

CQ1

렘데시비르(Remdesivir)

○ 문장형 임상질문

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

○ PICO 요소

Population: 코로나19 확진자

Intervention: 렘데시비르(Remdesivir)

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. 산소치료가 필요하지만 인공호흡기나 ECMO 치료까지 필요하지 않은 코로나19 환자에게 렘데시비르(remdesivir)를 사용할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)

[권고문 개정 관련 정보]

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

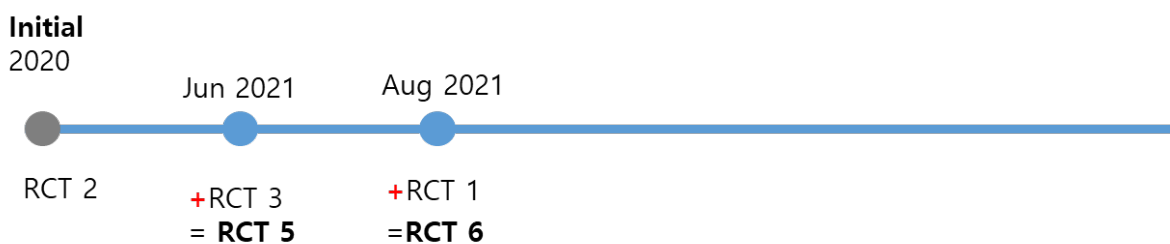
렘데시비르(remdesivir, GS-5734)는 광범위 항바이러스 뉴클레오타이드(아데노신) 유사체 monophosphoramidate 전구약물로, 다양한 리보핵산(ribonucleic acid, RNA) 바이러스의 RNA 의존형 중합효소 억제제(RNA dependent RNA polymerase inhibitor)로서 작용한다(1). In vitro 실험에서 다양한 RNA 바이러스(Ebola virus, Marburg, MERS-CoV, SARS-CoV, 기타 coronavirus, respiratory

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) 임상 시험(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)

본 임상질문은 2020년 10월~12월까지 이전 권고문에서 검색된 바 있고, 수정된 문헌검색전략을 통해 2021년 6월 28일 최초 검색완료(총 5,055건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 5,211건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌 선별과정에서 중복을 제외한 4,225건을 screening하여 총 216편의 원문을 검토했으며, 최종적으로 6편의 RCT 연구가 선택되었다(3-8). 시기별로는 초기 2편(3,4), 6월 3편(5-7), 7월에 1편 추가되었다(8). 가장 규모가 큰 연구는 WHO Solitary trial로 총 5,451명을 대상으로 한다(6). 중증(severe) 환자를 대상으로 한 연구가 2편(4,5), 중등도에서 중증(moderate to severe) 대상 1편(7), 입원환자 또는 경증에서 중증(mild to severe) 대상연구가 3편(3,6,8) 이었다.



[그림 1]. 근거 확인 업데이트 현황

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

모든 원인 사망률(30일 이내 또는 입원) 6편의 문헌 모두에서 보고했으며 RR 0.94 (95% CI: 0.82, 1.07)로 중재군이 더 낮으나 두 군간 통계적 차이는 없었다. 사망률에 대해 중증도에 따라서 중증(severe) 대상 연구 3편과 대상자가 경증에서 중증(mild to severe)이 혼재된 군과 세부군 분석을 해보

았으나 군간 통계적 차이는 없었다.

임상적 향상 건수(14일 간)에 대해 보고한 문헌은 2편으로 통계적으로 유의한 차이는 없었으나, 임상적 회복에 소요된 시간(일)은 2편에서 중재군이 MD -3.51 (95% CI -6.45, 0.57)로 더 짧게 소요되었다. 기계환기나 ECMO 필요 건수 역시 5편에서 보고되었으나 군간 차이가 유의하지 않았고, 재원일수, 기계환기 유지일수 역시 군간 차이는 유의하지 않았다.

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes (Importance)	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				
All-cause mortality (Critical)	111 per 1,000	104 per 1,000 (91 to 119)	RR 0.94 (0.82 to 1.07)	7532 (6 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	중증도에 따라서 Severe 대상 연구 3편과 대상자가 mild to severe로 mix 된 군과 세부군 분석을 해보았으나 군간 통계적 차이는 없었다.
New need for mechanical ventilation or ECMO (Critical)	120 per 1,000	99 per 1,000 (60 to 165)	RR 0.83 (0.50 to 1.38)	6513 (5 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{b,c}	
Time to recovery -days (Important)	The mean time to recovery (days) was 0	MD 3.51 lower (6.45 lower to 0.57 lower)	-	1298 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^c	
Clinical improvement by 14 days (Important)	500 per 1,000	560 per 1,000 (495 to 635)	RR 1.12 (0.99 to 1.27)	820 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	
Serious adverse event (Important)	230 per 1,000	310 per 1,000 (170 to 561)	RR 1.35 (0.74 to 2.44)	129 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^e	
Duration of hospital stay - days (Important)	The mean duration of hospital stay (days) was 0	MD 2.25 lower (8.11 lower to 3.6 higher)	-	1298 (2 RCTs)	⊕○○○ Very 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; MD: mean difference; RR: risk ratio

Outcomes (Importance)	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				

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 process)

b. 대상자들의 중증도 차이가 있고, 일부 결과는 방향성이 반대의 결과의 보임

c. Downgrade for risk of bias concern (randomization process, blinding, missing data)

d. 95% 신뢰구간이 1을 지나면서 0.75-1.25구간을 지남.

e. Small sample size and wide confidence interval

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

근거수준은 핵심적인 결과지표인 ‘모든 원인 사망’ 및 ‘기계환기로의 진행’에서 비플림위험 또는 비일 관성 항목에서 등급이 낮아져서 각 ‘낮음’ 및 ‘중등도’으로 평가되었고, 종합 근거수준은 핵심적 결과지 표 중 가장 낮은 근거수준인 ‘낮음’으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

RCT 연구에서 램테시비르 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 기간 의 단축시킬 가능성이 있겠다.

모든 연구에서 항바이러스제에 의한 중증 부작용이나 이로 인한 약물 중단 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 렘데시비르를 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

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: 2021.9.24). 호주 가이드라인에서는 산소치료가 요구되지만 인공호흡기를 달지 않는 입원 환자에서 조건부로 권고(conditional recommendation)하였다 (v44.1, updated: 2021.10.21.)

미국 NIH에서는 적은 산소 보충치료가 필요한 환자에서 렘데시비르를 투약할 것을 권고 (BIIa)하고, 산소요구량이 증가하는 상황일 때는, 렘데시비르와 텍사메사손을 같이 투여할 것을 권고하였다 (BIII). 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: 2021.4.30)

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.

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 research*. 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. *Science translational medicine*. 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.
4. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López 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 (London, England)*. 2020;395(10236):1569-78.
6. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - Interim WHO solidarity trial results. *New England Journal of Medicine*. 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. *Annals of Internal Medicine*. 2021;13:13.

9. Joo EJ, Ko JH, Kim SE, Kang SJ, Baek JH, Heo EY, et al. Clinical and Virologic Effectiveness of Remdesivir Treatment for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea: a Nationwide Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Korean Med Sci*. 2021;36(11):e83