

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) 억제제 투여가 표준치료에 비해 임상적 안전성 및 효능이 어떠한가?

○ PICO 요소

Population: 코로나19 확진자

Intervention: 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) 억제제

Comparators: 표준 치료(Standard of Care, SOC) 혹은 대조군

Outcomes:

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

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

Study design: 무작위 배정 임상 시험(Randomized Controlled Trial, RCT)

○ 권고문

6-1. Tocilizumab은 고유량 산소나 비침습적 혹은 침습적 인공호흡기 치료가 필요한 중증 코로나19 환자들에게 투여할 수 있다 (근거수준: 중등도, 권고등급: B, 조건부 권고).

6-2. Tocilizumab은 경증 코로나19 환자들에게 투여를 권고하지 않는다 (근거수준: 중등도, 권고등급: C, 조건부 시행 반대).

6-3. 코로나19 환자에게 Sarilumab 투여는 국내 상황 및 국외 지침을 고려하여 권고를 보류한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: I, 권고 보류).

[권고문 개정 관련 정보]

기존 권고문은 약제별로 구분하지 않았고, 중증도를 구별하여 중증에서는 임상시험 범위에서 사용할 수 있다는 조건부 시행권고, 경증에서는 권고하지 않았다. 이번

개정에서는 약제별로 구분하여 권고하였으나, sarilumab 은 최근 다른 진료지침에서 대체치료제로 언급되고 있는 점을 고려하여 권고결정은 보류한다.

○ 인터루킨-6(Interleukin-6, IL-6) 관련 기본 정보

IL-6 상승은 중증 코로나19 환자의 중증도 지표로 알려져 있다. 수용성 수용체나 세포막 수용체의 gp130 과 반응하여 세포 내로 신호를 전달하며 T세포 및 B세포의 활성화 등 여러 병리적 현상과 관련이 있다. Tocilizumab은 인간화된 항 IL-6 수용체와 결합하는 단일클론 항체로 IL-6의 염증발현을 억제한다. 주로 류마티스성 관절염과 키메라 항원 수용체 T세포 (Chimeric Antigen Receptor-T-cell) 치료 후 발생한 사이토카인 방출 증후군 치료에 사용되고 있다. 흔한 부작용은 간수치 상승, 백혈구와 혈소판 수치 감소, 콜레스테롤 수치 증가, 감염 증가 등이 있다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

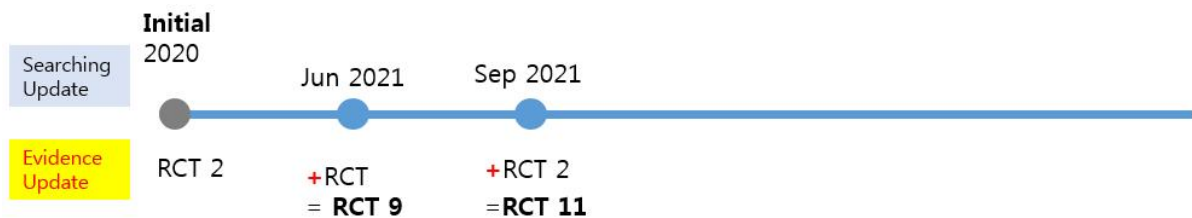


그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

문헌검색전략을 통해 2021년 6월 28일 최초 검색완료(총 4,585건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 111건이 검색되었다. 이번 권고문에는 10월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 3,811건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 284편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 11편의 RCT 연구가 선택되었다. 중재군은 tocilizumab 혹은 sarilumab이 포함되었고, 대조군은 위약 혹은 표준치료(SOC, standard of care)이었다.

Gordon 등(2021; REMAP-CAP 연구)의 연구는 중환자실에 입원한 18세 이상 환자로, 호흡기 혹은 순환기계 보조 치료를 받는 코로나19 중증 환자를 대상으로 tocilizumab (8mg/kg) 혹은 sarilumab (400mg) 투여와 대조군(SOC)을 비교하였다 (1).

다음 3 개의 연구는 COVID-19로 입원이 요구되는 환자를 대상으로, 산소치료가 필요하지 않은 환자를 포함하였고, 적어도 tocilizumab 군에서 침습적 인공호흡기 치료가 요구되는 환자를 제외한 연구로, tocilizumab 1회 혹은 2회 투여(8mg/kg, 161명)와 대조군(위약)을 비교하였다. Salama 등(2021; EMPACTA 연구)의 연구는 COVID-19로 입원이 요구되는 환자 중 산소 치료가 필요하지 않은 환자 혹은 산소 치료는 필요하나 침습적 인공호흡기 치료 혹은 체외막산소공급 치료는 하지 않은 환자를 대상으로 tocilizumab 투여와 대조군(SOC)을 비교하였다 (2). Salarani 등(2020)의 연구는 COVID-19로 입원이 요구되는 환자 중 고유량 산소치료 혹은 인공호흡기 치료 및 체외막산소공급 치료 환자는 제외하였다 (3). Stone 등(2020; BACC Bay 연구)의 연구는 COVID-19로 입원이 요구되는 환자 중 산소치료가 필요하지 않은 환자까지 포함하였고 침습적 인공호흡기 치료를 한 환자는 tocilizumab 투여군에는 없었고 대조군에서 단 한 명만 포함하였다 (4).

Hermine 등(2021)의 연구는 산소 치료는 요구되지만 고유량산소치료 혹은 인공호흡기 치료를 하지 않는 중등도 코로나19 폐렴 환자를 대상으로 tocilizumab 1회 혹은 2회 투여(8mg/kg, 161명)와 대조군(위약)을 비교하였다 (5).

Soin 등(2021; COVINTOC 연구)의 연구, Rosas 등(2021; COVACTA 연구)의 연구, Veiga 등(2021)의 연구, 그리고 Horby 등(2021; Recovery 연구)의 연구 모두 코로나19로 입원이 요구되는 모든 환자를 대상으로 (6-9) tocilizumab 1회 혹은 2회 투여(8mg/kg)와 대조군(SOC)을 비교하였다. Zhao 등(2021)의 연구도 18세 이상 코로나19 입원 환자를 대상으로 tocilizumab+favipiravir 투여와 대조군(favipiravir)을 비교하였다 (10).

Lescure 등(2021)의 연구는 COVID-19로 입원치료가 요구되는 18세 이상 중등도 이상 코로나19 환자를 대상으로 sarilumab(200mg 혹은 400mg) 투여와 대조군(위약)을 비교하였다 (11).

종합된 근거 합성 결과는 tocilizumab과 sarilumab의 결과를 구분하여 제시하였다.

Tocilizumab에 대한 근거 문헌은 9편이었으며, 연구에 포함된 환자의 특성을 다음과 같이 구분하여 근거를 합성하였다: 산소 치료가 필요 없는 환자, 산소 치료가 필요한 환자(고유량 산소치료 혹은 인공호흡 치료 제외), 인공 호흡기 혹은 순환기계 보조 치료를 받는 중증 환자, 기타 입원 환자.

산소 치료가 필요 없는 환자를 대상으로 tocilizumab에 대한 치료에 대한 근거 문헌은 3편이었으며, 28일 사망(3편), 기계적 환기(3편), 퇴원(1편), 중환자실 치료(1편), 임상적 호전에 걸린 시간(2편)은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR, 1.31, 95%CI: 0.74, 2.34; 기계적 환기, RR 0.76, 95%CI: 0.48, 1.21; 퇴원, RR, 0.98, 95%CI: 0.87, 1.09; 중환자실 RR, 1.26, 95%CI: 0.41, 3.91; 호전 시간, MD 0.00, 95%CI: -0.99, 0.99). 반면, 중대한 이상반응(3편)은 중재군은 대조군보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였다(RR, 0.59, 95%CI: 0.42, 0.84).

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): tocilizumab, not requiring oxygen therapy

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with tocilizumab			
Mortality at 28 days (Critical)	55 per 1,000	72 per 1,000 (41 to 129)	RR 1.31 (0.74 to 2.34)	743 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Mechanical ventilation Progress (Critical)	103 per 1,000	79 per 1,000 (50 to 125)	RR 0.76 (0.48 to 1.21)	741 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Discharge (Important)	921 per 1,000	902 per 1,000 (801 to 1,000)	RR 0.98 (0.87 to 1.09)	123 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b
ICU admission (Important)	79 per 1,000	100 per 1,000 (33 to 310)	RR 1.26 (0.41 to 3.91)	123 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Serious Adverse Events (Important)	239 per 1,000	141 per 1,000 (100 to 201)	RR 0.59 (0.42 to 0.84)	743 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Time to clinical improvement, days (Important)	The mean time to Clinical improvement (days) was 0	MD 0 (0.99 lower to 0.99 higher)	-	619 (2 studies)	⊕⊕⊕○ 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

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with tocilizumab			

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. 적은 event 수, 신뢰구간이 넓거나 null effect 구간 포함
- b. 적은 표본수

산소 치료가 요구되면서 고유량 산소치료 혹은 인공호흡기 치료를 하지 않은 환자를 대상으로 tocilizumab에 대한 치료에 대한 근거 문헌은 1편이었으며, 28일 사망, 중환자실 치료, 중대한 이상반응은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR, 0.93, 95%CI: 0.36, 2.42; 1.21; 중환자실, RR, 0.53, 95%CI: 0.28, 1.00; 이상반응, RR 0.73, 95%CI: 0.47, 1.16). 반면, 기계적 환기는 중재군은 대조군보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였다(RR, 0.38, 95%CI: 0.15, 0.99).

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): tocilizumab, requiring oxygen therapy

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with tocilizumab			
Mortality at 28 days (Critical)	119 per 1,000	111 per 1,000 (43 to 289)	RR 0.93 (0.36 to 2.42)	130 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a
Mechanical ventilation Progress (Critical)	209 per 1,000	79 per 1,000 (31 to 207)	RR 0.38 (0.15 to 0.99)	130 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a
ICU admission (Important)	344 per 1,000	182 per 1,000 (96 to 344)	RR 0.53 (0.28 to 1.00)	124 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with tocilizumab			
Serious Adverse Events (Important)	433 per 1,000	316 per 1,000 (203 to 502)	RR 0.73 (0.47 to 1.16)	130 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^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. 적은 표본수, 적은 event 수, 넓은 신뢰구간, null effect 포함

호흡기 혹은 순환기계 보조치료를 받는 중증 환자를 대상으로 tocilizumab에 대한 치료에 대한 근거 문헌은 1편이었으며, 기계적 환기, 퇴원, 중대한 이상반응은 증재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(기계적 환기, RR, 0.78, 95%CI: 0.63, 0.97; 1.21; 퇴원, RR, 0.87, 95%CI: 0.70, 1.07; 이상반응, RR 0.93, 95%CI: 0.39, 2.22). 반면, 28일 사망은 증재군은 대조군보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였다(RR, 0.78, 95%CI: 0.63, 0.97).

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): tocilizumab, severe

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with tocilizumab			
Mortality at 28 days (Critical)	358 per 1,000	279 per 1,000 (225 to 347)	RR 0.78 (0.63 to 0.97)	747 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with tocilizumab			
Mechanical ventilation Progress (Critical)	425 per 1,000	348 per 1,000 (276 to 433)	RR 0.82 (0.65 to 1.02)	515 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Discharge (Important)	672 per 1,000	746 per 1,000 (685 to 819)	RR 1.11 (1.02 to 1.22)	755 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High
Serious Adverse Events (Important)	27 per 1,000	25 per 1,000 (11 to 61)	RR 0.93 (0.39 to 2.22)	755 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ 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. 적은 event 수, 신뢰 구간이 넓거나 null effect 포함

입원 환자를 대상으로 tocilizumab에 대한 치료에 대한 근거 문헌은 5편이었으며, 28일 사망(4편), 사망 혹은 기계적 환기(3편), 중환자실 치료(2편), 중대한 이상반응(3편)은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망 RR, 0.96, 95%CI: 0.73, 1.26; 사망 혹은 기계적 환기 RR, 0.99, 95%CI: 0.47, 2.09; 중환자실 RR, 0.82, 95%CI: 0.44, 1.56; 이상반응, RR, 0.0.95, 95%CI: 0.75, 1.19). 반면, 기계적 환기(3편), 퇴원(1편)과 임상적 호전에 걸린 시간(2편)은 중재군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 개선되었다(기계적 환기, RR 0.80, 95%CI: 0.70, 0.91; 퇴원, RR, 1.14, 95%CI: 1.08, 1.21, 호전 시간, MD -2.69, 95%CI: -5.34, -0.04)

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): tocilizumab, hospitalized

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with tocilizumab			
Mortality at 28 days (Critical)	326 per 1,000	313 per 1,000 (238 to 410)	RR 0.96 (0.73 to 1.26)	4862 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Mechanical ventilation Progress (Critical)	195 per 1,000	157 per 1,000 (138 to 179)	RR 0.80 (0.70 to 0.91)	4006 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ High
mortality or the incidence of invasive mechanical ventilation (Critical)	409 per 1,000	405 per 1,000 (192 to 856)	RR 0.99 (0.47 to 2.09)	3704 (3 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Discharge (Important)	499 per 1,000	568 per 1,000 (538 to 603)	RR 1.14 (1.08 to 1.21)	4116 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High
ICU admission (Important)	572 per 1,000	469 per 1,000 (252 to 893)	RR 0.82 (0.44 to 1.56)	370 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Serious Adverse Events (Important)	263 per 1,000	250 per 1,000 (197 to 313)	RR 0.95 (0.75 to 1.19)	746 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Time to clinical improvement, days (Important)	The mean time to Clinical improvement (days) was 0	MD 2.69 lower (5.34 lower to 0.04 lower)	-	567 (2 studies)	⊕⊕⊕○ 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

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with tocilizumab			

- a. 신뢰구간이 넓거나 null effect 구간을 포함함
- b. 가중치 50% 이상 연구에서 non-blindness에 따른 risk of bias가 존재함

Sarilumab에 대한 근거 문헌은 2편이었다. 사망 발생 환자수(2편), 이상반응(2편), 중환자실 입원(1), 임상적 호전에 걸린 시간(1편)은 중재군 대비 대조군은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR, 0.71, 95%CI: 0.44, 1.14; SAE, RR 1.20, 95%CI: 0.77, 1.87; 중환자실, RR 1.18, 95%CI: 0.51, 2.73; 호전 시간, MD 2.00, 95%CI: -5.12, 1.12). 기계적 환기(1편)과 퇴원(1편)은 중재군이 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하게 개선되었다(기계적 환기, RR 0.38, 95%CI: 0.18, 0.80; 퇴원, RR 1.24, 95%CI: 1.05, 1.46).

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): sarilumab

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with sarilumab			
Mortality (Critical)	310 per 1,000	220 per 1,000 (136 to 353)	RR 0.71 (0.44 to 1.14)	699 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Mechanical ventilation (Critical)	425 per 1,000	161 per 1,000 (76 to 340)	RR 0.38 (0.18 to 0.80)	310 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Discharge (Important)	639 per 1,000	793 per 1,000 (671 to 933)	RR 1.24 (1.05 to 1.46)	450 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
ICU admission (Important)	83 per 1,000	98 per 1,000 (42 to 227)	RR 1.18 (0.51 to 2.73)	257 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Serious Adverse Events (Important)	64 per 1,000	77 per 1,000 (49 to 119)	RR 1.20 (0.77 to 1.87)	707 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Time to clinical improvement, days (Important)	The mean time to clinical improvement was 0	MD 2 lower (5.12 lower to 1.12 higher)	-	257 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with sarilumab			

*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. 적은 표본수 혹은 넓은 신뢰구간

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

산소 치료가 필요하지 않은 환자 대상 tocilizumab 치료의 핵심적 결과지표인 사망과 기계적 환기에 대한 근거문헌은 3편이었다. 권고 등급은, 이벤트 발생수가 적고 신뢰구간이 넓어 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 사망과 기계적 환기에서 각각 '중등도'이며, 종합 근거수준도 '중등도'로 판정하였다.

산소 치료가 요구되면서 고유량 산소치료 혹은 인공호흡기 치료를 하지 않은 환자 대상 tocilizumab 치료의 핵심적 결과지표인 사망과 기계적 환기에 대한 근거문헌은 1편이었다. 권고 등급은, 표본수와 이벤트 발생수가 적고 신뢰구간이 넓고 무효 구간(0.75-1.25)과 겹쳐 비정밀성 항목에서 12단계 등급을 낮춰 사망과 기계적 환기에서 각각 '낮음'이며, 종합 근거수준도 '낮음'으로 판정하였다.

중증(호흡기 혹은 순환기계 보조치료를 받는) 환자 대상 tocilizumab 치료의 핵심적 결과지표인 사망과 기계적 환기에 대한 근거문헌은 1편이었다. 권고 등급은, 이벤트 발생수가 적고 신뢰구간이 무효 구간(0.75-1.25)과 겹쳐 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '중등도'이며, 종합 근거수준도 '중등도'로 판정하였다.

입원 환자 대상 tocilizumab 치료의 핵심적 결과지표인 사망과 기계적 환기에 대한 근거문헌은 1편이었다.

권고 등급은, 사망에서 신뢰구간이 넓거나 무효 구간(0.75-1.25)과 겹쳐 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '중등도'이며, 종합 근거수준도 '중등도'로 판정하였다.

Sarilumab의 핵심적 결과지표에 대한 근거문헌이 사망 2편, 기계적 환기 1편이며, 두 결과지표에서 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '중등도'이며, 종합 근거수준도 '중등도'로 판정하였다.

2. 이득과 위해

Tocilizumab의 투약과 관련하여 대조군 대비 중재군에서 중증 부작용의 유의한 증가가 확인되지 않아 안전성이 확인되었다. 임상적 효과에 대해서는 사망 및 중증 경과로의 진행에 관한 중요한 임상 지표가 일치 지표로 제시된 연구들이 있었다. 하지만, 각 연구마다 대상 환자들의 임상적 중증도가 일관되지 않았다. Salama 등(2021; EMPACTA 연구)의 연구, Salarani 등(2020)의 연구, 그리고 Stone 등(2020; BACC Bay 연구)의 연구는 COVID-19으로 인한 입원 환자 중 침습적 인공호흡기 치료가 필요한 환자는 제외하였다는 공통점은 있으나 모두 산소 치료가 필요하지 않은 환자를 포함하였으며 비침습적 인공호흡기 치료군 포함 여부는 연구마다 차이를 보였다. 이들 중 스테로이드 및 항바이러스제 병합 치료 빈도가 상대적으로 높았던 EMPACTA 연구를 제외하면, 나머지 2개의 연구 모두 대조군에 비해 중재군에서 사망이나 인공호흡기 치료가 요구되는 상태로 질환 악화의 유의한 감소가 확인되지 못하였다. 심지어, 산소치료가 요구되는 COVID-19 입원 환자를 대상으로 한 Hermine 등(2021)의 연구 역시 인공호흡기 치료가 필요한 중증 환자를 제외한 연구로 tocilizumab의 투약이 사망이나 인공호흡기 치료가 발생하는 빈도를 유의하게 낮추지 못하였다. 중증 환자들을 포함한 Gordon 등(2021; REMAP-CAP 연구)의 연구와 Soin 등(2021; COVINTOC 연구)의 연구는 중재군에서 대조군 대비 임상적 악화나 사망을 유의하게 줄인 결과를 확인하였으며, 스테로이드나 항바이러스제 병합 투여 빈도가 상대적으로 높았던 Soin 등(2021; COVINTOC 연구)의 연구와 Horby 등(2021; Recovery 연구)의 연구 역시 tocilizumab의 투여가 사망 및 중증 경과로의 진행을 유의하게 줄일 수 있다는 결과를 확인하였다. 하지만, 중증 환자 비율이 상대적으로 낮은 Veiga 등(2021)의 연구와 스테로이드나 항바이러스제 병합 투여 빈도가 상대적으로 낮았던 Rosas 등(2021; COVACTA 연구)의 연구에서는 중재군에 대한 긍정적인 결과를 확인할 수 없었다.

반면, sarilumab의 경우에는 단 2개의 무작위배정임상연구가 보고되어 있었고, 유의한 부작용은 확인되지 않았으나 임상 지표를 보고한 연구들에서 약물 투여군에서 일관된 이득이 관찰되지 않아 추가 연구가 요구된

다.

3. 가치와 선호도

대부분의 연구에서 tocilizumab이나 sarilumab에 의한 중증 부작용이나 이로 인한 약물 중단 빈도는 대조군과 유의한 차이가 없었으며, 이들 약제로 인해 중증 감염의 발생이 유의하게 증가한다는 근거는 명확하지 않았다. 하지만, 일반적으로 이들 약제로 인한 중증 부작용의 발생 비율은 15-20% 내외로 확인되었다. 최근까지의 연구 결과를 근거로 tocilizumab은 중증 COVID-19 환자에서 스테로이드나 항바이러스제와 병합 투여가 선호된다.

4. 자원(비용 포함)

Sarilumab은 국내에서 사용 승인이 되어있지 않아 임상시험 외의 경로로는 사용이 불가능하다. Tocilizumab은 국내에서 사용 승인이 되어있으나 급여 대상 약제는 아니다. 행정 절차를 거쳐 인정 비급여 품목으로 분류되며 환자가 비용 부담을 해야 하지만 약물의 접근성이 낮지는 않다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

NIH 가이드라인에서는 고유량 산소 치료, 비침습적 혹은 침습적 인공호흡기 치료가 필요한 중증 COVID-19 환자에서 스테로이드 혹은 항바이러스제와 tocilizumab을 병합투여하는 것을 중등도 강도로 권유하고 있다. WHO 가이드라인에서 역시 중증 및 위중증 COVID-19 환자에서 스테로이드와 병합 치료를 권고한다. 미국감염학회 가이드라인은 중증 및 위중증 COVID-19 환자에서 스테로이드 치료에 반응하지 않는 경우 낮은 근거 수준으로 약하게 권유하고 있다. 호주 가이드라인은 산소치료가 필요한 COVID-19 환자 중 전신 염증의 근거가 있는 경우 사용을 권고하였다.

참고문헌

1. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England journal of medicine*. 2021;384(16):1491-502.
2. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(1):20-30.
3. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020.
4. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
5. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32-40.
6. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *New England journal of medicine*. 2021;384(16):1503-16.
7. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The lancet Respiratory medicine*. 2021;9(5):511-21.
8. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2021;372:n84.
9. Horby PW, Campbell M, Staplin N, Spata E, Emberson JR, Pessoa-Amorim G, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Medrxiv*. 2021.
10. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, Li J, Wei M, Qin Y, et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: a multicenter trial in a small sample size. *Biomedicine & pharmacotherapie [Biomedicine & pharmacotherapy]*. 2021;133:110825.
11. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):522-32.