

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, Bebtelovimab
- 복합제: Amubarvimab/romlusevimab, Bamlanivimab/etesevimab, Casirivimab/imdevimab, Tixagevimab/cilgavimab, Bebtelovimab/bamlanivimab/etesevimab

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 경증등도 코로나19 환자에게 다른 항바이러스제 투여를 우선적으로 고려하되, 용이하지 않을 경우 대체제로서 단클론 항체 치료제를 투여할 수 있으며 이 경우 Bebtelovimab 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.

<p>2. 중증 내지 심각한 코로나19 환자에게 단클론 항체 치료제 투여는 임상 시험 목적 외로는 권고되지 않는다.</p> <p>(권고등급: E, 전문가 합의 권고)</p> <p>3. 오미크론 및 오미크론 하위 변이주 유행 상황에서 Bectelovimab 을 제외한 단클론항체 (Amubarvimab/romlusevimab, Bamlanivimab, Bamlanivimab/etesevimab, Casirivimab/imdevimab, Etesevimab, Regdanvimab, Sotrovimab) 치료는 권고하지 않는다. (권고등급: E, 전문가 합의 권고)</p> <p>4. 코로나 19 백신을 접종하였으나 적절한 면역능이 형성되지 않을 것으로 예상되는 중증 면역저하 환자나 코로나 19 백신에 의한 중증 이상 반응으로 완전 접종을 받지 못한 환자에서 노출 전 예방 목적으로 Tixagevimab/cilgavimab 투여를 고려한다. (권고등급: E, 전문가 합의 권고)</p>

[권고문 개정 관련 정보]	
2022.09	<p>[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 경증등도 코로나19 환자군에서 항바이러스제(Nirmatelvir/ritonavir, Remdesivir, Molnupiravir) 투여가 가능하다면 이를 우선적으로 권고하고 있는 상황을 감안하여 권고 순서를 정하였으며, bectelovimab 을 제외한 다른 단클론항체 치료는 권고하지 않았다.</p> <p>[2] 문헌 검색상 TACKLE trial (다기관 무작위배정 위약군/시험군 3상 임상 시험)에서 Tixagevimab/cilgavimab 복합제 투여가 코로나 19 백신 미접종자에서 코로나 19 증상 발생 일 이내의 입원 치료가 필요하지 않은 중등도 환자에서 투여하였을 경우 중증 코로나 19 혹은 사망으로의 진행을 통계적으로 유의하게 낮췄으나 현재 미국 식품의약국에서는 치료 목적이 아닌 노출 전 예방 요법으로 긴급 승인 허가를 받은 점, 호주 가이드라인에서만 조건부 혹은 전문가 합의하에 치료 목적 투여를 권고하고 있는 점을 감안하여 이번 개정안에서는 권고하지 않았다.</p> <p>[3] 코로나 19 노출 전 예방 요법으로서 단클론항체 치료제인</p>

	Tixagevimab/cilgavimab 권고를 새롭게 추가하였다.
2022.05.	<p>[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 경증등도 코로나19 환자군에서 항바이러스제(Nirmatrelvir/ritonavir, Remdesivir, Molnupiravir) 투여가 가능하다면 이를 우선적으로 권고한다.</p> <p>[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.</p> <p>[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.</p>
2021.12.	<p>[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.</p> <p>[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.</p>

미국 식품의약국 긴급 사용 허가 기준에 따른 중증 코로나19로 진행될 고위험군은 다음과 같으며(1, 2), 본 권고안 1항의 중증으로 진행될 가능성이 높은 경증등도 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 S1D까지 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 밤라니비맵 (Bamlanivimab, LY-CoV555 and LY3819253), 에테세비맵(Etesevimab, LY-CoV016 and LY3832479), 베브텔로비맵(Bebtelovimab, LY-CoV1404; LY3853113), 리제네론사의 카시리비맵(Casirivimab, REGN10933)과 임데미맵 (Imdevimab, REGN10987)의 복합 제형인 REGN-COV2, 미국 글락소스미스클라인사의 소트로비맵(Sotrovimab), 국내

셀트리온 사의 레그단비맵(Regdanvimab, CT-P59)이 개발되어 임상 시험이 진행되었다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

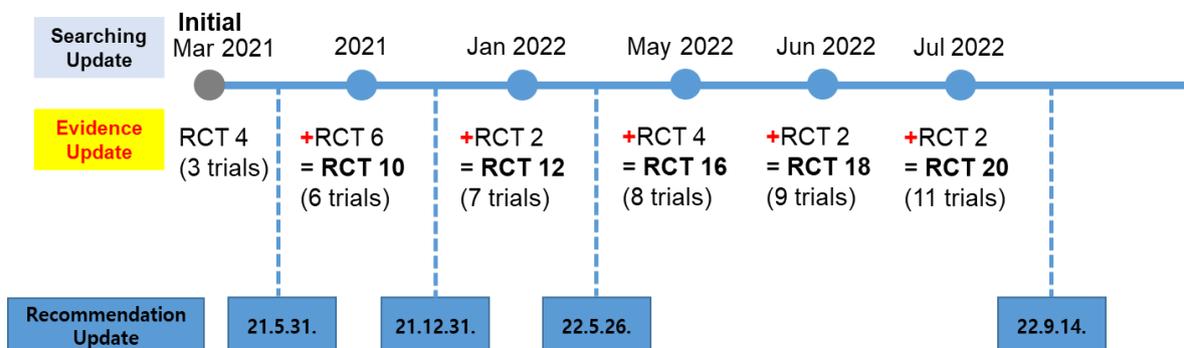


그림 1 근거 확인 업데이트 현황

문헌검색전략을 통해 2021년 3월 5일 최초 검색(372건) 이후, 매달 검색 업데이트를 통해 2022년 7월까지 411건이 추가로 검색되었다. 중복문헌을 제외하고 688건에 대해 제목과 초록을 검토하여 선별 후 총 159건의 원문을 검토하였다. 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하여 문헌을 선별하였으며, pre-print 상태의 논문 1편을 수기 검색하여 최종적으로 20편의 RCT 문헌(11편의 연구)이 선택되었다(5-24).

J2W-MC-PYAA 연구(Chen, 2021(1))는 Eli Lilly and Company사의 지원으로 bamlanivimab를 처음으로 인간에게 투여한 1상 임상연구이다. 이 연구는 중증 입원환자를 대상으로 bamlanivimab를 중재군으로 하고 위약과의 임상결과를 비교하였다(5).

BLAZE-1 연구(Gottlieb, 2021; Chen 2021(2); Dougan 2021(1); Dougan 2021(2); Chen, 2022)는 Eli Lilly and Company사가 외래 또는 경증 환자를 대상으로 한 2상(6, 7) 및 3상 연구(5, 8, 10)이다. 중재군은 bamlanivimab 단독과 bamlanivimab + etesevimab 병합이 있고, 대조군은 위약이다.

ACTIV 연구(Chew, 2021; ACTIV-3/TICO Study Group, 2021; Lundgren, 2022; ACTIV-3/TICO Study Group, 2022)는 미국 국립보건원(NIH)에서 코로나19 치료제 개발의 우선순위를 평가하기 위해서 진행하는 임상시험 시리즈이다(11-14). Bamlanivimab을 중재군으로 위약과 비교한 ACTIV-2 및 ACTIV-3 임상시험 결과가 보고되었다(11-13). 대상자는 ACTIV-2의 경우 중증도가 moderate 이상인 외래 환자들(11), ACTIV-3은 입원 환자들이다(12, 13). Sotrovimab과 Amubarvimab + Romlusevimab 복합제를 각각 위약과 비교한 ACTIV-3 임상시험도 보고되었는데 연구 대상자는 입원환자들이었다(14).

COMET-ICE 연구(Gupta, 2021; Gupta, 2022)는 Vir Biotechnology사와 GlaxoSmithKline사의 지원으로 외래 환자를 대상으로 sotrovimab을 위약과 비교한 3상 연구이다(15, 16).

미국 Regeneron사는 미국의 외래 환자를 대상으로 casirivimab+imdevimab 복합제를 위약과 비교한 3상 임상시험 결과를 보고하였다(Weinreich, 2021(1); Weinreich, 2021(2))(17, 18).

RECOVERY 연구(Recovery Collaborative Group, 2022)는 영국의 국립연구소 및 연구혁신기구(UK Research and Innovation)의 지원을 받아 입원환자에서 casirivimab+imdevimab 복합제를 위약과 비교한 연구이다(19).

셀트리온사는 regdanvimab(CT-P59)을 위약과 비교한 2상 및 3상 연구 결과를 보고했으며 연구 대상자는 경증-중증으로 보고했으나, 외래 및 경증 환자로 분류하여 분석하였다(Streinu-Cercel, 2022; Eom 2021)(20, 21).

Dong 등은 중국 정부의 후원을 받은 2상 및 3상 연구에서 입원환자를 대상으로 Etesevimab 단일제의 효과를 위약과 비교하였다(22).

TACKLE 연구는 Astrazeneca의 지원으로 외래환자에서 tixagevimab + cilgavimab 복합제를 위약과 비교한 3상 연구이다(Montgomery, 2022) (23).

BLAZE-4 연구 중 무작위 대조군으로 이루어진 2상 시험 (Dougan, 2022)은 중증 코로나로 진행될 가능성이 낮은 환자군을 대상으로 하였고, bamlanivimab 700mg+etesevimab 1400mg+bebtelovimab 175mg 을 투여했던 127명, bebtelovimab 175mg 만을 투여한 125명, 위약군 128명을 대상으로 시행하였다. 본 시험은 오미크론 유행 전에 수행되었으며, 주로 델타(49.8%) 와 알파(28.6%) 변이에 감염된 환자들을 대상으로 시행되었다. 1차 목표는 7일째 지속적으로 높은 바이러스 검출률을 보이는 환자수의 분포였으며, 위약군의 21% (26/128), bamlanivimab 700mg+etesevimab 1400mg+bebtelovimab 175mg 투여군의 13%(16/127), bebtelovimab 175mg 단독군의 14% (17/1126)에서 여전히 높은 바이러스 검출률을 보였으나 위약군과 비교하여 bamlanivimab 700mg, etesevimab 1400mg, bebtelovimab 175mg 투여군에서 38%, bebtelovimab 단독 투여군에서 34% 감소한 소견을 보였다. 생체 외 실험 상으로는 오미크론 및 다양한 오미크론 하위 변이들(BA.1, BA.1.1, BA.2 하위 변이)에서도 면역능이 유지되는 소견을 보였다 (24).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

1) Amubarvimab + romlusevimab 복합제

Amubarvimab + romlusevimab 복합제에 대한 근거 문헌은 1편이었으며, 연구 대상자는 입원 환자였다. 보고된 결과지표인 사망, 퇴원, 임상적 회복, 기계적 환기로의 진행 모두 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

2) Bamlanivimab 단일제

Bamlanivimab 단일제에 대한 근거 문헌은 5편이었으며, 연구에 포함된 환자의 특성을 외래와 입원환자로 구분하여 근거를 합성하였다. 외래 환자를 대상으로 한 근거 문헌은 3편이었으며, 사망, 임상적 회복, 임상적 회복까지의 시간, 중대한 이상반응은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 반면, 입원은 중재군에서 대조군보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였다(RR 0.38, 95% CI 0.19-0.75). 입원 환자를 대상으로 한 근거 문헌은 2편이었으며, 사망, 임상적 회복, 입원 기간, 중대한 이상반응의 모든 지표에서 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

3) Bamlanivimab + etesevimab 복합제

Bamlanivimab + etesevimab 복합제에 대한 근거 문헌은 4편이었으며, 연구 대상자는 모두 외래 환자였다. 보고된 결과지표 중 임상적 회복, 중환자실 치료, 기계적 환기로의 진행, 중대한 이상반응은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 반면, 사망 및 입원은 중재군에서 대조군보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였고(RR 0.11, 95% CI 0.02-0.82; RR 0.15, 95% CI 0.06-0.39), 임상적 회복까지의 시간도 중재군에서 대조군보다 통계적으로 유의하게 짧았다(Mean difference -2.00, CI -3.80~-0.20).

4) Casirivimab + imdevimab 복합제

Casirivimab + imdevimab 복합제에 대한 근거 문헌은 2편이었으며, 연구 대상자는 외래 환자와 입원 환자 각각 1편씩 보고되었다. 외래 환자 대상으로 보고된 결과지표 중 사망, 중환자실 치료, 기계적 환기로의 진행은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 반면, 입원 및 중대한 이상반응은 중재군에서 대조군보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였고(RR 0.30, 95% CI 0.20-0.45; RR 0.34, 95% CI 0.24-0.48), 임상적 회복까지의 시간도 중재군에서 대조군보다 통계적으로 유의하게 짧았다(-4.00, CI -5.26~-2.74). 입원 환자 대상으로 보고된 결과지표인 사망, 퇴원, 입원 기간, 기계적 환기로의 진행, 중대한 이상반응 모두 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

5) Etesevimab 단일제

Etesevimab 단일제에 대한 근거 문헌은 1편이었으며, 연구 대상자는 입원 환자였다. 보고된 결과지표인 사망, 퇴원, 입원 기간 모두 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

6) Regdanvimab 단일제

Regdanvimab 단일제에 대한 근거 문헌은 1편이었으며, 연구 대상자는 외래 환자였다. 보고된 결과지표인 사망, 임상적 회복, 입원, 중환자실 치료, 기계적 환기로의 진행, 중대한 이상반응 모두 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

7) Sotrovimab 단일제

Sotrovimab 단일제에 대한 근거 문헌은 2편이었으며, 연구 대상자는 외래 환자와 입원 환자 각각 1편씩 보고되었다. 외래 환자 대상으로 보고된 결과지표 중 사망, 기계적 환기로의 진행은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 반면, 입원 및 중환자실 치료, 중대한 이상반응은 중재군에서 대조군보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였다(RR 0.20, 95% CI 0.08-0.48; RR 0.05, 95% CI 0.00-0.81; RR 0.34, 95% CI 0.18-0.68). 입원 환자 대상으로 보고된 결과지표인 사망, 퇴원, 임상적 회복, 기계적 환기로의 진행 모두 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

8) Tixagevimab + cilgavimab 복합제

Tixagevimab + cilgavimab 복합제에 대한 근거 문헌은 1편이었으며, 연구 대상자는 외래 환자였다. 보고된 결과지표 중 사망은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 반면, 입원, 중환자실 치료 및 중대한 이상반응은 중재군에서 대조군보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였다(RR 0.43, 95% CI 0.25-0.75; RR 0.28, 95% CI 0.08-0.99; RR 0.61, 95% CI 0.40-0.92).

9) Bebtelovimab

Bebtelovimab에 대한 근거 문헌은 1편이었으며, 연구 대상자는 외래 환자였다. 보고된 결과지표 중 입원 및 사망, 코로나19 관련 사망, 중대한 이상반응은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 반면, 임상적 호전에 걸린 시간은 중재군에서 대조군보다 통계적으로 유의하게 감소하였다(MD -2, 95% CI -3.41~-0.59)

10) Bebtelovimab + bamlanivimab + etesevimab

Bebtelovimab에 대한 근거 문헌은 1편이었으며, 연구 대상자는 외래 환자였다. 보고된 결과지표 중 입원 및 사망, 코로나19 관련 사망, 임상적 호전에 걸린 시간, 중대한 이상반응은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유

의한 차이가 없었다.

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Amubarvimab + Romlusevimab

Outcomes (Importance)	Outpatient Inpatient	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
		Risk with placebo	Risk with mAb			
Mortality at 28 days (Critical)	Inpatient	73 per 1,000	85 per 1,000 (42 to 174)	RR 1.17 (0.57 to 2.38)	354 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a,b,c}
Mechanical ventilation (Critical)	Inpatient	17 per 1,000	23 per 1,000 (5 to 100)	RR 1.35 (0.31 to 5.94)	354 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a,b,c}
Discharge (Important)	Inpatient	798 per 1,000	838 per 1,000 (766 to 925)	RR 1.05 (0.96 to 1.16)	354 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Clinical recovery (Important)	Inpatient	848 per 1,000	882 per 1,000 (814 to 959)	RR 1.04 (0.96 to 1.13)	354 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ 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

a. low event numbers

b. wide confidential interval

c. 95% 신뢰구간이 무효구간(0.75-1.25)과 겹침

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Bamlanivimab

Outcomes (Importance)	Outpatient Inpatient	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
		Risk with SOC	Risk with mAb			
Mortality at 28 days (Critical)	Outpatient	not pooled	not pooled	not pooled	769 (2 studies)	⊕⊕○○ Low ^a
	Inpatient	70 per 1,000	76 per 1,000 (36 to 166)	RR 1.09 (0.51 to 2.37)	338 (2 studies)	⊕⊕○○ Low ^{b, c, d}
Mechanical ventilation (Critical)	Inpatient	33 per 1,000	50 per 1,000 (17 to 149)	RR 1.49 (0.50 to 4.46)	311 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{b, c, d}
Clinical recovery (Important)	Outpatient	744 per 1,000	804 per 1,000 (714 to 900)	RR 1.08 (0.96 to 1.21)	391 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ High
	Inpatient	901 per 1,000	883 per 1,000 (820 to 955)	RR 0.98 (0.91 to 1.06)	314 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b
Hospitalization or hospital visit (Important)	Outpatient	57 per 1,000	22 per 1,000 (11 to 43)	RR 0.38 (0.19 to 0.75)	1234 (3 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b
Time to clinical recovery (Important)	Outpatient	The mean time to clinical recovery - Outpatient with COVID-19 was 0	MD 3.17 higher (0.24 higher to 6.1 higher)	-	317 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{b, c}
Duration of hospitalization	Inpatient	The mean duration of hospitalization - Inpatient with COVID-19 was 0	MD 1.43 higher (0.96 lower to 3.82 higher)	-	24 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{b, c, d}
Serious Adverse Events (Important)	Outpatient	20 per 1,000	12 per 1,000 (5 to 32)	RR 0.63 (0.24 to 1.65)	1234 (3 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{b, d}
	Inpatient	76 per 1,000	53 per 1,000 (23 to 122)	RR 0.69 (0.30 to 1.60)	338 (2 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{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; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

a. no event

b. low event numbers or small sample size

c. wide confidential interval

d. 95% 신뢰구간이 무효구간(0.75-1.25)과 겹침

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Bamlanivimab + Etesevimab

Outcomes	Outpatient Inpatient	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
		Risk with placebo	Risk with Bamlanivimab + Etesevimab			
Mortality at 28 days (Critical)	Outpatient	6 per 1,000	1 per 1,000 (0 to 7)	RR 0.13 (0.01 to 1.09)	1804 (2 studies)	⊕⊕○○ Low ^{a, c}
Mechanical ventilation (Critical)	Outpatient	4 per 1,000	1 per 1,000 (0 to 16)	RR 0.17 (0.01 to 4.12)	769 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a, b, c}
Clinical recovery (Important)	Outpatient	744 per 1,000	811 per 1,000 (707 to 938)	RR 1.09 (0.95 to 1.26)	225 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a, c}
Hospitalization or hospital visit (Important)	Outpatient	56 per 1,000	8 per 1,000 (3 to 22)	RR 0.15 (0.06 to 0.39)	1037 (2 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Admission to ICU (Important)	Outpatient	16 per 1,000	2 per 1,000 (0 to 17)	RR 0.13 (0.01 to 1.12)	769 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a, c}
Serious adverse events (Important)	Outpatient	7 per 1,000	8 per 1,000 (4 to 20)	RR 1.23 (0.53 to 2.86)	3129 (4 studies)	⊕⊕○○ Low ^{a, b, c}

*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

a. low event numbers

b. wide confidential interval

c. 95% 신뢰구간이 무효구간(0.75-1.25)과 겹침

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Casirivimab + Imdevimab

Outcomes (Importance)	Outpatient Inpatient	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participant s (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
		Risk with SOC	Risk with mAb			
Mortality at 28 days (Critical)	Outpatient	2 per 1,000	1 per 1,000 (0 to 6)	RR 0.43 (0.07 to 2.56)	3432 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a, b, c}
	Inpatient	208 per 1,000	196 per 1,000 (181 to 210)	RR 0.94 (0.87 to 1.01)	9785 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ High
Mechanical ventilation (Critical)	Outpatient	4 per 1,000	1 per 1,000 (0 to 5)	RR 0.21 (0.04 to 1.06)	3432 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a, c}
	Inpatient	99 per 1,000	100 per 1,000 (89 to 112)	RR 1.01 (0.90 to 1.14)	9785 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ High
Hospitalization or hospital visit (Important)	Outpatient	44 per 1,000	13 per 1,000 (9 to 20)	RR 0.30 (0.20 to 0.45)	4057 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ High
Discharge	Inpatient	691 per 1,000	698 per 1,000 (685 to 719)	RR 1.01 (0.99 to 1.04)	9785 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ High
Admission to ICU	Outpatient	5 per 1,000	3 per 1,000 (1 to 8)	RR 0.56 (0.21 to 1.55)	4057 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c
Serious Adverse Events (Important)	Outpatient	40 per 1,000	14 per 1,000 (10 to 19)	RR 0.34 (0.24 to 0.48)	5531 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ High
	Inpatient	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 15.33 (0.88 to 268.37)	9785 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{b, c}

*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

a. low event numbers

b. wide confidential interval

c. 95% 신뢰구간이 무효구간(0.75-1.25)과 겹침

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Etesevimab

Outcomes (Importance)	Outpatient Inpatient	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
		Risk with SOC	Risk with mAb			
Mortality at 28 days (Critical)	Inpatient	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 2.97 (0.12 to 72.03)	197 (1 study)	⊕⊕○○ Very low a, b, c, d
Discharge (Important)	Inpatient	10 per 1,000	40 per 1,000 (5 to 355)	RR 3.96 (0.45 to 34.80)	197 (1 study)	⊕⊕○○ Very low a, b, c, d
Duration of hospitalization (Important)	Inpatient	The mean duration of hospitalization - Inpatient with COVID-19 was 0	MD 1 lower (2.05 lower to 0.05 higher)	-	197 (1 study)	⊕⊕○○ Very low a, 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; 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

a. unclear risk of bias in randomization

b. low event numbers

c. wide confidential interval

d. 95% 신뢰구간이 무효구간(0.75-1.25)과 겹침

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Regdanvimab

Outcomes	Outpatient Inpatient	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
		Risk with placebo	Risk with Bamlanivimab + Etesevimab			
Mortality at 28 days (Critical)	Outpatient	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	not estimable	307 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^a
Mechanical ventilation (Critical)	Outpatient	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 1.54 (0.06 to 37.58)	307 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a,b,c,d}
Clinical recovery (Important)	Outpatient	952 per 1,000	914 per 1,000 (866 to 971)	RR 0.96 (0.91 to 1.02)	307 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b
Hospitalization or hospital visit (Important)	Outpatient	87 per 1,000	44 per 1,000 (18 to 108)	RR 0.51 (0.21 to 1.25)	307 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{b,d}
Admission to ICU (Important)	Outpatient	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	not estimable	307 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Serious adverse events (Important)	Outpatient	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	not estimable	325 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}

*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

a. no event, small sample size

b. low event numbers

c. wide confidential interval

d. 95% 신뢰구간이 무효구간(0.75-1.25)과 겹침

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Sotrovimab

Outcomes (Importance)	Outpatient Inpatient	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
		Risk with SOC	Risk with mAb			
Mortality at 28 days (Critical)	Outpatient	4 per 1,000	1 per 1,000 (0 to 16)	RR 0.20 (0.01 to 4.16)	1057 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a, b, c}
	Inpatient	73 per 1,000	77 per 1,000 (37 to 159)	RR 1.05 (0.51 to 2.18)	360 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a, b, c}
Mechanical ventilation (Critical)	Outpatient	11 per 1,000	1 per 1,000 (0 to 15)	RR 0.08 (0.00 to 1.36)	1057 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a, b, c}
	Inpatient	17 per 1,000	11 per 1,000 (2 to 65)	RR 0.65 (0.11 to 3.86)	360 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a, b, c}
Hospitalization or hospital visit (Important)	Outpatient	57 per 1,000	11 per 1,000 (5 to 27)	RR 0.20 (0.08 to 0.48)	1057 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Clinical recovery (Important)	Inpatient	848 per 1,000	882 per 1,000 (806 to 959)	RR 1.04 (0.95 to 1.13)	360 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ High
Discharge (Important)	Inpatient	798 per 1,000	790 per 1,000 (710 to 878)	RR 0.99 (0.89 to 1.10)	360 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate
Admission to ICU (Important)	Outpatient	19 per 1,000	1 per 1,000 (0 to 15)	RR 0.05 (0.00 to 0.81)	1057 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Serious Adverse Events (Important)	Outpatient	60 per 1,000	21 per 1,000 (11 to 41)	RR 0.34 (0.18 to 0.68)	1057 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a

*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

a. low event numbers

b. wide confidential interval

c. 95% 신뢰구간이 무효구간(0.75-1.25)과 겹침

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Tixagevimab + Cilgavimab

Outcomes	Outpatient Inpatient	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
		Risk with placebo	Risk with Bamlanivimab + Etesevimab			
Mortality at 28 days (Critical)	Outpatient	13 per 1,000	13 per 1,000 (4 to 41)	RR 1.00 (0.32 to 3.07)	903 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a, b, c}
Hospitalization or hospital visit (Important)	Outpatient	95 per 1,000	41 per 1,000 (24 to 71)	RR 0.43 (0.25 to 0.75)	834 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Admission to ICU (Important)	Outpatient	26 per 1,000	7 per 1,000 (2 to 26)	RR 0.28 (0.08 to 0.99)	834 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Serious adverse events (Important)	Outpatient	120 per 1,000	73 per 1,000 (48 to 110)	RR 0.61 (0.40 to 0.92)	903 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a

*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

a. low event numbers

b. wide confidential interval

c. 95% 신뢰구간이 무효구간(0.75-1.25)과 겹침

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Bebtelovimab

Outcomes	Outpatient Inpatient	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
		Risk with placebo	Risk with Bamlanivimab + Etesevimab			
COVID-19 Hospitalization and All Cause Mortality Through Day 29	Outpatient	16 per 1,000	16 per 1,000 (2 to 112)	RR 1.02 (0.15 to 7.16)	253 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
COVID-19 related death	Outpatient	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	not estimable	253 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,c}
Time to clinical recovery	Outpatient	The mean time to clinical recovery was 0	MD 2 lower (3.41 lower to 0.59 lower)	-	251 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a
Serious adverse events	Outpatient	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	not estimable	253 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,c}

*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

a. small sample size and only one study

b. wide confidential interval

c. no event

■ **결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table):** Bebtelovimab + Bamlanivimab + Etesevimab

Outcomes	Outpatient Inpatient	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
		Risk with placebo	Risk with Bamlanivimab + Etesevimab			
COVID-19 Hospitalization and All Cause Mortality Through Day 29	Outpatient	16 per 1,000	24 per 1,000 (4 to 139)	RR 1.51 (0.26 to 8.90)	255 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
COVID-19 related death	Outpatient	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	not estimable	255 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a,c}
Time to clinical recovery	Outpatient	The mean time to clinical recovery was 0	MD 1 lower (2.41 lower to 0.41 higher)	-	252 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^a
Serious adverse events	Outpatient	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 3.02 (0.12 to 73.53)	255 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}

*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

a. small sample size and only one study

b. wide confidential interval

c. no event

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

단일항체치료제의 근거수준은 성분별, 환자상태(외래, 입원) 별 구분하여 제시하였으며, 핵심적 결과지표의 판정결과에 기반하여 종합 근거수준을 판정하였다.

성분명	구분	핵심적 결과지표의 근거수준	사유	종합 근거 수준
Amubarvimab + Romlusevimab	입원	모든 원인 사망: 낮음 기계환기로의 진행: 낮음	비정밀성	낮음
Bamlanivimab	외래, 입원	모든 원인 사망: 낮음	비정밀성	낮음
Bamlanivimab + Etesevimab	외래	모든 원인 사망: 낮음 기계환기로의 진행: 낮음	비정밀성	낮음
Casirivimab + Imdevimab	외래	모든 원인 사망: 낮음 기계환기로의 진행: 낮음	비정밀성	낮음
	입원	높음	N/A	높음
Etesevimab	입원	모든 원인 사망: 매우 낮음	비돌림위험 비정밀성	낮음
Regdanvimab	외래	모든 원인 사망: 낮음 기계환기로의 진행: 낮음	비정밀성	낮음
Sotrovimab	외래, 입원	모든 원인 사망: 낮음 기계환기로의 진행: 낮음	비정밀성	낮음
Tixagevimab + Cilgavimab	외래	모든 원인 사망: 낮음	비정밀성	낮음
Bebtelovimab	외래	모든 원인 사망: 낮음	비정밀성	낮음
Bebtelovimab + bamlanivimab +etesevimab	외래	모든 원인 사망: 낮음	비정밀성	낮음

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 중단 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(25).

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(26).

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 에피네프린

으로 치료를 받아야 하는 아나필락시스 반응을 보였고, 이 중 4,000 mg를 투여받았던 4명은 2등급 이상의 주입 관련 반응을 보였으며, 이 중 두 케이스에서 약물 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(27).

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 경증증도의 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(24).

Tixagevimab/cilgavimab 에 대한 임상 시험에서 한 개 이상의 이상 반응이 Tixagevimab/cilgavimab 군에서 35.3% (1221/3461), 위약군에서 34.2% (593/1736) 발생하였으나 대부분 경증증도의 소견을 보였다. 이 중 가장 흔한 것은 투약 부위 반응이었으며, Tixagevimab/cilgavimab 군에서 2.4%(82/3461), 위약군에서 2.1%(36/1736) 소견을 보였고, 중증 이상 반응은 각각 3.7% 로 두 군 간에 차이가 없었다.

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(25), 2022년 2월 18일부터 렉키로나의 국내 신규 공

급을 중단하였으며, 기존에 재고로 보유중인 치료제는 델타변이 바이러스로 확인된 경우에만 2월 28일까지 투여할 것임에 대해 2022년 2월 24일 질병관리청 코로나19 정례브리핑에서 발표하였다(28). 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), Tixagevimab/cilgavimab 은 1400 달러 (원화 약 183만원) 으로 알려져 있으나 Bebtelovimab 에 대한 정확한 가격은 알려져 있지 않다. 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(29).

미국 국립보건원 가이드라인에서는 입원을 요하지 않으나 미국 식품의약국 긴급 사용 승인의 기준에 해당하는 중증 질환으로 진행될 위험성이 높은 경증등도 코로나19 환자에서 다른 항바이러스제 (Nirmatrelvir/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(30).

미국 감염학회 가이드라인에서는 입원을 요하지 않으나 중증 질환으로 진행될 위험성이 높은 경증등도의 코로나19 환자에서 유행 중인 우세 변이종에 약제 감수성이 있는 경우에 증상 발생 7일 이내에 단클론항체 치료제를 투여하는 것을 조건부로 권고하고 있다. Bebtelovimab 은 오미크론 하위변종인 BA.2 에 대해 생체 외 실험상 면역능이 유지되는 소견을 보였으나 이전의 단클론항체 치료제들과 달리 임상 안전성 및 효능 데이터 관련 고위험군 환자들에서 비교 데이터가 없으므로 대체 치료로서의 대상이 아닌 환자들에서의 투여

만이 권고가 된다.

영국 가이드라인에서는 입원을 요하지 않으나 중증 질환으로 진행될 위험성이 높은 경증등도의 코로나19 환자에서 sotrovimab 투여를 권고하고 있으며(31), 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 임상 시험에 참여하는 것을 고려해볼 수 있다고 제안하고 있다. 원내에서 발생한 COVID-19 환자의 경우 3번째 추천 약제로서 Sotrovimab 투여를 권고하고 있다 (첫번째 추천 약제 : Nirmatrelvir/ritonavir, 두번째 추천 약제 : 렘데시비르)(32).

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(백신 완전 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(33). 코로나 19 백신을 미접종한 성인들 중 코로나 19 증상 발생 5일 이내로 현재 산소 치료가 필요하지 않으나 추후 중증으로 진행될 가능성이 높은 위험인자 1개 이상을 가진 경우 Tixagevimab/cilgavimab 투여를 조건부로 권고하고 있으며, 위험인자를 가진 백신 미접종자 외에도 현재 산소 치료를 하고 있지 않으나 고령이나 다양한 위험 인자를 가지고 있는 면역저하 환자들에서 코로나 19 증상 발생 5일 이내로 Tixagevimab/cilgavimab 투여하는 것을 전문가 합의로 권고하고 있다. 또한 ACTIV-3-TICO 연구 결과를 바탕으로(34) 코로나 19 백신을 미접종한 성인들 중 코로나19 증상 발생 12일 이내로

현재 산소 치료가 필요하나 기계 환기 치료를 하고 있지 않은 환자에서 Tixagevimab/cilgavimab 투여를 조건부로 권고하고 있으며, 위험인자를 가진 백신 미접종자 외에도 현재 산소 치료를 하고 있는 고령이나 다양한 위험 인자를 가지고 있는 면역저하 환자들에서 코로나 19 증상 발생 12일 이내로 Tixagevimab/cilgavimab 투여하는 것을 전문가 합의로 권고하고 있다. 기계 환기 치료 중인 코로나 19 성인에서는 적절한 윤리적 승인을 받은 무작위 임상 시험 이외의 투여는 권고하지 않는다(35).

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(36).

2022년 2월 11일 미국 식품의약국에서는 전세계 우세종인 오미크론 변이종에 대해 중화능을 유지하는 것으로 확인된 Bebtelovimab을 중증으로 진행할 가능성이 높은 고위험군 경증등증 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(37).

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(38).

2021년 12월 미국 식품의약국에서 코로나19 노출 전 예방 요법으로 tixagevimab 150mg/cilgavimab 150mg (evusheld) 을 긴급 사용 승인을 하였으나 오미크론 하위 변이인 BA.1과 BA.1.1 에 대해 생체 외 실험상 면역능이 감소하는 것이 확인되자 2022년 2월 24일 용량을 tixagevimab 300mg/cilgavimab 300mg 로 증량하였다(39). Tixagevimab/cilgavimab 은 현재 코로나19 치료 목적에 대해서는 긴급 사용 승인이 되어 있지 않다.

2022년 2월 21일 질병청에서 Regdanvimab은 체외 중화능 약리 시험 결과 현재 국내 우세종인 오미크론 변이종에 대한 중화능이 감소된 것으로 확인되어(25) 국내 신규 공급을 중단하기로 결정하였다(28).

2022년 2월 미국 식품의약국은 Bebtelovimab 의 임상 연구가 코로나 19에 이환시에 중증으로 진행될 위험도가 높은 환자들에서 오픈 라벨로 연구가 진행되어 입원 및 사망률에 대한 과학적인 데이터가 충분하지

않으나 3상에서 중증으로 진행될 고위험군 환자들에서 입원 또는 사망률 감소를 보여줬던 다른 단클론항체 치료제들과 유사한 작용 기전을 가지고 있어 다른 치료 약제가 용이치 않을 경우에 bebtelovimab을 본 환자들에서 대체 약제로 투여할 수 있도록 긴급 사용 허가를 승인하였다.

전 세계적으로 오미크론 하위 계통 변이인 BA.1, BA.2 등이 유행하면서 기존의 단클론 항체치료제들의 중화능이 감소되고 있는 상황임을 감안하여 몇몇 국가의 코로나19 치료 지침서에서는 중증으로 진행될 가능성이 높은 경증등도 코로나19 환자군에서 항바이러스제(Nirmatelvir/ritonavir, Remdesivir, Molnupiravir) 투여가 가능하다면 이를 우선적으로 권고하고 있다(30, 32).

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. 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.
7. 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.
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. Chen P, Behre G, Hebert C, Kumar P, Farmer Macpherson L, Graham-Clarke PL, et al. Bamlanivimab and Etesevimab Improve Symptoms and Associated Outcomes in Ambulatory Patients at Increased Risk for Severe Coronavirus Disease 2019: Results From the Placebo-Controlled Double-Blind Phase 3 BLAZE-1 Trial. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(5):ofac172.
11. 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.
12. Group A-TL-CS, 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.
13. 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.

14. ACTIV-3/TICO), Group S. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(5):622-35.
15. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D, et al. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(13):1236-46.
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. 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.
18. 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.
19. Group RC. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10325):665-76.
20. Streinu-Cercel A, Săndulescu O, Preotescu LL, Kim JY, Kim YS, Cheon S, et al. Efficacy and Safety of Regdanvimab (CT-P59): A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Outpatients With Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(4):ofac053.
21. 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.
22. Dong R, Jiang L, Yang T, Wang C, Zhang Y, Chen X, et al. Efficacy and Safety of SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody JS016 in Hospitalized Chinese Patients with COVID-19: a Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(3):e0204521.
23. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022.
24. Dougan M, Azizad M, Chen P, Feldman B, Frieman M, Igbinador 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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>).
28. 질병관리청. 질병관리청 코로나19 정례브리핑.[Accessed date 3 May 2022](Available at: <https://www.korea.kr/news/policyBriefingView.do?newsId=156497146>).
29. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 22 April 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Contract No.: WHO/2019-nCoV/therapeutics/2022.3.
30. 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>).
31. 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/>).
32. 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/>).
33. 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/>).
34. ACTIV-3—Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Tixagevimab-cilgavimab for treatment of patients hospitalised with COVID-19: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2022.
35. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 - Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for adults. 2022;[version 57](Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/jbo64b>).
36. 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>).

37. 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>).

38. 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>).

39. U.S. Food and Drug Administration. FDA authorizes revisions to Evusheld dosing.[Accessed date 26 July 2022](Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-revisions-evusheld-dosing>).