

## CQ12

### 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
- 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

12-1. 중증으로 진행될 가능성이 높은 경증등도 코로나19 환자에게 단클론 항체 치료제를 투여할 수 있으며, 복합제 (근거 수준: 중등도, 권고 등급: B, 조건부 권고), 혹은 단일제 (regdanvimab) 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.

12-2. 중증 내지 심각한 코로나19 환자에게 단일제 (regdanvimab) 또는 복합제의 항체 치료제는 투여를 권고하지 않는다. 단, (1) 일반적인 산소 치료만을 하는 중증 환자나 (2) SARS-CoV-2 항

체 검사 음성인 중증 및 심각한 코로나19 환자에게는 임상 시험 하에서 투여할 수 있다.

(근거 수준: 낮음, 권고 등급: C, 조건부 시행 반대).

[권고문 개정 관련 정보]

[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 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 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 밤라니비맵 (Bamlanivimab, LY-CoV555 and LY3819253), 에테세미맵(Etesevimab, LY-CoV016 and LY3832479), 리제네론사의 카시리비맵 (Casirivimab, REGN10933)과 임데미맵 (Imdevimab, REGN10987)의 복합 제형인 REGN-COV2, 국내 셀트리온 사의 레그단비맵(Regdanvimab, CT-P59)이 개발되어 임상 시행이 진행되었다.

### ○ 근거 요약 (Evidence summary)

본 임상질문은 2021년 4월 이전 권고문에서 검색된 바 있고, 수정된 문헌검색전략을 통해 2021년 6월 28일 최초 검색완료(총 728건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 781건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 463건을 screening하여 총132편의 원문을 검토했으며, 최종적으로 6편의 RCT 연구 (5편의 trial)가 선택되었다 (5-10). 외래 또는 경증 환자를 대상으로 한 BLAZE-1은 2상(7, 8) 및 3상 연구(9)가 발표되었고, 중재군은 Bamlanivimab 단독과 Bamlanivimab+ Etesevimab 병합이 있고, 대조군은 위약이다. BLAZE-2(Cohen 2021)는 전문 요양시설 거주자 및 종사자를 대상으로 하고 Bamlanivimab 단독과 위약을 비교하였다. 셀트리온그룹은 Regdanvimab (CT-P59)를 위약과 비교한 결과를 보고했으며 (10) 대상자는 경증-중증으로 보고했으나, 외래 및 경증 환자로 분류하여 분석하였다. REGEN-COV는 Casirivimab / imdevimab 복합제를 위약과 비교한 임상시험이며 외래 코로나19환자를 대상으로 한다(5). ACTIV-3 임상시험은 Bamlanivimab을

중재군으로 하고 위약과 임상결과를 비교했으며 대상자는 중증도가 moderate 이상인 환자이다(6).

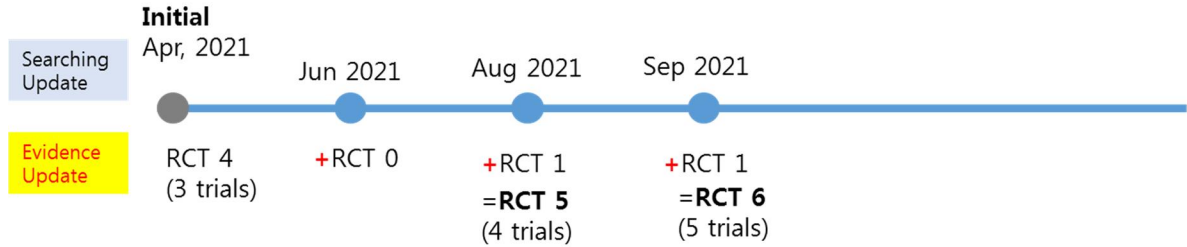


그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

1) 외래 환자 대상: 4편의 trial

모든 원인 사망률이 보고된 문헌은 2편으로 1편(6)은 단일제 bamlanivimab, 다른 1편은 복합제(9)였으며, 또 다른 단일제 regdanvimab 1편(10)에서는 중재군에서는 사망이 발생하지 않았다. 복합제에서 사망률은 중재군에서 유의하게 낮았다 (RR 0.05, 95% CI: 0.00, 0.81).

임상적 회복에 대해서는 단일제 2편(7,10)에서 14일 이내 임상적 회복 건수는 중재군에서 RR 1.22 (95% CI: 1.07, 1.38)로 높았다. 회복에 걸린 시간은 단일제 1편(10)에서 중재군이 평균 3.05일 적었으나 통계적으로 유의하지는 않았으며(MD -3.05, 95% CI: -3.52, 0.22), 복합제 1편(9)에서 중재군이 평균 1일 적었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. (MD -1, 95% CI: -2.12, 0.12)

입원 또는 병원 방문 횟수는 4편에서 보고되었고, 단일제인 경우는 RR 0.39 (95% CI: 0.20, 0.78), 2가지 약을 혼합제의 경우도 RR 0.35 (95% CI: 0.20, 0.62)로 모두 중재군에서 낮게 발생했다

심각한 부작용에 대해서는 4편에서 보고했고, 단일제 2편 및 복합제 2편 모두 유의한 군간 차이가 없었다.

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

Therapy character	Outcomes	Therapeutics	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
			Risk with placebo	Risk with Outpatient with COVID-19			
Mono Therapy	All-cause mortality (Critical)	regdanvimab	0 per 1,000	<b>0 per 1,000</b> (0 to 0)	not estimable	325 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low <sup>a</sup>
	Clinical recovery (Important)	regdanvimab, bamlanivimab	552 per 1,000	<b>673 per 1,000</b> (590 to 761)	<b>RR 1.22</b> (1.07 to 1.38)	700 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
	Duration clinical recovery to day 14 (Important)	regdanvimab	-	<b>MD 3.05 lower</b> (3.52 lower to 0.22 higher)	-	307 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High
	Hospitalization or hospital visit (Important)	regdanvimab, bamlanivimab	71 per 1,000	<b>28 per 1,000</b> (14 to 55)	<b>RR 0.39</b> (0.20 to 0.78)	768 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>b</sup>
	serious adverse event (Important)	regdanvimab, bamlanivimab	165 per 1,000	<b>177 per 1,000</b> (86 to 362)	<b>RR 1.07</b> (0.52 to 2.19)	790 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a</sup>
Combina tion Therapy	All-cause mortality (Critical)	Bamlanivimab & etesevimab	19 per 1,000	<b>1 per 1,000</b> (0 to 16)	<b>RR 0.05</b> (0.00 to 0.81)	1035 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>b</sup>
	Duration clinical recovery to day 14 (Important)	Bamlanivimab & etesevimab	-	<b>MD 1 lower</b> (2.12 lower to 0.12 higher)	-	1035 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High
	Hospitalization or hospital visit (Important)	Bamlanivimab & etesevimab, casirivimab & imdevimab	69 per 1,000	<b>24 per 1,000</b> (14 to 43)	<b>RR 0.35</b> (0.20 to 0.62)	1310 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
	serious adverse event (Important)	Bamlanivimab & etesevimab	70 per 1,000	<b>55 per 1,000</b> (27 to 111)	<b>RR 0.79</b> (0.39 to 1.59)	1303 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a</sup>

\*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. event 수가 너무 적고, 95% 신뢰구간이 무효구간(RR=1)을 통과하면서 너무 넓은
- b. event 수가 너무 적음.

### 2) 입원환자 대상: 1편의 trial (중재군: Bamlanivimab)

모든 원인 사망률(RR 1.67, 95% CI 0.57, 4.86)으로 군간 차이가 없었다. 퇴원 건수 역시 군간에 통계적 차이가 없었다 (RR 0.97, 95% CI: 0.90, 1.05). 임상적 회복 역시 군간 통계적 차이가 없었다(RR 1.03, 95% CI: 0.89, 1.20).

■ 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)
	Risk with placebo	Risk with Monoclonal antibodies			
All cause mortality (Critical)	33 per 1,000	<b>55 per 1,000</b> (19 to 161)	<b>RR 1.67</b> (0.57 to 4.86)	314 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low <sup>a,b</sup>
Discharge from hospital (Important)	901 per 1,000	<b>874 per 1,000</b> (811 to 946)	<b>RR 0.97</b> (0.90 to 1.05)	314 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low <sup>a,b</sup>
Clinical recovery (Important)	790 per 1,000	<b>816 per 1,000</b> (674 to 905)	<b>OR 1.18</b> (0.55 to 2.52)	168 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low <sup>a,b</sup>

\*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; OR: odds ratio; 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 unclear randomization process
- b. low event, wide confidence interval

이 연구는 2020년 8월 5일부터 10월 13일까지 31개의 의료기관(미국 23개, 덴마크 7개, 싱가포르 1개)에서 총 326명의 환자가 등록되어 314명의 환자가 최종 참여하였으며, 163명의 환자가 Bamlanivimab 단독 투여군에 151명의 환자가 위약군에 배정되었다(6). 이 중 95%(298/314)의 환자가 랜덤 배정 전 혹은 당일에 remdesivir를 투약하고 있었으며, 이 중 40%에서는 랜덤 배정 시점에 이미 투여 중이었다. 게다가 연구 시작 시점에 49%의 환자에서 glucocorticoid를, 51%의 환자에서 헤파린 계열 약제를 투여 중이었다. 일차 평가 변수는 90일 동안 임상적인 회복의 유지 유무였으며, 연구 시작 5일째 폐기능에 관한 7등급 ordinal scale 값의 변화량으로 중간 평가를 하였다. 본 연구에 참여한 환자들에서 증상 발생의 중간값은 7일이었으며(사분 범위, 5-9일), 5일째 Bamlanivimab 단독 투여군의 50%(81/161), 위약군의 54%(81/150)에서 7등급 ordinal scale의 가장 좋은 값인 1 혹은 2의 범주에 속했으며, 위약군에 비해 Bamlanivimab 단독 투여군에서 더 좋은 수치를 보일 odds 비는 0.85였다(95% CI, 0.56-1.29;  $P=0.45$ ). 최소 28일 간 추적 관찰한 167명의 환자들 중 Bamlanivimab 단독 투여군의 82%(71/87), 위약군의 79%(64/81)에서 임상적인 호전이 유지되는 소견을 보였으며(rate ratio, 1.06; 95% CI, 0.77-1.47), 314명 전체 환자들 중 퇴원한 경우는 Bamlanivimab 단독 투여군의 88%(143/163), 위약군의 90%(136/151)였다 (rate ratio, 0.97; 95% CI 0.78-1.2). 1차 안전성 변수 평가(5일째 사망, 심각한 이상 반응, 혹은 3 혹은 4단계 임상적인 이상 반응)는 두 군이 유사하였다(19% and 14%, odds ratio, 1.56; 95% CI, 0.78 to 3.10;  $P=0.20$ ).

## ○ 권고 고려사항

### 1. 근거수준(GRADE 적용)

외래 경증환자에 대한 근거수준은 핵심적 결과지표인 '모든 원인 사망'에서 단일제의 경우는 비정밀성에서 낮은 사건발생률과 넓은 신뢰구간으로 '낮음'의 근거수준으로 판정되었고, 복합제의 경우는 낮은 사건발생률에 의해 '중등도'로 평가되었다.

입원한 중등도 코로나19 환자의 경우는 문헌이 1편이면서 비틀림위험과 넓은 신뢰구간으로 인한 비정밀성에서 등급이 낮아져 종합 근거수준은 핵심적 결과지표인 모든원인 사망률에 따라 '낮음'으로 판정하였다.

### 2. 이득과 위해

#### 이득

경증등도의 외래 환자를 대상으로 한 임상 연구를 통해 코로나 19에 있어 항체치료제는 사망률과 입원 또

는 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.

#### 위해

Bamlanivimab/etesevimab 에 대한 미국 식품의약국 긴급 사용 승인의 팩트 시트에 따르면, 메스꺼움, 어지럼증, 발진, 프루염, 화농증 등의 부작용이 보고되었으며, BLAZE-1 3상 연구에서 참여자 중 1%가 주입 관련 반응, 발진, 염증 등 과민 반응을 경험했으나 모두 해결되었다고 보고하였다(2).

Casirivimab/imdevimab 에 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 약물 주입이 영구 중단되는 결과를 보고하였다(1).

325명의 경증 및 중등증 COVID-19 환자들을 대상으로 Regdanvimab 또는 위약을 투여한 임상시험에서 이 약 투여군의 27%, 위약 투여군의 31%에게서 이상 사례가 확인되었다. 이 중 이 약과 관련된 것으로 보고된 이상 사례는 약 투여군의 5.6% 에게서 나타났으며, 중대한 이상사례, 사망 및 임상 시험 중지로 이어진 이상 사례는 보고되지 않았다(11).

### 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 받았다. 하지만 최근 델타, 오미크론 변이를 비롯한 다양한 변이들이 출현하고 있어 코로나 19 유행 초기 바이러스 주를 타겟으로 만든 렉키로나가 현 상황에서도 임상적인 유효성이 있을지에 대해 국내 변이주 유행 상황에서의 투약 성적에 관한 실제 데이터 확인이 필요할 것으로 생각된다.



#### 4. 자원(비용 포함)

릴리사와 리제네론 사의 항체 치료제는 2400 달러로 (원화 약 270만원) 알려져 있으며, 텍사스 주의 국내 공급가는 원가에 가까운 약 60만원대로 알려져 있다. 중증으로 진행될 위험이 있는 환자들에 대한 선호도는 있으나, 상당히 고가로 형성되어 있어, 비용 측면에서 보험급여와 같은 국내 수용가능성 측면은 심도있는 논의가 필요해 보인다.

#### 5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

2021년 8월 WHO living guideline 에서는 현재 중증 상태가 아니나 중증으로 이환될 가능성이 높은 환자군 및 현재 중증에서 위중증 상태이나 항체 형성이 되지 않은 환자군에서의 투여를 조건부로 권고하고 있다(12).

미국 국립보건원 가이드라인에서는 입원을 요하지 않으나 미국 식품의약국 긴급 사용 승인의 기준에 합당하는 중증 질환으로 진행될 위험성이 높은 경증등도 코로나19 환자에서 Bamlanivimab 단독 치료는 권고하지 않고 있으며, Bamlanivimab 700mg/etesevimab 1400mg 혹은 Casirivimab 600mg/imdevimab 600mg 복합 제형 및 Sotrovimab 500mg의 투여를 권고하고 있다. 또한 현재 중증으로 입원 중이나 고유량 산소가 아닌 일반적인 산소 치료를 하는 경우 혹은 코로나 19 감염 후 일정 시간이 경과하였음에도 항체가 형성되지 않았거나 형성되지 않을 것으로 예상되는 환자군에서 예외적으로 투여를 고려해볼 수 있다고 언급하고 있다(13).

미국 감염학회 가이드라인에서는 입원을 요하지 않으나 중증 질환으로 진행될 위험성이 높은 경증등도의 코로나19 환자에서 Bamlanivimab/etesevimab, Casirivimab/imdevimab 또는 Sotrovimab 투여를 조건부로 권고하고 있으나 입원을 요하는 중증 코로나19 환자에서 Bamlanivimab 단독 치료는 권고하지 않고 있다(14).

영국 가이드라인에서는 항체가 형성되지 않은 입원 환자에서 12세 이상의 청소년 및 성인에서 Casirivimab/imdevimab 복합제 투여가 가능하다고 권고하고 있다(15).

호주 가이드라인에서는 증상 발생 7일 이내에 중증 코로나19로 이환할 위험인자 1개 이상을 가진 환자 및 입원 중인 중등도에서 위중증 환자에서 항체 형성이 되지 않았을 경우 Casirivimab/imdevimab 투여하는 것을 조건부로 권고하고 있다(16).

## 6. 기타 고려사항

2020년 11월 21일 미국 식품의약국에서는 성인과 12세 이상 혹은 체중이 40kg 이상인 청소년들 중 산소 치료를 요하지 않으나 중증 코로나19로 진행될 수 있는 고위험군 환자들에서의 투여제로서 Casirivimab/imdevimab 복합제의 긴급 사용을 승인하였다(17).

2021년 2월 9일 미국 식품의약국에서는 성인과 12세 이상 혹은 체중이 40kg 이상인 청소년들 중 산소 치료를 요하지 않으나 중증 코로나 19로 진행될 수 있는 고위험군 환자들에서의 투여제로서 Bamlanivimab/etesevimab 복합제의 긴급 사용을 승인하였으며(18), 2021년 4월 16일 미국 식품의약국에서는 Bamlanivimab 에 내성을 보이는 바이러스 변이주의 출현이 지속되자 2020년 11월 9일 승인하였던 Bamlanivimab 단일제의 긴급 사용 승인을 철회하였다(19).

미국 국립보건원 가이드라인에서는 베타, 감마 변이주의 분포가 5% 미만인 지역에 한해 Bamlanivimab/etesevimab 복합제를 투여하는 것을 권고하였고, 이외 지역에서는 Casirivimab 600mg/imdevimab 600mg 복합 제형 및 Sotrovimab 500mg의 투여를 권고하였다(13). 최근 오미크론 변이주가 미국 내 다수의 지역에서 우세 변이종으로 자리잡기 시작하였고, 이에 대해 Sotrovimab 은 어느 정도의 중화능이 유지될 것으로 기대되나 Bamlanivimab/etesevimab, Casirivimab/imdevimab 복합제는 중화능이 떨어질 것으로 예상된다. 따라서 향후 Sotrovimab 만을 권고하도록 변경될 가능성이 있으므로 국내에도 추후 유행하는 우세 변이종에 따라 항체 치료제 권고안의 개정이 필요할 것으로 예상된다(20).

셀트리온 사는 2021년 7월에 열린 제 31차 유럽 임상 미생물 및 감염병 회의(ECCMID) 에서 Regdanvimab (렉키로나) 의 3상 임상 연구 결과 전체 데이터를 발표하였는데, 심각한 코로나 19로 진행될 위험이 높은 환자의 경우 72%, 모든 환자의 경우 70%에서 코로나 19 관련 입원 또는 사망 위험을 줄인 것으로 나타났다. 또한 렉키로나로 치료한 환자는 중증 코로나 19로 진행될 위험이 높은 환자의 경우 임상 회복 시간이 최소 4.7일, 모든 환자군에서 비교하였을 경우 위약군에 비해 4.9일 단축되었다고 보고하였다(21). 2021년 9월 17일 렉키로나 주는 국내 식약처에서 고위험군 성인에서 코로나 19 경증 및 모든 중등증 환자의 치료제로서 정식 품목 허가를 받았다(22). 렉키로나주는 현재 유행하고 있는 감마, 델타, 엡실론, 카파 변이주를 대상으로 한 생체 외 실험상 결합능과 항바이러스능은 감소하였으나 중화능은 유지하였으며, 감마와 델타 변이주를 대상으로 한 마우스 실험에서 증상 완화와 호흡기계 바이러스의 완해 소견을 보였다(23).

2021년 11월 12일 렉키로나는 유럽연합집행위원회(EC)로부터 현재 산소 치료를 요하지 않으나 중증 코로나 19로 진행될 수 있는 고위험군 성인에서의 투여에 대해 정식 품목 허가 승인을 받았으며,

Casirivimab/imdevimab 은 성인과 12세 이상 혹은 체중이 40kg 이상인 청소년들 중 산소 치료를 요하지 않으나 중증 코로나 19로 진행될 수 있는 고위험군 환자들에서의 투여에 대해 정식 품목 허가 승인을 받았다(24).

2021년 5월 26일 미국 식품의약국에서 Sotrovimab 은 성인과 12세 이상 혹은 체중이 40kg 이상인 청소년들 중 산소 치료를 요하지 않으나 중증 코로나 19로 진행될 수 있는 고위험군 환자들에서의 긴급 사용 승인을 하였으며(25), 최근 우세종으로 부상하고 있는 오미크론 변이주에 대한 항체 치료제의 효능을 살펴본 생체 외 실험 상 타 항체 치료제들은 중화능이 감소하는 것으로 확인되었으나 Sotrovimab은 중화능을 유지하는 것으로 보고하였다(26-29).

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

## 참고문헌

1. FDA. 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. FDA. 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. 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.
6. 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.
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. 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.

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. 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.

11. Safety MoFaD. Drug information of regdanvimab.[Accessed 10 May 2021]

(Available from : <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=202101124>).

12. WHO. COVID-19 clinical management: living guidance. 2021.

13. NIH. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies. COVID-19 Treatment Guidelines. (Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies>).

14. IDSA. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. (Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>).

15. NHS. Interim Clinical Commissioning Policy: Casirivimab and imdevimab for patients hospitalised due to COVID-19. (Available from: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/casirivimab-and-imdevimab-for-patients-hospitalised-due-to-covid-19/>).

16. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. (Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L6q73j>).

17. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19. Release November 21, 2020(Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>).

18. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19. Release February 09, 2021(Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19-0>).

19. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Monoclonal Antibody Bamlanivimab. Release April 16, 2021(Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-monoclonal-antibody-bamlanivimab>).

20. NIH. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on the Use of Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies or Remdesivir for the Treatment of COVID-19 in Nonhospitalized Patients When Omicron Is the Predominant Circulating Variant. (Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-anti-sars-cov-2-mabs->

[and-rdv-and-omicron](#)).

21. M I. Therapeutic effect of regdanvimab in patients with mild to moderate COVID-19: day 28 results from a multi-centre, randomised, controlled pivotal trial. ESCMID eLearning.332465(4650).
22. 식품의약품안전처. 코로나19 치료제 '렉키로나주' 정식 품목허가. 식품의약품안전처 보도 자료(21917). (Available from: [https://www.mfds.go.kr/brd/m\\_99/view.do?seq=45778](https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=45778)).
23. Ryu D-K, Kang B, Noh H, Woo S-J, Lee M-H, Nuijten PM, et al. The in vitro and in vivo efficacy of CT-P59 against Gamma, Delta and its associated variants of SARS-CoV-2. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2021;578:91-6.
24. EMA. COVID-19: EMA recommends authorization of two monoclonal antibody medicines. (Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-authorisation-two-monoclonal-antibody-medicines>).
25. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19. Release May 26, 2021 (Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>).
26. Cameroni E, Saliba C, Bowen JE, Rosen LE, Culap K, Pinto D, et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. bioRxiv. 2021:2021.12.12.472269.
27. Aggarwal A, Stella AO, Walker G, Akerman A, Milogiannakis V, Brilot F, et al. SARS-CoV-2 Omicron: evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern. medRxiv. 2021:2021.12.14.21267772.
28. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 variant Omicron to antibody neutralization. bioRxiv. 2021:2021.12.14.472630.
29. Cao Y, Wang J, Jian F, Xiao T, Song W, Yisimayi A, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. bioRxiv. 2021:2021.12.07.470392.