 때에는 통계적으로 유의한 차이가 있었다(OR, 2.15; 95% CI, 1.04, 4.41).

24개월 시점으로 구분하여 분석하였을 때에는 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며 모든 시점의 포함된 문헌의 이질성은 낮았다($I^2=0\%$). 라니비주맵과 애플리버셉트 간의 동맥혈전색전증 또한 유의한 차이가 없었다. 12개월 시점으로 구분하여 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 포함된 문헌의 이질성은 낮았다($I^2=0\%$). 라니비주맵과 위약 간의 동맥혈전색전증 또한 유의한 차이가 없었으며 포함된 문헌의 이질성은 낮았다($I^2=0\%$). 12개월과 24개월 시점으로 구분하여 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 라니비주맵과 베바시주맵 간 정맥혈전색전증에는 유의한 차이가 없었다. 12개월과 24개월 시점을 구분하여 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며 포함된 문헌의 이질성은 크지 않았다($I^2=19-58\%$). 라니비주맵과 애플리버셉트 간의 정맥혈전색전증 또한 유의한 차이가 없었다. 라니비주맵과 베바시주맵 간 세균성 안구내염에는 유의한 차이가 없었다. 12개월과 24개월 시점을 나누어 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며 포함된 문헌의 이질성은 낮았다($I^2=0\%$). 라니비주맵과 애플리버셉트 간의 세균성 안구내염 또한 유의한 차이가 없었으며 12개월 시점으로 구분하여 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 라니비주맵과 베바시주맵 간 안압상승에는 유의한 차이가 없었다. 라니비주맵과 애플리버셉트 간의 안압상승 또한 유의한 차이가 없었다. 12개월 시점으로 구분하여 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 라니비주맵과 베바시주맵 간 망막박리에는 유의한 차이가 없었다. 12개월과 24개월로 추적 관찰기간을 구분한 하위군 분석에서도 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며 포함된 문헌의 이질성은 낮았다($I^2=0\%$). 라니비주맵과 애플리버셉트 간의 망막박리 또한 유의한 차이가 없었다. 12개월 시점으로 구분하여 분석하였을 때도 통

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

Ranibizumab	Bevacizumab	Aflibercept	Placebo
1.01 (0.49-2.05)			
1.02 (0.21-4.97)	1.01 (0.18-5.72)		
5.83 (1.29-16.79)	5.82 (1.07-19.99)	5.90 (0.59-34.83)	

BCVA = best corrected visual acuity; ETDRs = 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
0.96 (0.17-7.75)			
0.94 (0.17-5.23)	0.96 (0.35-1.93)		
0.11 (0.01-1.31)	0.12 (0.01-0.68)	0.12 (0.02-0.69)	

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

계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 라니비주맵과 위약 간의 망막박리 또한 유의한 차이가 없었다.

고 찰

지난 10여 년 동안 anti-VEGF 유리체주입술이 황반변성의 주된 치료로 자리를 잡았으나, 그 약제들의 근거 평가가 국내에서 체계적으로 이루어진 바 없는 실정이었다. 이에 본 연구는 공공자료를 이용하여 황반변성 치료에서, 베바시주맵, 라니비주맵, 애플리버셉트의 유효성과 안전성을 살펴보았다. 그 결과 나이관련황반변성에서는 약제 간의 유의미한 차이를 확인할 수 없었다. 현재 국내에서 허가초과 비급여약제로 사용되고 있는 베바시주맵 사용 과정에서 발생할 수 있는 안전성에 대한 우려가 있었으나 현 시점에서 라니비주맵, 애플리버셉트보다 베바시주맵이 안전하지 않다고 할 만한 근거를 확인할 수 없었다.

본 연구에서는 체계적 문헌 고찰을 통해 국내에서 사용되고 있는 3개의 항혈관내피성장인자 약제(라니비주맵, 애플리버셉트, 베바시주맵)의 안전성, 효과성을 비교하여 여러 치료 대안 간의 상대적 효과성을 평가하였다. 본 연구에서의 핵심 질문은 “나이관련황반변성 신환자에서 항혈관내피성장인자 치료제 간 유효성, 안전성에 차이가 있는가?”로 동일 핵심 질문에 대한 선행연구가 다수 존재하여 본 연구에서는 기존 체계적 문헌 고찰을 갱신(update)하는 방법을 적용하였다. 기존의 선정된 체계적 문헌 고찰(CADTH Therapeutic Review, 2016) 21편 중 본 연구 목적에 맞는 가장 최신의 문헌을 선정하였으며, 2014년 이후 출판된 무작위배정임상시험을 추가하는 과정을 진행하였다. 문헌 검색은 국외 3개 데이터베이스(Ovid-Medline, Ovid-Embase, Cochrane library) 및 수기 검색을 병행하였다. 문헌 선택은 2명의 연구자가 독립적으로 검토한 뒤 의견 일치를 통하여 최종문헌을 선택하였다. 최종 선택된 문헌들의 비폴림 위험평가는 Cochrane RoB 도구를 사용하였으며, 효과성 및 안전성 결과 변수에 대해서 메타분석을 수행하였으며 효과성 변수에 한하여 베이지안 네트워크 메타분석을 수행하였다.

CADTH Therapeutic Review (2016)를 갱신하는 과정을 거쳐 최종 선정된 연구는 12개 임상연구(19편)이었다. 12개의 임상연구 중 8개의 임상연구가 라니비주맵과 베바시주맵간의 비교로 애플리버셉트에 대한 효과 연구가 상대적으로 부족한 실정이었다. 효과성 지표(최대교정시력 변화, ETDRs 15글자 기준 최대교정시력 개선 및 악화)를 기준으로 직접 비교 메타분석(paired comparison) 결과 라니비주맵, 베바시주맵, 애플리버셉트 간의 유의한 효과 차이를 확인할 수 없었다. 무작위배정임상시험 또한 베바시주맵과

애플리버셉트 간을 비교한 무작위배정 임상시험연구가 부재하였으므로 베이지안 네트워크 메타분석을 수행하였으며 그 결과에서도 라니비주맵, 베바시주맵, 애플리버셉트 간의 유의한 효과 차이를 확인할 수 없었다. 안전성 결과 변수(사망률, 동맥혈전색전증, 정맥혈전색전증, 세균성 안구내염, 안압상승, 망막박리)에 대한 직접 비교 메타분석(paired comparison)을 수행하였지만 약제 간의 위험 차이를 확인할 수 없었다.

본 연구는 몇 가지 제한점들을 가진다. 첫 번째, 체계적 문헌 고찰 시에 베바시주맵, 라니비주맵, 애플리버셉트를 동시에 비교한 RCT의 부족으로 세 가지 약물을 직접 비교할 수 없었다는 제한점이 있다. 그러나 이런 제한점을 보완하기 위하여 라니비주맵을 공동대조군으로 설정하여 베바시주맵과 애플리버셉트의 효과와 안전성을 간접적으로 평가하는 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 항혈관내피성장인자 유리체주입술이 나이관련황반변성의 주된 치료로 자리를 잡았으나, 그 약제들의 유효성과 안전성에 대하여 아직 논란이 있는 실정이었다. 이에 본 연구는 기존의 체계적 문헌 고찰에 최근 임상시험 결과를 갱신하는 방법으로 유효성과 안전성에 대한 메타분석을 시행하였다. 특히 bevacizumab, ranibizumab, aflibercept의 3가지 약제를 직접 비교한 연구가 부족함을 보완하기 위하여 네트워크 메타분석이라는 새로운 분석 방법을 도입하여 시행하였다. 본 연구는 이는 임상 연구 또는 보건 연구에 중요한 자료가 될 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008;358:2606-17.
- 2) Hyman L, Neiborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:171-5.
- 3) Brown MM, Brown GC, Stein JD, et al. Age-related macular degeneration: economic burden and value-based medicine analysis. *Can J Ophthalmol* 2005;40:277-87.
- 4) La TY, Cho E, Kim EC, et al. Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Curr Eye Res* 2014;39:1232-9.
- 5) Stefanini FR, Badaró E, Falabella P, et al. Anti-VEGF for the management of diabetic macular edema. *J Immunol Res* 2014;2014: 632307.
- 6) Cheung GCM, Lai TYY, Gomi F, et al. Anti-VEGF therapy for neovascular AMD and polypoidal choroidal vasculopathy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6:527-34.
- 7) Mehta H, Tufail A, Daien V, et al. Real-world outcomes in patients

- with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res* 2018;65:127-46.
- 8) Campa C, Alivernini G, Bolletta E, et al. Anti-VEGF therapy for retinal vein occlusions. *Curr Drug Targets* 2016;17:328-36.
 - 9) Ashraf M, Souka AAR. Aflibercept in age-related macular degeneration: evaluating its role as a primary therapeutic option. *Eye (Lond)* 2017;31:1523-36.
 - 10) 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.
 - 11) Zhang Y, Chioreso C, Schweizer ML, Abràmoff 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.
 - 12) 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.
 - 13) Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD005139. doi:10.1002/14651858.CD005139.pub3.
 - 14) Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD011346. doi:10.1002/14651858.CD011346.pub2.
 - 15) Deonandan R, Jones S. CADTH Rapid Response Reports. Anti-vascular endothelial growth factor drugs for the treatment of retinal conditions: a review of the safety [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, c2016 [cited 2016 May 5]. Available from: <https://www.cadth.ca/anti-vascular-endothelial-growth-factor-drugs-retinal-conditions>.
 - 16) Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013;97:266-71.
 - 17) Ogura Y, Terasaki H, Gomi F, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept injection in wet age-related macular degeneration: outcomes in the Japanese subgroup of the VIEW 2 study. *Br J Ophthalmol* 2015;99:92-7.
 - 18) Biswas P, Sengupta S, Choudhary R, et al. Comparing ranibizumab with bevacizumab. *Ophthalmology* 2011;118:600-e2.

= 국문초록 =

습성 나이관련황반변성에서 항혈관내피성장인자의 유효성과 안전성: 네트워크 메타분석

목적: 나이관련황반변성환자의 치료에 쓰이는 베바시주맙, 라니비주맙 및 애플리버셉트의 유리체내 주입술의 유효성과 안전성을 메타 분석을 통하여 비교하고자 하였다.

대상과 방법: 연구 목적에 부합하는 최근의 고품질의 체계적인 검토(Canadian Agency for Drug Technology in Health 2016)를 선정 하였고, 여기에서 확인된 13건의 임상 시험에 3건의 무작위 임상 시험을 추가하여 메타분석 및 네트워크 메타분석을 시행하였다. 유효 성 결과 지표로는 1) 시력의 평균 향상, 2) 시력 개선을 경험한 환자의 비율, 3) 시력이 악화된 환자의 비율을 파악하였고, 안전성 결과에는 전신 이상 반응 및 안구 관련 이상 반응을 분석하였다.

결과: 항혈관내피성장인자 간의 유효성 결과에는 유의한 차이가 없었다. 라니비주맙 대 베바시주맙의 평균 최대교정시력의 차이는 0.33 (95% confidence interval [CI], -1.29, 1.95)이었고 15글자 이상의 시력 증가에서는 라니비주맙 대 애플리버셉트의 위험도(odds ratio, OR)는 1.02 (95% CI, 0.80, 1.30)였다. 또한 동맥 혈전 색전증의 발생을 제외하고는 안전성 결과에 유의한 차이가 없었다(라니비 주맙 대 베바시주맙, OR, 2.15; 95% CI, 1.04, 4.41).

결론: 나이관련황반변성에서의 항혈관내피성장인자의 유효성은 유의한 차이를 보이지 않았고, 안전성은 동맥 혈전 색전증 증상을 제외하고는 유의미한 차이가 없었다.

〈대한안과학회지 2019;60(8):748-757〉

강민주 / Min Joo Kang

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

