단클론항체치료제(Monoclonal antibody)

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 단클론항체치료제의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

○ PICO 요소

Population: 코로나19 확진자

Intervention: 단클론항체치료제 (Monoclonal antibody)

- 단일제: Regdanvimab, Bamlanivimab, Sotrovimab
- 복합제: Bamlanivimab/etesevimab, Casirivimab/imdevimab

Comparators: Standard of Care (SOC) or placebo

Outcomes:

(1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간),

(2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응

Study design: RCT

○ 권고문

1. 중증으로 진행될 가능성이 높은 경중등도 코로나19 환자에게 다른 항바이러스제 투여가 용이하지 않을 경우 대체제로서 단클론 항체 치료제를 투여할 수 있으며, Sotrovimab 투여를 고려한다. (근거 수준: 낮음, 권고 등급: B, 조건부 권고)

*임상적 고려사항

1)중증으로 진행될 가능성이 높은 환자군은 본문 〈표 1〉 참고

2)단클론 항체치료제는 SARS-CoV 바이러스에 특이적인 결합반응으로 작용하므로, 향후 항체 치료제 선택에 있어 국내 변종 바이러스 유행 상황을 고려하여 신중하게 판단해야 한다.

2. 중증 내지 심각한 코로나19 환자에게 Sotrovimab 치료제 투여는 권고되지 않는다. (권고등급: E, 전문가 합의 권고)

3. 오미크론 변이주 유행 상황에서 Sotrovimab을 제외한 단클론항체(Regdanvimab, Bamlanivimab, Bamlanivimab/etesevimab, Casirivimab/imdevimab) 치료는 권고하지 않는다. (권고등급: E, 전문가 합의 권고)

[권고문 개정 관련 정보]	
2022.05.	[1] 전 세계적으로 오미크론 하위 계통 변이인 BA.1, BA.2 등이 유행하면서 기존의 단클론 항체치료제들의 중화능이 감소되고 있는 상황임을 감안하여 중증으로 진행될 가능성이 높은 경중등도 코로나19 환자군에서 항바이러스제(Nirmatelvir/ritonavir, Remdesivir, Molnupiravir) 투여가 가능하다면 이를 우선적으로 권고한다. [2] 단일제 중 Regdanvimab은 체외 중화능 약리 시험 결과 현재 국내 우세종인 오미크론 변이종에 대한 중화능이 감소된 것으로 확인되어 2022년 2월 21일 질병청에서 국내 신규 공급을 중단한 점을 반영하여 본 권고문에서 제외하였다. [3] 국내 외에서 오미크론이 우세종이 된 상황에서 복합제의 투여는 일반적으로 권고하고 있지 않은 점, 단일제 중 Sotrovimab은 오미크론 초기 변이주에 대한 감수성이 있었던 점, 이후 미국 내 우세종인 오미크론의 하위 계통 변이인 BA.2 등에 대해 중화능이 감소될 것으로 생각되어 2022년 4월 미국 식품의약국에서 긴급 사용 승인에 대한 효력을 중단한 것을 반영하여 권고 등급을 결정하였다.
2021.12.	[1] 단일제와 복합제를 구분하되 단일제 중 Bamlanivimab 은 약제 내성을 보이는 새로운 변이 바이러스의 지속적인 출현으로 2021년 4월 16일 미국 식품 의약국에서 긴급 투여 승인을 철회한 것을 고려하여 권고 약물에서 제외하였다. [2] 기존 2개 권고문 중, 2번째, 중증 내지 심각한 코로나19 환자에게서의 항체 치료제 투여는 일반적으로 권고되지 않으나 고유량 산소가 아닌 일반적인 산소 치료를 하거나 코로나19 백신 접종 혹은 감염된 후 일정 시간이 지났음에도 항체 생성이 되지 않은 환자의 경우에 한해 임상시험 내에서 투여할 수 있도록 항체 검사의 음성 소견의 조건을 추가로 명기하였다.

미국 식품의약국 긴급 사용 허가 기준에 따른 중증 코로나19로 진행될 고위험군은 다음과 같으며(1, 2), 본 권고안 1항의 중증으로 진행될 가능성이 높은 경중등도 코로나19 환자군 대상 선정에 이를 참고하였다.

표 1. 미국 식품의약국 긴급 사용 허가 기준에 따른 중증 코로나19로 진행될 고위험군

[1] 체질량 지수가 35 이상인 환자
[2] 만성 신질환/당뇨 환자
[3] 면역 저하 질환을 가지고 있거나 현재 면역 억제제를 복용 중인 환자
[4] 65세 이상의 고령자
[5] 55세 이상이면서 - 심혈관 질환 혹은 - 고혈압 혹은 - 만성호흡기 질환을 가진 환자
[6] 12세에서 17세이면서 - 체질량 지수가 나이/성별 대비 85% 이상인 환자 혹은 - 겸상 적혈구 빈혈증 환자 혹은 - 선천성/후천성 심장병 환자 혹은 - 신경발달 장애가 있는 환자 혹은 - 기관절개술/ 위루형성술을 시행받은 환자 혹은 - 인공호흡기 치료를 받고 있는 환자 혹은 - 약물 복용이 필요한 천식/만성 호흡기 질환을 가진 환자

○ 단일항체치료제 관련 기본 정보

코로나바이러스 중화 항체는 발병 후 10일 후부터 생성되기 시작하며, 주로 숙주 세포로의 진입을 매개하는 바이러스 표면의 트리머 스파이크 당단백질을 목표로 한다. 스파이크 당단백질은 세포 부착 (S1A 부터 S1D 까지 4개의 주 도메인을 형성하는 S1)과 바이러스 및 세포막의 융합(S2)을 매개하는 두 개의 기능적인 하위 단위를 가지고 있다(3). 코로나19 환자 혈장 내의 중화 항체력은 SARS-CoV-2의 스파이크 당단백질 및 핵산을 둘러싸고 있는 단백질(nucleocapsid protein)에 대한 항체 반응의 크기와 상관 관계가 있는 것으로 밝혀져 스파이크 당단백질의 수용체 결합 도메인에 대한 단클론 항체를 질병 초기에 투여하는 것이 치료 후보 물질로 부상하였다(4). 이와 관련하여 미국 릴리사의 밤라니비맙 (Bamlanivimab, LY-CoV555 and LY3819253), 에테세비맙(Etesevimab, LY-CoV016 and LY3832479), 베브텔로비맙(Bebtelovimab, LY-CoV1404; LY3853113), 리제네론사의 카시리비맙(Casirivimab, REGN10933)과 임데미밥 (Imdevimab,

REGN10987)의 복합 제형인 REGN-COV2, 미국 글락소스미스클라인사의 소트로비맙(Sotrovimab), 국내 셀트리온 사의 레그단비맙(Regdanvimab, CT-P59)이 개발되어 임상 시행이 진행되었다.

○ **근거 요약 (Evidence summary)**

문헌검색전략을 통해 2021년 3월 5일 최초 검색(372건) 이후, 10번의 검색 업데이트를 통해 2022년 3월까지 303건이 추가로 검색되었다. 중복문헌을 제외하고 580건에 대해 제목과 초록을 검토하여 선별 후 총 148건의 원문을 검토하였다. 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하여 문헌을 선별하였으며, 최종적으로 12편의 RCT 연구 (6편의 trial)가 선택되었다(5-16).

J2W-MC-PYAA 연구는 bamlanivimab를 인간에게 투여한 첫번째 임상연구로써 대조군은 위약, 대상군은 중증 입원환자이다(5).

외래 또는 경증 환자를 대상으로 한 BLAZE-1은 2상(6, 7) 및 3상 연구(8, 9)가 발표되었고, 중재군은 bamlanivimab 단독과 bamlanivimab+ etesevimab 병합이 있고, 대조군은 위약이다.

ACTIV는 미국 국립보건원(NIH)에서 코로나19 치료제 개발의 우선순위를 평가하기 위해서 진행하는 임상시험 시리즈이다. ACTIV-2 및 ACTIV-3 임상시험은 bamlanivimab을 중재군으로 하고 위약과 임상결과를 비교하였다(10-12). 대상자는 ACTIV-2의 경우 중증도가 moderate 이상인 외래 환자들(10), ACTIV-3은 입원 환자들이다(11, 12).

셀트리온그룹은 regdanvimab(CT-P59)를 위약과 비교한 결과를 보고했으며(13) 대상자는 경증-중증으로 보고했으나, 외래 및 경증 환자로 분류하여 분석하였다.

Weinreich 등은 외래 환자를 대상으로 REGEN-COV(casirivimab/imdevimab 복합제)를 위약과 비교한 3상 임상시험 결과를 보고하였다(14, 15).

COMET-ICE는 외래 환자를 대상으로 sotrovimab을 위약과 비교한 결과를 보고하였다(16).

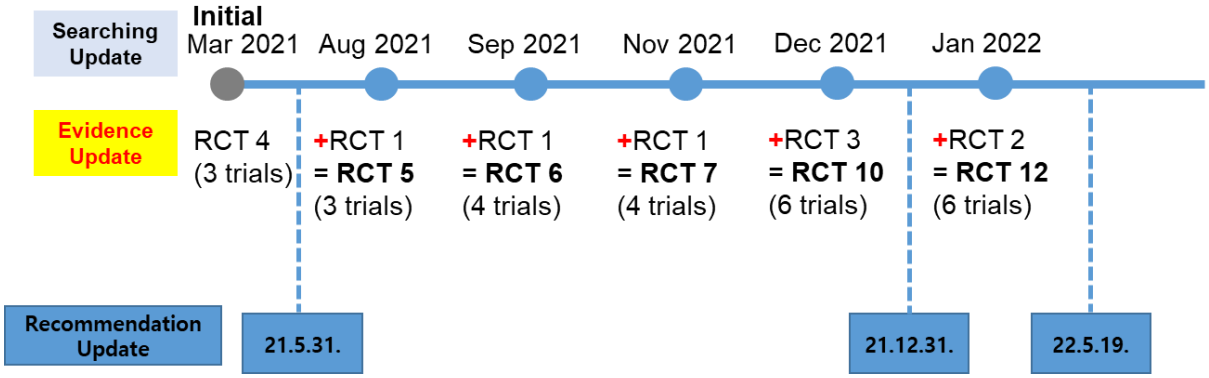

그림 1 근거 확인 업데이트 현황

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

1) 외래 환자 대상: 8편의 문헌

모든 원인 사망률이 보고된 문헌은 7편으로 2편은 bamlanivimab 단일제(6, 10), 1편은 sotrovimab 단일제(16), 1편은 regdanvimab 단일제(13), 2편은 bamlanivimab / etesevimab 복합제(8, 9), 1편은 casirivimab / imdevimab 복합제(15)였다. bamlanivimab 단일제 2편(6, 10)과 regdanvimab 단일제 연구(13)에서는 중재군에서는 사망이 발생하지 않았고 sotrovimab 단일제 연구(16)의 위약군에서만 사망이 1명 발생하였다(RR 0.33, 95% CI: 0.01, 8.18). 한편, 복합제 3편의 연구(8, 9, 15) 중 사망률은 중재군에서 유의하게 낮았다(RR 0.16, 95% CI: 0.04, 0.58).

기계적 환기와 관련해서는 단일제 2편(13, 16) 및 복합제 1편(15), 총 3편에서 보고되었다. 단일제, 복합제 모두 기계적 환기를 필요로 하는 환자의 수가 중재군과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

입원 여부는 7편에서 보고되었고, 단일제인 경우는 RR 0.39 (95% CI: 0.22, 0.69)(7, 10, 13, 16), 복합제의 경우도 RR 0.28 (95% CI: 0.21, 0.38)(7-9, 15)로 모두 중재군에서 입원한 환자의 수가 적었다.

임상적 회복과 관련해서는 2편에서 보고되었다(7, 13). 이중 1편은 단일제와 복합제에 대한 결과를 각각 보고하였다. 임상적 회복 건수가 단일제 2편(7, 13)에서 중재군에서 RR 1.21(95% CI: 1.08, 1.36)로 높았으나, 복합제 1편(7)에서는 중재군과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다(RR 1.09, 95% CI: 0.95, 1.26).

중환자실 치료 여부는 3편의 문헌에서 보고되었는데, 단일제 1편(13)에서는 중환자실 치료를 요하는 환자가 없었고, 다른 단일제 1편(16)에서는 중재군과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으나(RR 0.09, 95% CI: 0.01, 1.64), 복합제 1편(15)에서는 중환자실 치료를 요하는 환자의 수가 중재군에서 RR 0.33(95% CI: 0.17, 0.77)로 대조군보다 적었다.

심각한 부작용에 대해서는 모든 문헌에서 보고했고, 단일제 5편(RR 0.60, 95% CI: 0.22, 1.58)(6, 7, 10, 13, 16) 및 복합제 4편(RR 0.69, 95% CI: 0.26, 1.81) 모두 유의한 군간 차이가 없었다(7-9, 15).

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): outpatient with COVID-19

Therapy character	Outcomes	Therapeutics	Anticipated absolute effects* (95% CI) Risk with placebo	Risk with Outpatient with COVID-19	Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE) Comments
Mono Therapy	All cause mortality (Critical)	Bamlanivimab Regdanvimab Sotrovimab	1 per 1,000	**0 per 1,000** (0 to 12)	**RR 0.33** (0.01 to 8.18)	1677 (4 RCTs)	⨁⨁◯◯ Low[a,b]
	Mechanical ventilation (Critical)	Regdanvimab Sotrovimab	5 per 1,000	**3 per 1,000** (0 to 24)	**RR 0.52** (0.06 to 4.73)	890 (2 RCTs)	⨁⨁◯◯ Low[a,b]
	Hospitalization or hospital visit (Important)	Bamlanivimab Regdanvimab Sotrovimab	66 per 1,000	**26 per 1,000** (15 to 46)	**RR 0.39** (0.22 to 0.69)	1672 (4 RCTs)	⨁⨁⨁⨁ High
	Clinical recovery (Important)	Bamlanivimab Regdanvimab	586 per 1,000	**709 per 1,000** (633 to 797)	**RR 1.21** (1.08 to 1.36)	700 (2 RCTs)	⨁⨁⨁◯ Moderate[c]
	Serious adverse events (Important)	Bamlanivimab Regdanvimab Sotrovimab	37 per 1,000	**22 per 1,000** (8 to 58)	**RR 0.60** (0.22 to 1.58)	2427 (5 RCTs)	⨁⨁◯◯ Low[a,b]
	Admission to ICU (Important)	Regdanvimab Sotrovimab	13 per 1,000	**1 per 1,000** (0 to 21)	**RR 0.09** (0.01 to 1.64)	890 (2 RCTs)	⨁⨁◯◯ Low[a,b]
Combination Therapy	All cause mortality (Critical)	Bamlanivimab&Etesevimab Casirivimab&Imdevimab	6 per 1,000	**1 per 1,000** (0 to 3)	**RR 0.16** (0.04 to 0.58)	7202 (3 RCTs)	⨁⨁⨁◯ Moderate[b]
	Mechanical ventilation (Critical)	Casirivimab&Imdevimab	4 per 1,000	**1 per 1,000** (0 to 4)	**RR 0.25** (0.05 to 1.17)	4180 (1 RCT)	⨁⨁◯◯ Low[a,b]
	Hospitalization or hospital visit (Important)	Bamlanivimab&Etesevimab Casirivimab&Imdevimab	49 per 1,000	**14 per 1,000** (10 to 19)	**RR 0.28** (0.21 to 0.38)	7470 (4 RCTs)	⨁⨁⨁⨁ High

Therapy character	Outcomes	Therapueutics	Anticipated absolute effects* (95% CI) Risk with placebo	Risk with Outpatient with COVID-19	Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE) Comments
	Clinical recovery (Important)	Bamlanivimab&Etesevimab	744 per 1,000	**811 per 1,000** (707 to 938)	**RR 1.09** (0.95 to 1.26)	225 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderate[b,c]
	Serious adverse events (Important)	Bamlanivimab&Etesevimab Casirivimab&Imdevimab	30 per 1,000	**21 per 1,000** (8 to 55)	**RR 0.69** (0.26 to 1.81)	7603 (4 RCTs)	⊕⊕◯◯ Low[a,b]
	Admission to ICU (Important)	Casirivimab&Imdevimab	12 per 1,000	**4 per 1,000** (2 to 9)	**RR 0.36** (0.17 to 0.77)	4180 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ Low[a,b,d]

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. wide confidential interval

b. low event numbers

c. 95% 신뢰구간이 무효구간(RR=1)을 통과함

d. only data from one study

2) 입원환자 대상: 2편의 문헌(중재군: bamlanivimab)

입원환자를 대상으로 한 연구는 총 2편으로 bamlanivimab에 관한 연구이다(5, 12). 모든 원인 사망률을 보고한 문헌은 1편으로 중재군과 대조군 모두에서 사망이 발생하지 않은 것으로 나타났다(5). 다른 문헌에서 보고한 임상적 호전 역시 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 0.98, 95% CI: 0.91, 1.06)(12). 심각한 부작용에 대해서도 2편 모두 군간 유의한 차이가 나타나지 않았다.

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): moderate to severe COVID-19

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Inpatient with COVID-19 (Monotherapy)				
All cause mortality (Critical)	0 per 1,000	**0 per 1,000** (0 to 0)	not estimable	24 (1 RCT)	⨁⨁◯◯ Low[a,b]	
Clinical recovery (Important)	901 per 1,000	**883 per 1,000** (820 to 955)	**RR 0.98** (0.91 to 1.06)	314 (1 RCT)	⨁⨁◯◯ Low[b,c]	
Serious adverse events (Important)	76 per 1,000	**53 per 1,000** (23 to 122)	**RR 0.69** (0.30 to 1.60)	338 (2 RCTs)	⨁⨁◯◯ Low[b,c,d]	

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. no event

b. only data from one study

c. 95% 신뢰구간이 무효구간(RR=1)을 통과함

d. wide confidence interval

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

외래 경증환자에 대한 근거수준은 핵심적 결과지표인 '모든 원인 사망'과 '기계환기로의 진행'에서 sotrovimab의 경우 비정밀성에서 낮은 사건발생률과 넓은 신뢰구간으로 등급이 낮아져, 각각 '낮음', '낮음'의 근거수준으로 판정되었다. 이에 따라 종합 근거수준은 핵심적 결과지표 중 가장 낮은 근거수준인 '낮음'으

로 판정하였다.

그 외 다른 단클론항체치료제들은 비정밀성에서 낮은 사건발생률과 넓은 신뢰구간으로 등급이 낮아져, '낮음'의 근거수준으로 판정되었다. 이에 따라 종합 근거수준은 핵심적 결과지표 중 가장 낮은 근거수준인 '낮음'으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

이득

경증등도의 외래 환자를 대상으로 한 임상 연구를 통해 코로나19에 있어 항체치료제는 사망률과 입원 또는 병원 방문의 횟수를 낮추는 이점을 보였으나 입원 환자를 대상으로 한 임상 연구에서는 중증 환자의 사망률을 낮추는 데 있어서는 효과가 없었다. 모든 연구에서 항체 치료제에 의한 중증 부작용이나 이로 인한 약물 중단의 빈도는 대조군과 유의한 차이가 없었다.

최근 높은 전염력을 가진 B.1.1.529 오미크론 변이주가 전 세계적으로 유행하면서 이 변이주에 대한 단클론 항체 치료제를 대상으로 시행한 체외 중화능 약리 실험에 의하면 bamlanivimab, etesevimab, casirivimab, imdevimab, regdanvimab 은 중화능을 완전히 소실한 것으로 확인되었다. 이에 비해 tixagevimab, cilgavimab 은 기존보다 12배 이상 중화능이 감소되었으나 남아 있었고, sotrovimab 은 어느 정도의 중화능을 유지하는 것으로 확인되었다(17).

2022년 5월 현재 전 세계적으로 BA.2 변이주 아형이 유행하고 있는 상황에서 기존에 개발된 8개의 단클론항체 치료제(bamlanivimab, bebtelovimab, casirivimab, cilgavimab, etesevimab, imdevimab, sotrovimab, tixagevimab) 에 대해 체외 중화능 약리 실험에 의하면 5개의 단클론항체 치료제(bamlanivimab, casirivimab, etesevimab, imdevimab, tixagevimab)는 BA.2 변이주 아형을 중화시키지 못했다. 그러나 R493Q 돌연변이를 가진 BA.2 스파이크 단백질을 가진 슈도바이러스에서는 casirivimab 과 tixagevimab에 일부 감수성을 보였다. Sotrovimab 은 초기 우한주에 비해 BA.2 변이주에서 중화능력이 20배 덜 효과적인 것으로 확인되었으나 L452R 돌연변이를 가지고 있는 BA.2.11, BA.4/5 에서는 BA.2 보다 더 나은 감수성을 보였다. Cilgavimab 은 BA.2 변이주에 감수성을 보였으나 L452R/Q 돌연변이를 가진 슈도바이러스에서는 BA.2 변이주 대비 대략 2-5배 가량 이상의 저항성을 보였고, BA.4/5 변이주에 대해서는 BA.2 대비 30배 이상의 저항성을 보였다(18).

위해

Casirivimab/imdevimab에 대한 미국 식품의약국 긴급 사용 승인의 팩트 시트에 따르면, R10933-10987-COV-2067 시험에서 Casirivimab/imdevimab 을 투여받은 533명의 참가자 중 1명은 에피네프린으로 치료를 받아야 하는 아나필락시스 반응을 보였고, 이 중 4,000 mg를 투여받았던 4명은 2등급 이상의 주입 관련 반응을 보였으며, 이 중 두 케이스에서 약품 주입이 영구 중단되는 결과를 보고하였다(1).

Sotrovimab에 대한 임상 시험인 COMET-ICE 시험에서 Sotrovimab을 투여받은 430명의 참가자 중 73명(17%)과 위약군 환자 438명 중 85명(19%)에서 이상반응을 보였는데, 3/4등급의 이상 반응은 Sotrovimab 군의 2%(7/430)으로 위약군의 6%(27/438)보다 낮은 것으로 보고되었다. 중증의 이상반응은 Sotrovimab 군에서는 없었으며, 위약군에서는 1% 미만(1/438)으로 보고되었다(16). Sotrovimab의 투여 제형에 대한 비교 연구인 COMET-TAIL 시험에서는 정맥 제형과 근육 제형을 투여한 두 군 모두에서 중증 및 3/4등급의 이상 반응은 1% 미만으로 확인되었다(19).

Bebtelovimab에 대한 임상 시험인 BLAZE4 시험에서 치료를 요하는 이상반응의 비율은 기존의 단클론항체 치료제 임상 연구에서 보고된 이상 반응과 유사하였다. Bebtelovimab 단독 치료군 혹은 Bebtelovimab + Bamlanivimab + Etesevimab 복합 치료군 중 중증 코로나19로 진행될 저위험 환자군에서는 9.7% (37/380), 고위험 환자군에서는 14.7% (48/326) 이었고, 대부분은 경중증도의 이상 반응을 보였다. 중증 코로나19로 진행될 저위험군 환자에서는 1명의 환자에서 심각한 이상 반응이 보고되었고, 고위험군 환자에서는 뇌졸중으로 사망한 1예를 포함하여 2.1%(7/326) 환자에서 심각한 이상 반응이 보고되었다(20).

3. 가치와 선호도

현재까지 코로나19 환자 치료제의 선택은 매우 제한되어 있으며 치료 효과를 증명한 약제 또한 드물다. 2021년 2월 5일 국내 식품의약품안전처(식약처)에서 Regdanvimab (렉키로나 주)의 임상 3상의 결과 제출을 조건으로 60세 이상이거나 기저 질환(당뇨, 고혈압, 심혈관 및 만성 호흡기 질환 등)을 가진 고위험군 경증 환자 및 18세 이상의 중등증 환자를 대상으로 조건부 승인을 받았으며, 2021년 9월 17일 고위험군 경증 및 모든 중등증 환자의 치료제로 정식 품목 허가를 받았으나 국내외 우세종인 오미크론 변이종에 대한 체외 중화능 약리 시험 결과 중화능이 감소된 것으로 확인되어(17), 2022년 2월 18일부터 렉키로나의 국내 신규 공급을 중단하였으며, 기존에 재고로 보유중인 치료제는 델타변이 바이러스로 확인된 경우에만 2월 28일까지 투여할 것임에 대해 2022년 2월 24일 질병관리청 코로나19 정례브리핑에서 발표하였다(21). 이로써 국내에서

Regdanvimab (렉키로나주)의 가치와 선호도는 낮을 것으로 판단된다.

4. 자원(비용 포함)

릴리사와 리제네론사의 항체 치료제는 2400 달러로 (원화 약 302만원) 알려져 있으며, 렉키로나주의 국내 공급가는 원가에 가까운 약 60만원대이며, GSK사의 항체 치료제는 2220달러(원화 약 279만원)로 알려져 있다. 새로운 변이종이 출현할 것으로 예상되는 상황에서 항체 치료제의 비용 대비 효과에 대한 신중한 판단이 필요할 것으로 생각된다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

2022년 4월 22일에 업데이트된 WHO living guideline 에서는 현재 중증 상태가 아니나 중증으로 이환될 가능성이 높은 환자군에서 Sotrovimab 투여를 조건부로 권고하고 있으나 오미크론 BA.2 변이주에서 중화능이 감소된 점을 고려해야 한다고 언급하고 있다(22).

미국 국립보건원 가이드라인에서는 입원을 요하지 않으나 미국 식품의약국 긴급 사용 승인의 기준에 합당하는 중증 질환으로 진행될 위험성이 높은 경중등도 코로나19 환자에서 다른 항바이러스제 (Nirmatelvir/ritonavir, Remdesivir)의 투여가 용이치 않을 경우에만 Bebtelovimab 175mg을 12세 이상에서 증상 발생 7일 이내에 투여하는 것을 권고하고 있다. 오미크론 변이주(B.1.1.529)가 우세종이 된 현 상황을 감안하여 Bamlanivimab /etesevimab, Casirivimab/imdevimab, Sotrovimab 투여는 권고하고 있지 않다(23).

미국 감염학회 가이드라인에서는 입원을 요하지 않으나 중증 질환으로 진행될 위험성이 높은 경중등도의 코로나19 환자에서 Bamlanivimab/etesevimab, Casirivimab/imdevimab 또는 Sotrovimab 투여를 조건부로 권고하고 있으며, Bebtelovimab 은 임상 시험하에서만 투여하도록 권고하고 있다. 입원을 요하는 중증 코로나19 환자에서 Bamlanivimab 단독 치료는 권고하지 않고 있다(24).

영국 가이드라인에서는 입원을 요하지 않으나 중증 질환으로 진행될 위험성이 높은 경중등도의 코로나19 환자에서 sotrovimab 투여를 권고하고 있으며(25), 항체가 형성되지 않은 입원 환자에서 12세 이상의 청소년 및 성인에서 Casirivimab/imdevimab 복합제 투여가 가능하다고 권고하고 있으며, 만약 Casirivimab/imdevimab 복합제 투여가 가능하지 않은 경우 RECOVERY trial 을 통해 Sotrovimab 임상시험에 참여하는 것을 고려해볼 수 있다고 제언하고 있다. 원내에서 발생한 COVID-19 환자의 경우 3번째

추천 약제로서 Sotrovimab 투여를 권고하고 있다 (첫번째 추천 약제 : Nirmatrelvir/ritonavir, 두번째 추천 약제 : 렘데시비르)(26).

호주 가이드라인에서는 현재 산소 치료가 필요하지 않으나 중증 코로나19로 이환할 위험인자를 가진 코로나19 백신 미접종자 성인 혹은 접종 여부와 상관없이 면역저하자인 감염인에서 증상 발생 5일 이내 Sotrovimab 투여하는 것을 조건부로 권고하고 있으나 오미크론 BA.2 로 확인이 되거나 의심되는 환자일 경우 다른 치료제가 없거나 마땅치 않을 경우 대체재로서 투여해 볼 수 있다. 예외적인 상황(백신완전 접종을 하지 않은 경우나 백신 접종에 상관없이 면역력이 저하된 경우)에서 현재 산소 치료가 필요하지 않으나 중증 코로나19로 이환할 위험인자를 가진 12세 이상 및 40kg 이상의 소아/청소년에서 증상 발생 5일 이내에 Sotrovimab을 투여하는 것을 전문가 합의로 권고하고 있다. 그 외 증상 발생 7일 이내이며 중증 코로나19로 이환할 위험인자를 가진 성인 경증 환자 및 입원 중인 중등도에서 위중증 환자에서 항체 형성이 되지 않았을 경우 Casirivimab/imdevimab 투여하는 것을 조건부로 권고하고 있다. 증상 발생 7일 이내에 중증 코로나19로 이환할 위험인자를 가진 12세 이상과 체중 40kg 이상인 소아 및 청소년 경증 환자에서 Casirivimab/imdevimab 투여하는 것을 전문가 합의 추천으로 권고하고 있다. Bamlanivimab 혹은 Bamlanivimab/etesevimab, Regdanvimab, Bebtelovimab은 적절한 윤리적 승인을 받은 무작위 임상 시험 이외의 투여는 권고하지 않는다(27).

.

6. 기타 고려사항

2022년 1월 24일 미국 식품의약국에서는 미국 내 오미크론 변이주가 99%이상 차지하고 있는 상황에서 이에 대한 Bamlanivimab/etesevimab, Casirivimab/imdevimab의 중화능이 감소한 점을 감안하여 이 두 가지 단클론항체치료제는 감수성 있는 변이주에 감염된 환자들에 한해 제한적으로 투여하는 것으로 긴급 승인 용도를 변경하였다(28).

2022년 2월 11일 미국 식품의약국에서는 전세계 우세종인 오미크론 변이종에 대해 중화능을 유지하는 것으로 확인된 Bebtelovimab을 중증으로 진행할 가능성이 높은 고위험군 경중등증 코로나19 환자(성인과 12세 이상 혹은 40kg 이상 소아 환자)와 미국 식품의약국에서 승인한 다른 약제를 투여할 수 없는 위중증 코로나19 환자 (성인과 12세 이상 혹은 40kg 이상 소아 환자)에서의 긴급 사용을 승인하였다(29).

2022년 4월 5일 미국 식품의약국에서 Sotrovimab은 미국 내 우세종인 오미크론의 하위 계통 변이인 BA.2 대해 중화능이 감소될 것으로 생각되어 긴급 사용 승인에 대한 효력을 중단하였다(30).

2022년 2월 21일 질병청에서 Regdanvimab은 체외 중화능 약리 시험 결과 현재 국내 우세종인 오미크론 변이종에 대한 중화능이 감소된 것으로 확인되어(17) 국내 신규 공급을 중단하기로 결정하였다(21).

전 세계적으로 오미크론 하위 계통 변이인 BA.1, BA.2 등이 유행하면서 기존의 단클론 항체치료제들의 중화능이 감소되고 있는 상황임을 감안하여 몇 몇 국가의 코로나19 치료 지침서에서는 중증으로 진행될 가능성이 높은 경중등도 코로나19 환자군에서 항바이러스제(Nirmatelvir/ritonavir, Remdesivir, Molnupiravir) 투여가 가능하다면 이를 우선적으로 권고하고 있다(23, 26).

다양하고 새로운 코로나19 변이 바이러스가 지속적으로 발생하고 있는 상황에서 각각의 단클론 항체 치료제가 새롭게 출현하는 변이 바이러스에 대해서도 효과가 있을지에 대해서 추가적인 임상 데이터 수집이 필요하며, 단클론 항체치료제는 특성상 코로나19 바이러스(SARS-CoV)에 상당히 특이적인 결합반응으로 작용하므로, 향후 단클론 항체치료제 선택에 있어 국내 변종 바이러스 유행 상황을 고려하여 신중하게 판단해야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. U.S. Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV™ (casirivimab with imdevimab). [Accessed 10 May 2021](Available at: https://www.fda.gov/media/145611/download).

2. U.S. Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. [Accessed 10 May 2021](Available at: https://www.fda.gov/media/145802/download.).

3. Wang C, Li W, Drabek D, Okba NMA, van Haperen R, Osterhaus A, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. Nat Commun. 2020;11(1):2251.

4. Yang Y, Du L. SARS-CoV-2 spike protein: a key target for eliciting persistent neutralizing antibodies. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):95.

5. Chen P, Datta G, Grace Li Y, Chien J, Price K, Chigutsa E, et al. First-in-Human Study of Bamlanivimab in a Randomized Trial of Hospitalized Patients With COVID-19. Clinical pharmacology and therapeutics. 2021;110(6):1467-77.

6. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(3):229-37.

7. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(7):632-44.

8. Dougan M, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, Hebert C, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of bamlanivimab and etesevimab together in high-risk ambulatory patients with COVID-19 and validation of the prognostic value of persistently high viral load. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2021.

9. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2021;385(15):1382-92.

10. Chew KW, Moser C, Daar ES, Wohl DA, Li JZ, Coombs R, et al. Bamlanivimab reduces nasopharyngeal SARS-CoV-2 RNA levels but not symptom duration in non-hospitalized adults with

COVID-19. medRxiv : the preprint server for health sciences. 2021.

11. Activ-Tico Ly-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(10):905-14.

12. Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, Sandkovsky U, et al. Responses to a Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients With COVID-19 According to Baseline Antibody and Antigen Levels : A Randomized Controlled Trial. Annals of internal medicine. 2022;175(2):234-43.

13. Eom JS, Ison M, Streinu-Cercel A, Săndulescu O, Preotescu L-L, Kim Y-S, et al. Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care: a phase 2/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Research Square; 2021.

14. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(3):238-51.

15. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;385(23):e81.

16. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. N Engl J Med. 2021;385(21):1941-50.

17. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, Zost SJ, Crowe JE, Purcell LA, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. Nature Medicine. 2022;28(3):490-5.

18. Yamasoba D, Kosugi Y, Kimura I, Fujita S, Uriu K, Ito J, et al. Sensitivity of novel SARS-CoV-2 Omicron subvariants, BA.2.11, BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 to therapeutic monoclonal antibodies. bioRxiv. 2022:2022.05.03.490409.

19. GlaxoSmithKline. Primary endpoint met in COMET-TAIL phase III trial evaluating intramuscular administration of sotrovimab for early treatment of COVID-19.[Accessed date 27 April 2022](Available at: https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/primary-endpoint-met-in-

comet-tail-phase-iii-trial-evaluating-intramuscular-administration-of-sotrovimab-for-early-treatment-of-covid-19).

20. Dougan M, Azizad M, Chen P, Feldman B, Frieman M, Igbinadolor A, et al. Bebtelovimab, alone or together with bamlanivimab and etesevimab, as a broadly neutralizing monoclonal antibody treatment for mild to moderate, ambulatory COVID-19. medRxiv : the preprint server for health sciences. 2022:2022.03.10.22272100.

21. 질병관리청. 질병관리청 코로나19 정례브리핑.[Accessed date 3 May 2022](Available at: https://www.korea.kr/news/policyBriefingView.do?newsId=156497146).

22. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 22 April 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 2022. Contract No.: WHO/2019-nCoV/therapeutics/2022.3.

23. National Institutes of Health. Anti-SARS-CoV-2 Antibody Products.[Accessed date 3 May 2022](Available at: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/summary-recommendations).

24. Bhimraj A MR, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America. 2022;Version 8.0.0. Available at: https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/([Accessed date 3 May 2022]).

25. National Health Service. Interim Clinical Commissioning Policy: Antivirals or neutralising monoclonal antibodies for non-hospitalised patients with COVID-19 (Version 5).[Accessed date 3 May 2022](Available at: https://www.england.nhs.uk/coronavirus/documents/c1603-interim-clinical-commissioning-policy-antivirals-or-neutralising-monoclonal-antibodies-for-non-hospitalised-patients-with-covid-19-version-5/).

26. National Health Service. Interim Clinical Commissioning Policy: Antivirals or neutralising monoclonal antibodies in the treatment of COVID-19 in hospitalised patients (Version 5).[Accessed

date 3 May 2022](Available at: https://www.england.nhs.uk/coronavirus/documents/c1560-interim-clinical-commissioning-policy-antivirals-or-neutralising-monoclonal-antibodies-in-the-treatment-of-covid-19-in-hospitalised-patients-version-5/).

27. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2022;[version 51](Available from: https://covid19evidence.net.au/).

28. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Limits Use of Certain Monoclonal Antibodies to Treat COVID-19 Due to the Omicron Variant.[Accessed date 3 May 2022](Available at: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-certain-monoclonal-antibodies-treat-covid-19-due-omicron).

29. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes New Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19 that Retains Activity Against Omicron Variant.[Accessed date 3 May 2022](Available at: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-new-monoclonal-antibody-treatment-covid-19-retains).

30. U.S. Food and Drug Administration. FDA updates Sotrovimab emergency use authorization.[Accessed date 3 May 2022](Available at: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization).