

○ 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

1. Tocilizumab은 고유량 산소나 비침습적 혹은 침습적 기계호흡 치료가 필요한 코로나19 환자들에게 투여할 수 있다 (근거수준: 중등도, 권고등급: A, 강한 권고).
2. Tocilizumab은 경증 코로나19 환자들에게 투여를 권고하지 않는다 (근거수준: 중등도, 권고등급: C, 조건부 시행 반대).
3. 코로나19 환자에게 sarilumab 투여는 국내 상황을 고려하여 권고를 보류한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: I, 권고 보류).

[권고문 개정 관련 정보]	
2022.11.	12월 문헌검색을 기준으로 근거와 근거수준을 업데이트하고, 국외 임상가이드라인을 고려하여 중증 환자에 대상 권고문의 권고등급을 상향함
2022.05.	이번 개정에서 sarilumab은 최근 다른 진료지침에서 대체치료제로 언급되고 있으나, tocilizumab과 비교할 때 근거 문헌의 양을 고려하여 근거 수준을 낮추고 권고결정은 보류함

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

IL-6 상승은 중증 코로나19 환자의 중증도 지표로 알려져 있다. 수용성 수용체나 세포막 수용체의 gp130과 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)

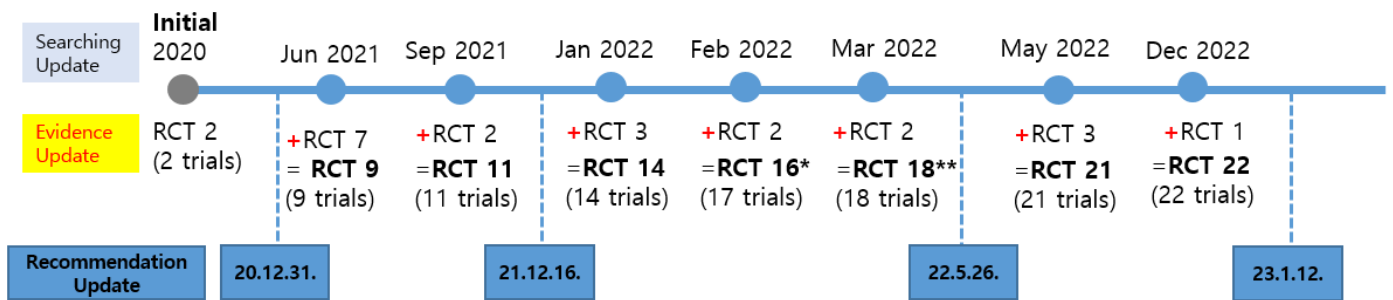


그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

* Hermine (2022)는 서로 다른 2개의 RCT 임상시험 결과를 보고하고 있음: CORIMUNO-TOCI-2, CORIMUNO-SARI-2 (1)

** Rosas (2022)는 Rosas (2021)의 임상시험(COVACTA)의 장기간 연구결과를 보고하고 있음(2)

문헌검색전략을 통해 2020년 11월 6일 최초 검색(531건) 이후, 매일 검색 업데이트를 통해 2022년 12월까지 추가로 검색하였다. 중복문헌을 제외하고 4,182건에 대해 제목과 초록을 검토하여 선별 후 총 324건의 원문을 1차 선정하였다. 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하여 문헌을 선별하였으며, 최종적으로 22편의 RCT 연구가 선택되었다(RCT tocilizumab 15편, sarilumab 9편)¹

Gordon 등(2021; REMAP-CAP 연구)의 연구는 중환자실에 입원한 18세 이상 환자로, 인공호흡기, 비침습적 혹은 침습적

¹ Gordon (2021; REMAP-CAP)과 Hermine (2022; CORIMUNO-TOCI-2, CORIMUNO-SARI-2)에서 tocilizumab과 sarilumab 각각에 대한 연구결과를 보고하고 있음

기계호흡을 받는 코로나19 중증 환자를 대상으로 tocilizumab (8mg/kg) 혹은 sarilumab (400mg) 투여와 대조군(SOC)을 비교하였다 (3).

Hermine 등(2021, CORIMUNO-TOCI-1), Salvarani 등(2020, RCT-TCZ-COVID-19), Soin 등(2021; COVINTOC 연구), Ston 등(2020, BACC-Bay), Broman 등(COVIDSTORM)의 5편의 연구는 COVID-19로 입원이 요구되는 환자 중, 산소 치료가 필요하지만 인공호흡기나 기계호흡 치료를 하지 않은 환자를 대상으로 tocilizumab과 대조군(위약)을 비교하였다 (4-8).

Tocilizumab에 대한 연구 중, 나머지 9편의 연구는 연구대상의 중증도와 산소 치료의 종류가 혼재되어 있었다: Salama 등(2021; EMPACTA 연구), Rosas 등(2021, 2022; COVACTA 연구), Veiga 등(2021; TOCIBRAS), Horby 등(2021; Recovery), Declercq (2021, COV-AID), Hermine (2022(1-2); CORIMUNO-TOCI-2, CORIMUNO-TOCIDEX), Rosas (2021(2), REMDACTA) (1, 2, 9-15).

Sivapalasingam (2022)의 연구는 sarilumab 투여와 대조군(SOC)을 비교하였으며, 다양한 중증도의 환자가 포함되어 있었으나 기계호흡 여부에 따라 임상시험 결과를 구분하여 제시하고 있었다 (16). Merchante (2021, SARICOR), Sancho-Lopez (2021, SARTRE), Mariette (2022, CORIMUNO-SARI-1)의 3편의 연구는 COVID-19로 입원이 요구되는 환자 중, 산소 치료가 필요하지만 고유량산소치료 혹은 인공호흡기 치료를 하지 않은 환자를 대상으로 sarilumab과 대조군(위약)을 비교하였다 (17-19). Sarilumab에 대한 연구 중, 나머지 4편의 연구는 연구대상의 중증도와 산소 치료의 종류가 혼재되어 있었다: Lescure (2021, REGENERON-P3), Hermine (2022, CORIMUNO-SARI-2), Branch-Elliman (2022), Garcia-Vicuna (2022) (1, 20-22).

종합된 근거 합성 결과는 tocilizumab과 sarilumab의 결과를 구분하여 제시하였다.

Tocilizumab에 대한 근거 문헌은 15편이었으며, 연구에 포함된 환자의 특성을 다음과 같이 구분하여 근거를 합성하였다: (1) NIAID Ordinal scale 6-7: 고유량 산소치료, 기계호흡, 혹은 체외막산소요법 치료를 받는 입원 환자(1편), (2) NIAID Ordinal scale 5: 마스크 혹은 비강 캐놀라 산소 치료를 받는 입원 환자(5편), (3) NIAID Ordinal scale 4-7: 그 외 중증도와 산소 치료의 종류가 혼재된 입원 환자(9편).

고유량 산소치료, 기계호흡, 혹은 체외막산소요법 치료를 받는 입원 환자를 대상으로 tocilizumab에 대한 치료에 대한 근거 문헌은 1편이었으며, 침습적 기계적 환기로의 진행, 퇴원, 중대한 이상반응은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 반면, 28일 사망은 중재군에서 대조군보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였다.

마스크 혹은 비강 캐놀라 산소 치료를 받는 입원 환자를 대상으로 tocilizumab에 대한 치료에 대한 근거 문헌은 5편이었으

며, 28일 사망, 침습적 기계적 환기로의 진행, 퇴원, 중환자실 치료는 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 반면, 중대한 이상반응은 중재군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였다.

중증도가 혼재된 입원 환자를 대상으로 tocilizumab에 대한 치료에 대한 근거 문헌은 9편이었으며, 퇴원은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 반면, 28일 사망, 침습적 기계적 환기로의 진행, 중환자실 내원은 중재군에서 대조군보다 통계적으로 유의하게 개선되었다. 중대한 이상반응은 중재군과 대조군사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): tocilizumab

Outcomes (Importance)	Population	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)	high flow oxygen therapy or mechanical ventilation	358 per 1,000	279 per 1,000 (225 to 347)	RR 0.78 (0.63 to 0.97)	747 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
	Oxygen therapy with mask or nasal cannula, but not high flow oxygen therapy and mechanical ventilation	87 per 1,000	76 per 1,000 (51 to 114)	RR 0.87 (0.58 to 1.30)	1125 (5 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b}
	Mixed patients (hospitalized)	299 per 1,000	269 per 1,000 (248 to 293)	RR 0.90 (0.83 to 0.98)	6033 (8 studies)	⊕⊕⊕⊕ High
Progression to Invasive Mechanical ventilation (Critical)	high flow oxygen therapy or noninvasive mechanical ventilation	425 per 1,000	348 per 1,000 (276 to 433)	RR 0.82 (0.65 to 1.02)	515 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b}
	Oxygen therapy with mask or nasal cannula, but not high flow oxygen therapy	131 per 1,000	105 per 1,000 (65 to 170)	RR 0.8 (0.5 to 1.3)	673 (4 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b}
	Mixed patients (hospitalized)	193 per 1,000	151 per 1,000 (131 to 172)	RR 0.78 (0.68 to 0.89)	4289 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ High
Discharge (Important)	high flow oxygen therapy or mechanical ventilation	672 per 1,000	746 per 1,000 (685 to 819)	RR 1.11 (1.02 to 1.22)	755 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High
	Oxygen therapy with mask or nasal cannula, but not high flow oxygen therapy and mechanical ventilation	725 per 1,000	725 per 1,000 (667 to 797)	RR 1.00 (0.92 to 1.10)	561 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ High
	Mixed patients (hospitalized)	517 per 1,000	563 per 1,000 (512 to 615)	RR 1.09 (0.99 to 1.19)	4934 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ High

Outcomes (Importance)	Population	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
		Risk with SOC	Risk with tocilizumab			
Serious Adverse Events (Important)	high flow oxygen therapy or mechanical ventilation	27 per 1,000	25 per 1,000 (11 to 61)	RR 0.93 (0.39 to 2.22)	755 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b}
	Oxygen therapy with mask or nasal cannula, but not high flow oxygen therapy and mechanical ventilation	266 per 1,000	189 per 1,000 (141 to 253)	RR 0.71 (0.53 to 0.95)	1125 (5 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b}
	Mixed patients (hospitalized)	279 per 1,000	254 per 1,000 (221 to 293)	RR 0.91 (0.79 to 1.05)	1919 (7 studies)	⊕⊕⊕⊕ High
ICU admission (Important)	Oxygen therapy with mask or nasal cannula, but not high flow oxygen therapy and mechanical ventilation	423 per 1,000	372 per 1,000 (216 to 643)	RR 0.88 (0.51 to 1.52)	426 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b}
	Mixed patients (hospitalized)	303 per 1,000	176 per 1,000 (112 to 273)	RR 0.58 (0.37 to 0.90)	266 (2 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{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. 표본수와 event 수가 적음
- b. 신뢰구간이 넓거나 null effect 구간(0.75-1.25)과 겹침

Sarilumab에 대한 근거 문헌은 9편이었으며, 28일 사망, 기계적 환기, 퇴원, 중대한 이상반응, 임상적 개선, 중환자실 입원에서 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): sarilumab

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with sarilumab compared to placebo (2022) total			
mortality at day 28 (Critical)	228 per 1,000	224 per 1,000 (176 to 286)	RR 0.98 (0.77 to 1.25)	2483 (9 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Progression to Invasive Mechanical ventilation (Critical)	82 per 1,000	109 per 1,000 (39 to 309)	RR 1.34 (0.48 to 3.79)	145 (2 studies)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Clinical Improvement (Important)	429 per 1,000	446 per 1,000 (390 to 506)	RR 1.04 (0.91 to 1.18)	1624 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ High
Discharge (Important)	580 per 1,000	609 per 1,000 (545 to 684)	RR 1.05 (0.94 to 1.18)	1710 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ High
ICU admission (Important)	91 per 1,000	97 per 1,000 (50 to 186)	RR 1.06 (0.55 to 2.03)	617 (2 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b}
Serious Adverse Events (Important)	271 per 1,000	276 per 1,000 (249 to 312)	RR 1.02 (0.92 to 1.15)	2041 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ 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. 신뢰구간이 넓거나 null effect 구간(0.75-1.25)과 겹침
- b. 표본수와 event 수가 적음

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

고유량 산소치료, 기계호흡, 혹은 체외막산소요법 치료를 받는 환자만을 대상으로하는 tocilizumab 치료의 핵심적 결과지표인 사망과 기계적 환기에 대한 근거문헌은 1편이었다. 근거수준은 사망과 침습적 기계적 환기로의 진행의 발생 건수가 적고 신뢰구간이 무효 구간(0.75-1.25)과 겹쳐 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '중등도'이며, 종합 근거수준도 '중등도'로 판정하였다.

마스크 혹은 비강 캐놀라 산소 치료를 받는 입원 환자 대상 tocilizumab 치료의 핵심적 결과지표인 사망과 기계 호흡에 대한 근거문헌은 5편이었다. 권고 등급은 사망과 침습적 기계적 환기로의 진행의 발생 건수가 적고 무효 구간(0.75-1.25)과 겹쳐 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 사망과 기계적 환기에서 각각 '중등도'이며, 종합 근거수준도 '중등도'로 판정하였다.

다양한 중증도의 입원 환자를 대상으로 하는 tocilizumab 치료에 대한, 핵심적 결과지표인 사망과 기계적 환기에 대한 근거문헌은 9편이었다. 근거 문헌의 수와 결과의 일관성 등을 고려하여, 종합 근거수준은 '높음'으로 판정하였다.

Sarilumab의 핵심적 결과지표에 대한 근거문헌은 9편으로, 근거수준은 기계적 환기에서 비정밀성 항목의 표본수가 적고 신뢰구간이 넓거나 무효 구간(0.75-1.25)과 겹쳐 1단계 등급을 낮춰 '낮음'이었고, 근거 문헌의 수와 결과의 일관성 등을 고려하여 종합 근거수준을 '낮음'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 일차 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 치료로의 진행과 같은 질환 악화에 대한 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.

Sarilumab의 경우에는 총 9개의 무작위배정임상연구가 보고되어 있었고, 유의한 부작용은 확인되지 않았으며 임상 지표를 보고한 연구들에서 약물 투여군에서 일관된 이득이 관찰되지 않아 추가 연구가 요구된다.

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 되었으며 급여 대상 약제이다. 약물의 접근성 또한 낮지 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 병합 투여하는 것을 강한 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 조건부 권고를 하고 있다. 호주 가이드라인은 산소치료가 필요한 COVID-19 환자 중 전신 염증의 근거가 있는 경우 사용을 권고하였다.

참고문헌

1. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Resche-Rigon M, Tharaux PL, Ravaud P. Effect of Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Adult Patients with COVID-19 Pneumonia: two Randomised Controlled Trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group. Eur Respir J. 2022.
2. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Malhotra A, Hunter BD, et al. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA). EclinicalMedicine. 2022;47:101409.
3. 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.
4. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaut 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. Broman N, Feuth T, Vuorinen T, Valtonen M, Hohenthal U, Löyttyniemi E, et al. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM—a prospective, randomized, single-centre, open-label study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1258-70.
 14. Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, Maes B, Bosteels C, Tavernier SJ, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1427-38.
 15. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Djossou F, Nguyen Y, Arlet J-B, et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: A randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group. *EClinicalMedicine*. 2022;46:101362.
 16. Sivapalasingam S, Lederer DJ, Bhole R, Hajizadeh N, Criner G, Hosain R, et al. Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Clin infect dis*. 2022.
 17. Merchant N, Cárcel S, Garrido-Gracia JC, Trigo-Rodríguez M, Moreno MÁ E, León-López R, et al. Early Use of Sarilumab in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia and Features of Systemic Inflammation: the SARICOR Randomized Clinical Trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(2):e0210721.

18. Sancho-López A, Caballero-Bermejo AF, Ruiz-Antorán B, Múñez Rubio E, García Gasalla M, Buades J, et al. Efficacy and Safety of Sarilumab in patients with COVID19 Pneumonia: A Randomized, Phase III Clinical Trial (SARTRE Study). *Infect Dis Ther.* 2021;10(4):2735-48.
19. Corimuno-Collaborative group. Sarilumab in adults hospitalised with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia (CORIMUNO-SARI-1): An open-label randomised controlled trial. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(1):e24-e32.
20. 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.
21. Branch-Elliman W, Ferguson R, Doros G, Woods P, Leatherman S, Strymish J, et al. Subcutaneous sarilumab for the treatment of hospitalized patients with moderate to severe COVID19 disease: A pragmatic, embedded randomized clinical trial. *PloS one.* 2022;17(2):e0263591.
22. García-Vicuña R, Rodríguez-García SC, Abad-Santos F, Hernández AB, García-Fraile L, Blandino AB, et al. Subcutaneous IL-6 Inhibitor Sarilumab vs. Standard Care in Hospitalized Patients With Moderate-To-Severe COVID-19: An Open Label Randomized Clinical Trial. *Frontiers in medicine.* 2022;9.