

렘데시비르(Remdesivir)

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 렘데시비르(Remdesivir)의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?

○ PICO 요소

Population: 코로나19 확진자

Intervention: 렘데시비르(Remdesivir)

Comparators: Standard of Care (SOC) or placebo

Outcomes:

[중증]

- (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

[경증 및 중등도]

- (1) 핵심적(critical): 입원, 사망
- (2) 중요한(important): 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간), 퇴원, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응

Study design: RCT

○ 권고문

1. 산소치료가 필요한 중증 코로나 19 환자에서 인공호흡기나 ECMO 치료까지 필요하지 않다면 렘데시비르(remdesivir)를 사용할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)

2. 코로나19 환자 가운데, 경증 및 입원이나 사망 등 중증 코로나19로 진행할 위험이 높은 사람에게 렘데시비르(remdesivir)를 사용할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)

임상적 고려사항	코로나19 환자에서 증상발현 후 7일 이내 사용을 권장하며, 경증 및 중등도 환자에게 투여하는 경우 3일간 투여를 권고하지만, 투여 중 환자 상태가 중증으로 진행되는 경우 중증 환자에 준하여 투여 기간을 연장할 수 있다.
----------	---

[권고문 개정 관련 정보]	
2022.04.	입원하지 않은 고위험 경증 및 중등도 환자에 대한 권고를 추가함
2021.12.	기존 2개 권고문 중, 조건부 권고에 해당하는 권고문과 권고등급은 유지하되, 근거수준은 '중등도'에서 '낮음'으로 낮추고, 권고보류했던 대상자(조건부 권고 외 대상자)에 대한 문장은 삭제함

○ 렘데시비르(remdesivir) 관련 기본 정보

렘데시비르(remdesivir, GS-5734)는 광범위 항바이러스 뉴클레오타이드(아데노신) 유사체 monophosphoramidate 전구약물로, 다양한 리보핵산(ribonucleic acid, RNA) 바이러스의 RNA 의존형 중합효소 억제제(RNA dependent RNA polymerase inhibitor)로서 작용한다(1). In vitro 실험에서 다양한 RNA 바이러스(Ebola virus, Marbug, MERS-CoV, SARS-CoV, 기타 coronavirus, respiratory syncytial virus, Nipah virus, Hendra virus)에 강력한 항바이러스 효과를 보이는 것으로 알려졌다(2).

COVID-19 임상시험으로 경증/중등도 및 중증의 COVID-19 시험대상자에서의 NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) ACTT-1 (Adaptive COVID-19 Treatment Trial) 임상시험(NCT04280705)이 2020년 2월 21일부터 시작되었고(3), 임상회복까지의 시간을 단축시킨다는 중간 결과가 발표되면서 5월 1일에 미국 식품의약품안전처(Food and Drug Administration, FDA)는 렘데시비르(상품명: veklury)를 코로나19 치료제로 긴급 사용 승인하였다. ACTT-1 시험결과가 정식 보고된 이후인 2020년 10월 22일에는 코로나 19 치료제로는 최초로 렘데시비르가 정식 승인되었다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2020년 11월 6일 최초 검색(581건) 이후, 9번의 검색 업데이트를 통해 2022년 2월까지 3,840건이 추가로 검색되었다. 중복문헌을 제외하고 4,420건에 대해 제목과 초록을 검토하여 선별 후 총 229건의 원문을 검토하였다. 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하여 문헌을 선별하였으며, 최종적으로 8편의 RCT 연구가 선택되었다(3-10). 시기별로는 초기 2편(3, 4), 2021년에 4편(5-8), 2022년 2월에 2편이 추가되었다(9, 10). 가장 규모가 큰 연구는 WHO Solidarity trial로 총 5,451명을 대상으

로 한다(6). 중증(severe) 환자를 대상으로 한 연구가 3편(5, 7, 10), 경증에서 중등도(moderate to severe) 대상 2편(4, 9), 입원환자 또는 경증에서 중증(mild to severe) 대상연구가 3편(3, 6, 8) 이었다.

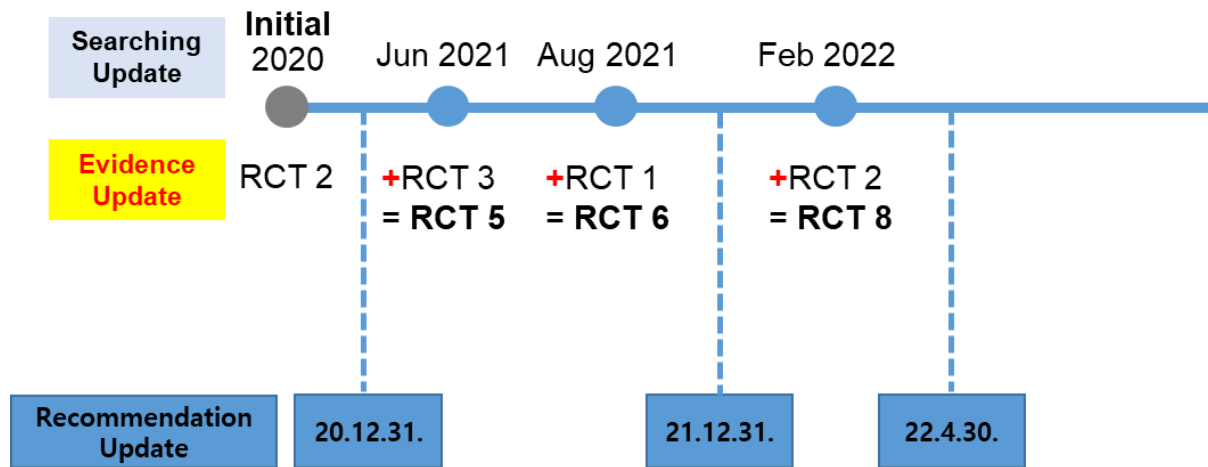


그림 1 근거 확인 업데이트 현황

Beigel 등(2020; ACTT-1)의 연구는 기계환기를 하거나, 산소치료가 필요하거나, 산소포화도가 94% 이하인 중증 환자와 그 외 경증, 중등도 코로나19 환자를 대상으로 렘데시비르 투여와 대조군(위약)을 비교하였다(3).

Spinner 등(2020)의 연구는 18세 이상 산소포화도 94% 초과인 중등도 코로나19 환자를 대상으로 렘데시비르 투여(5일 혹은 10일)와 대조군(표준치료)을 비교하였다(4).

Wang 등(2020)의 연구는 18세 이상 산소포화도 94% 이하인 중증 코로나19 환자를 대상으로 렘데시비르 투여와 대조군(위약)을 비교하였다(5).

WHO Solidarity trial(2021) 연구는 30개국 405개 병원에서 18세 이상 경증, 중등도, 중증 코로나19 환자를 대상으로 렘데시비르 투여와 대조군(표준치료)을 비교하였다(6).

Mahajan 등(2021)의 연구는 기계환기는 필요하지 않은 산소포화도 94% 이하의 중증 코로나19 환자를 대상으로 렘데시비르 투여와 대조군(표준치료)을 비교하였다(7).

Barratt-Due 등(2021)의 연구는 18세 이상 코로나19 일반병동 혹은 중환자실 입원환자를 대상으로 렘데시비르 투여와 대조군(표준치료)을 비교하였다(8).

Gottlieb 등(2022)의 연구는 중증 진행 가능성이 있는 위험요인(60세 이상이거나 비만이거나 기저질환 보유) 1가지 이상을 지닌 코로나19 외래환자를 대상으로 렘데시비르 투여와 대조군(위약)을 비교하였다(9).

Ader 등(2022)의 연구는 18세 이상 중증 코로나 입원환자를 대상으로 렘데시비르+ 표준치료 투여와 대조군(표준치료)을 비교하였다(10).

종합된 근거 합성 결과는 환자 중증도별로 결과를 구분하여 제시하였다.

경증 및 중등도 코로나19 환자에 대한 근거 문헌은 4편이었다. 입원 혹은 사망은 1편에서 보고하였으며 RR 0.14 (95% CI: 0.03, 0.59)로 중재군에서 통계적으로 유의하게 적게 발생하였다. 모든 원인 사망률 (30일 이내 또는 입원)(4편), 기계환기(2편)은 중재군 대비 대조군은 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (사망, RR 0.76, 95% CI: 0.41, 1.44; 기계환기, RR 0.41, 95% CI: 0.12, 1.39). 임상적 회복 건수는 2편에서 보고하였으며 RR 1.08 (95% CI: 1.02, 1.14)로 중재군에서 통계적으로 유의하게 많이 발생하였다. 중대한 이상반응은 3편에서 보고하였으며 RR 0.47 (95% CI: 0.29, 0.74)로 중재군은 대조군보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였다. 퇴원은 2편에서 보고하였으며 RR 1.08 (95% CI: 1.01, 1.16)로 중재군에서 통계적으로 유의하게 많이 발생하였다.

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Mild to Moderate COVID-19 patients

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SOC or Placebo	Risk with Remdesivir				
Hospitalization or Death (Critical)	53 per 1,000	7 per 1,000 (2 to 31)	RR 0.14 (0.03 to 0.59)	562 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
All-cause mortality (Critical)	17 per 1,000	13 per 1,000 (7 to 24)	RR 0.76 (0.41 to 1.44)	2576 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	
New need for mechanical ventilation or ECMO (Important)	152 per 1,000	63 per 1,000 (18 to 212)	RR 0.41 (0.12 to 1.39)	1350 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^c	
Clinical improvement (Important)	848 per 1,000	916 per 1,000 (865 to 967)	RR 1.08 (1.02 to 1.14)	689 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	
Serious adverse event (Important)	85 per 1,000	40 per 1,000 (25 to 63)	RR 0.47 (0.29 to 0.74)	1250 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	
Discharge (Important)	804 per 1,000	868 per 1,000 (812 to 933)	RR 1.08 (1.01 to 1.16)	689 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^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; MD: mean difference; RR: risk ratio

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SOC or Placebo	Risk with Remdesivir				

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. Downgrade for risk of bias concern(Randomization, Allocation concealment)

b. Only one study

c. Wide confidence interval

d. Downgrade for risk of bias concern(Allocation concealment, Blinding)

중증 코로나19 환자에 대한 근거 문헌은 6편이었다. 모든 원인 사망률(30일 이내 또는 입원)(6편), 기계환기(4편), 중대한 이상반응(4편), 퇴원(2편)은 중재군 대비 대조군은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 0.94, 95% CI: 0.82, 1.06; 기계환기, RR 0.69, 95% CI: 0.26, 1.84; SAE, RR 0.91, 95% CI: 0.72, 1.14; 퇴원, RR 0.98, 95% CI: 0.83, 1.16). 임상적 회복 건수는 2편에서 보고하였으며 RR 1.10 (95% CI: 1.01, 1.19)로 중재군에서 통계적으로 유의하게 많이 발생하였다.

■ **결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Severe to Critical COVID-19 patients**

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SOC or Placebo	Risk with Remdesivir				
All-cause mortality (Critical)	134 per 1,000	126 per 1,000 (111 to 143)	RR 0.94 (0.83 to 1.07)	6350 (6 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
New need for mechanical ventilation or ECMO (Critical)	88 per 1,000	61 per 1,000 (23 to 162)	RR 0.69 (0.26 to 1.84)	1109 (4 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
Clinical improvement (Important)	639 per 1,000	703 per 1,000 (646 to 761)	RR 1.10 (1.01 to 1.19)	1193 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SOC or Placebo	Risk with Remdesivir				
Serious adverse event (Important)	303 per 1,000	276 per 1,000 (218 to 345)	RR 0.91 (0.72 to 1.14)	2130 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b,c}	
Discharge (Important)	665 per 1,000	651 per 1,000 (552 to 771)	RR 0.98 (0.83 to 1.16)	356 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	

*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; MD: mean difference; 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. Downgrade for risk of bias concern(Blinding of participants and personnel)
- b. Wide confidence interval
- c. Downgrade for risk of bias concern(Allocation concealment, Blinding)

경증, 중등도 및 중증 환자에 대해서 WHO Solidarity trial(2021) 연구는 기계환기나 ECMO 필요 건수에 대하여 보고하였는데, RR 1.03 (95% CI: 0.40, 1.09)로 중재군은 대조군보다 많이 발생하였으나, 두 군 간 통계적 차이는 없었다.

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

경증 및 중등도 환자 대상 렘데시비르 치료의 핵심적인 결과지표인 ‘입원 혹은 사망’ 및 ‘사망’에 대한 근거 문헌은 각각 1편, 4편이었다. 권고 등급은 ‘입원 혹은 사망’ 지표에서 비뿔립위험 항목 중 무작위배정방법에 비뿔림이 있어 등급이 낮아졌고, 보고한 문헌이 1편이고 발생건수가 적어 비정밀성 항목에서 등급이 낮아졌으며 ‘사망’ 지표에서는 신뢰구간이 넓어 등급이 낮아져 각각 '낮음', '중등도'로 평가되었고, 이에 따라 종합 근거수준은 ‘낮음’으로 판정하였다.

중증 환자 대상 렘데시비르 치료의 핵심적인 결과지표인 ‘모든 원인 사망’ 및 ‘기계환기로의 진행’에 대한 근거 문헌은 각각 6편, 4편이었다. 권고 등급은 비뿔립위험 항목 중 참여자의 눈가림 영역의 문제로 등급이 낮아졌고, 신뢰구간이 넓어 비정밀성 항목에서 등급이 낮아져서 각각 '중등도', '낮음'으로 평가되었고, 종합 근거수준은 핵심적 결과지표 중 가장 낮은 근거수준인 ‘낮음’으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

RCT 연구에서 렘데시비르 투여군에서 회복까지의 기간을 단축시킨다는 보고와, 회복시간 단축이나 사망에 효과가 없었다는 보고가 있어서 결과가 일관되지 않았다. 지금까지의 근거를 바탕으로 판단할 때 모든 중증도의 환자에서 사망을 줄여줄 가능성은 낮겠으나, 일부 중증의 환자에서 임상 회복까지의 기간의 단축시킬 가능성이 있겠다.

중증 진행 위험이 높은 경증/중등증 COVID-19 비입원 환자를 대상으로 렘데시비르 효과를 평가한 PINETREE 임상시험결과가 2021년 12월 22일 처음 발표되었다(10). 이 연구에서는 증상 발현 후 7일 이내인 경증/중등증 환자에게 3일간 렘데시비르를 투여했을 경우, 비투여군과 비교하여 입원이나 사망 위험이 87%까지 감소하였다. 경증/중등증 대상으로 렘데시비르를 조기 투여한 연구가 비록 RCT 1편만 보고되었지만 렘데시비르는 오미크론 변이에 효과적이어서, 현 유행상황에서 다른 항바이러스제와 마찬가지로 중증 위험을 낮추는 목적으로 렘데시비르 사용을 권고할 수 있겠다.

모든 연구에서 항바이러스제에 의한 중증 부작용이나 이로 인한 약물 중단의 빈도는 대조군과 유의한 차이가 없었다.

3. 가치와 선호도

한국에서 코로나 19 환자를 대상으로 치료 약제 선택에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없다. 하지만, 국내 식품의약품안전처에서 렘데시비르를 품목 허가하였고, 중증 환자에 한해서 국가에서 렘데시

비르를 무상으로 공급하고 있고, 아직 렘데시비르 대체할 만한 항바이러스 약제가 없다는 점을 고려하면, 환자의 선호도는 높을 것으로 예상된다.

4. 자원(비용 포함)

중증 환자에 한해서 렘데시비르는 국가에서 무상으로 공급하고 있다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

5-1. 산소치료가 필요한 중증 코로나19 입원 환자에서 렘데시비르 사용과 관련하여 가이드라인별 다양한 권고등급과 근거수준을 제시하고 있다.

WHO 가이드라인에서는 코로나19 입원 환자에서 중증도에 관계없이 렘데시비르(remdesivir)를 사용하지 않도록 조건부로 권고하는 지침을 2020년 11월 20일 발표(conditional recommendation against the use of remdesivir, 근거수준: Low)했고, 최근 버전에서도 변경없이 유지하고 있다 (updated: 2022.01.14). 호주 가이드라인에서는 산소치료가 요구되지만 인공호흡기를 달지 않는 입원 환자에서 조건부로 권고(conditional recommendation)하였다 (v.51.0, updated: 2022.02.18), 미국 NIH에서는 적은 산소 보충치료가 필요한 환자에서 렘데시비르를 투약할 것을 권고 (BIIa)하고, 산소요구량이 증가하는 상황일 때는, 렘데시비르와 텍사메사손을 같이 투여할 것을 권고하였다 (BIII) (updated: 2022.02.01). 미국 IDSA 가이드라인에서는 중증의 입원 환자에서 다른 항바이러스 치료제 보다는 렘데시비르 사용을 제안하였고 (조건부 권고, 중등 근거; conditional recommendation, moderate certainty of evidence), 산소치료가 필요하지만 인공호흡기 또는 ECMO를 사용하지 않는 환자에서 렘데시비르를 10일보다는 5일 투여할 것을 권고하였다. (조건부 권고, 낮은 근거; conditional recommendation, low certainty of evidence). 입원환자이지만 산소 치료가 필요하지 않거나, 실내 공기로 산소포화도가 94%를 초과하는 경우에는 렘데시비르를 투여하지 않도록 제안하였다 (조건부 권고, 매우 낮은 근거; conditional recommendation, very low certainty of evidence) (updated: 2021.12.23)

5-2. 중증 진행 위험이 높은 경증/중등증 코로나 19 환자에서 렘데시비르 사용에 관련하여 여러 가이드라인에서 업데이트 중에 있다.

호주 가이드라인에서는 미접종자에서 경증/중등증이고, 증상 발현 후 7일 이내이며, 중증 진행 위험이 높을 경우 렘데시비르를 조건부로 권고(conditional recommendation)하였고, 면역저하자 면서 위와 같은 조건이라면 접종여부와 관련없이 렘데시비르를 사용할 것을 합의권고(consensus recommendation)하였다. (v.51.0, updated: 2022.02.18). NIH 가이드라인에서도 중증 진행 위험이 높은 환자에서 렘데시비르

투여를 권고하였고(BIIa) (updated: 2022.02.01), IDSA 가이드라인도 경증/중등증 환자에서 중증진행 위험이 높을 경우 사용을 권고하였다(조건부권고, 낮은 근거수준; conditional recommendation, low certainty of evidence) (updated: 2021.12.23).

6. 기타 고려사항

2021년 3월 렘데시비르의 임상적, 바이러스 치료 효과와 관련한 국내 데이터가 발표되었다(9). 후향적 코호트 연구디자인으로, 렘데시비르 국내 사용이 가능하게 된 2020년 7월 1일을 기점으로, 7월 한달 동안 렘데시비르를 투여 받은 환자군(n=48)과, 6월 한달 동안 표준 치료를 받은 비투여군(n=38)의 임상 경과를 비교하였다. 연구 결과, 렘데시비르 투여군에서 기계환기를 받는 비율이 비투여군과 비교해서 유의하게 적었고 (22.9% vs. 44.7%, $P = 0.032$), 기계환기 유지 일수도 1.97일로, 비투여군의 5.37일과 비교하여 3일 가량 더 짧게 소요되었다 (1.97일 vs. 5.37일; $P = 0.017$). 임상적 효과 외에도 렘데시비르 투여 시 SARS-CoV2 바이러스 값(Ct)의 기울기가 더 가파른 것으로 나타나서, SARS-CoV2 바이러스 검출이 의미 있게 감소하는 효과를 보여주었다.

기존에 발표된 렘데시비르 해외 자료를 살펴보면 COVID-19 증상 발현 후 약제 투여까지 10일을 경과하거나, 그 기간을 알 수 없었던 게 대부분이었다면, 이 연구의 국내 환자는 증상 발현 후 10일 이내에 렘데시비르를 투여 받았던 차이를 보였다. 따라서 산소 보조치료가 필요한 중증 환자에서 렘데시비르를 증상 발현 후 비교적 조기에 투여한다면, 환자의 바이러스 배출을 의미 있게 감소시키고, 기계환기 진행을 예방하는 데 도움이 될 것으로 기대된다. 다만, 국내 다기관 소규모 연구이고, RCT로 진행된 대규모 연구가 아니라서 본 메타분석에는 제외되었다.

6.1. 소아 및 청소년

2022년 3월 현재 소아·청소년 환자에서 코로나 19에 대한 렘데시비르의 효능 또는 안전성을 비교 분석한 임상 데이터 보고는 없다. 하지만 영국 NICE 가이드라인과 미국 NIH 가이드라인은 일부 소아청소년 코로나 19 환자에서 렘데시비르 투여를 권고하고 있다. 2022년 3월 현재 국내에서 18세 미만 소아청소년에게 렘데시비르 투여가 가능한 경우는 다음과 같다. (1) 보조적 산소치료가 필요한 중증 또는 폐렴이 동반된 체중 3.5 kg 이상인 경우 (인공호흡기, ECMO 치료를 받는 환자 제외): 5일 요법 권고, (2) 만 12세 이상이면서 체중 40 kg 이상이고, 증상 발생 후 7일 이내인 경증/중등증 코로나 19 소아청소년에서 중증으로 진행될 위험이 높은 기저질환을 가진 환자 (만성 폐질환, 선천성 심질환/심혈관계 질환, 신경발달질환 또는 뇌혈관계 질환, 당뇨, 비만(연령 및 성별에 따른 체질량지수의 95 백분위수 이상), 면역

억제 상태, 만성 신장애, 만성 간장애, 활동성 압, 겸상적혈구 질환): 3일 요법 권고

참고문헌

1. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, 3rd, Sims AC, Feng JY, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res.* 2019;169:104541.
2. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396).
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813–26.
4. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048–57.
5. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569–78.
6. Consortium WHOIST, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497–511.
7. Mahajan L, Singh AP, Gifty. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian J Anaesth.* 2021;65(Suppl 1):S41–S6.
8. Barratt-Due A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K, Kasine T, Lund-Johansen F, Hoel H, et al. Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19 : A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2021;174(9):1261–9.
9. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386(4):305–15.
10. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(2):209–21.