

## ○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 JAK inhibitor의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효능이 어떠한가?

## ○ PICO 요소

**Population:** 코로나19 확진자

**Intervention:** Janus Kinase (JAK) selective inhibitor (baricitinib, ruxolitinib, tofacitinib)

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

**Outcomes:**

(1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기(급성호흡부전)로의 진행

(2) 중요한(important): 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응

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

## ○ 권고문

9-1. Baricitinib은 산소 투여가 필요하지만 침습적 기계환기를 받지 않는 코로나19 환자들에게 투여할 수 있다. (근거수준: 중등도, 권고등급: B, 조건부 권고)

9-2. Tofacitinib은 산소 투여가 필요하지만 침습적 기계환기를 받지 않는 코로나19 환자들에게 투여할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)

임상적 고려사항 : Baricitinib과 Tofacitinib의 투여 고려시, 금기사항이 없는 한 항바이러스제 및 스테로이드제 등의 표준치료와 병용 투여하는 것을 권한다.

**9-3. 코로나19 환자에게 Ruxolitinib 투여는 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)**

| [권고문 개정 관련 정보] |  |
|----------------|--|
| 2022.08.       | Baricitinib과 tofacitinib에 대한 추가적인 연구결과를 근거로 baricitinib과 tofacitinib에 대한 권고문을 분리하여 서술하고 근거수준을 조정함. 중증환자의 baricitinib에 대한 권고문은 조건부 권고를 유지하되, 근거수준은 '낮음'에서 '중등도'로 올림 |

○ JAK 억제제(inhibitor) 관련 기본 정보

Janus kinase (야누스 인산화효소, JAK) 억제제는 경구 의약품으로 투여할 수 있는 약 400 Da의 작은 분자량으로, 세포 내부에 도달하기 쉽고 세포 내 신호 분자를 직접 억제한다. 이들 약제는 tofacitinib(토파시티닙), baricitinib(바리시티닙) 및 ruxolitinib(룩소리티닙)이 있으며, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 궤양성 대장염, 골수섬유증, 진성 적혈구 증가증 및 스테로이드 불응성 이식편대숙주질환(graft versus host disease, GVHD)치료에 사용된다.

많은 사이토카인 수용체는 인산화효소 활성이 결여되어 있기 때문에 JAK과 같은 tyrosine kinase에 의존하여 세포 외 환경에서 핵으로 신호를 전송한다. 즉, 사이토카인이 세포면수용체와 결합하면 수용체 관련 JAK이 활성화되어 인산화된다. 활성화된 JAK은 signal transducers and activators of transcription (STAT)를 활성화시켜 면역세포의 분열, 생존, 활성화와 관련된 유전자의 전사를 유발한다. 이렇게 JAK-STAT 경로는 여러 가지 사이토카인과 성장인자들의 세포 내 신호 전달 체계에

관여한다. JAK은 두 개의 인산화효소 도메인을 가지는데 진정한 인산화효소와 허위의 인산화효소로 구성되어 로마의 신인 야누스로부터 이름이 유래되었다.

JAK tyrosine kinase family에는 JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 4가지 유형이 있다. 다른 JAK 억제제는 서로 다른 목표 부위에 작용한다. JAK1과 JAK2는 IL-6, Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IL-23과 같은 염증을 유발하는 사이토카인의 신호 전달에 관여한다. 반면, JAK3는 T 세포와 natural killer (NK) cell의 신호 전달에 관여한다. 따라서 JAK1과 JAK2만 선택적으로 억제하면 JAK3의 작용은 억제되지 않으므로 정상적인 면역 체계에 대한 해로운 영향을 줄일 수 있다. Baricitinib과 ruxolitinib은 JAK1/2 선택적 억제제이며, tofacitinib은 JAK1/3 선택적 억제제인 동시에 JAK2 기능적 억제제이다.

Jak 억제제 치료로 가장 흔히 보고되는 부작용은 감염이다. 일반적인 감염의 발생률은 JAK 억제제를 투약 받은 환자들에서 높지만, 종양괴사인자 억제제, rituximab 및 tocilizumab 같은 생물학적 제제를 사용하는 환자들과 중증 감염의 발생률은 유사하다. 이 외에도 대상포진, 혈구감소증, 정맥 혈전증 등의 부작용이 있다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

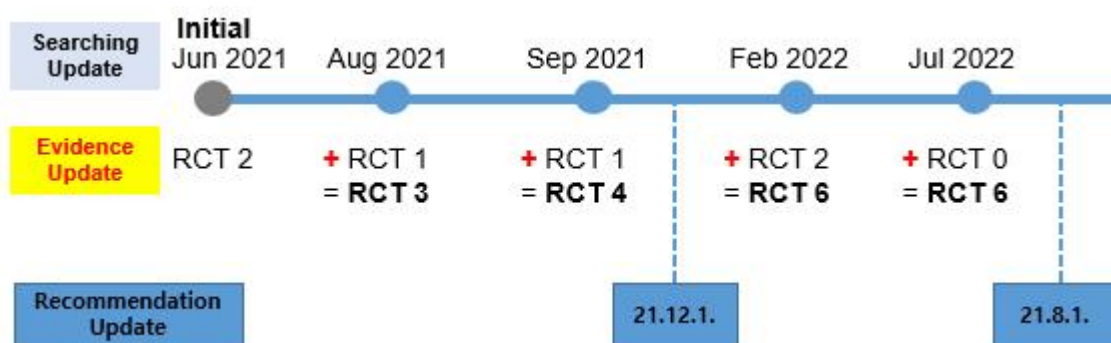


그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

문헌검색전략을 통해 2021년 6월 11일 최초 검색(1,165건) 이후, 매달 검색 업데이트를 통해 2022년 7월까지 122건이 추가로 검색되었다. 중복문헌을 제외하고 1,058건에 대해 제목과 초록을 검토하여 선별 후 총 67건의 원문을 1차 선정하였다. 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하여 문헌을 선별하였으며, 최종적으로 6편의 RCT 연구가 선택되었다(baricitinib 3편, tofacitinib 2편, ruxolitinib 1편).

Marconi 등(2021)의 연구(COV-BARRIER)는 코로나19를 진단받고 입원 치료가 요구되는 환자 중 침습성 인공호흡기 혹은 체외막산소공급(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)이 필요한 환자들을 제외한 환자들(National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale [NIAID-OS] score 4,5,6)을 대상으로 baricitinib을 1일 4 mg 경구 복용(2-mg 알약 두 알)과 대조군(위약)을 총 14일 간 혹은 퇴원 시까지 투약 후 치료 결과를 비교하였다. 중재군 764명과 대조군 761명을 대상으로 포함하였으며, 중재군과 대조군 모두 표준치료가 병행되었다(1). Kalil 등(2021)의 연구(ACCT-2)는 코로나19를 진단받고 입원 치료가 필요한 환자(NIAID-OS score 4,5,6,7)들을 대상으로 baricitinib을 1일 4 mg 경구 복용(2-mg 알약 두 알)과 함께 remdesivir의 병용 투약군과 대조군(위약+remdesivir)을 비교한 연구로 중재군 515명과 대조군 518명을 대상으로 포함하고 있다(2). 이들은 앞의 COV-BARRIER 연구와 달리 침습성 인공호흡기 혹은 체외막산소공급 치료군을 포함하였다. Guimarães 등(2021)은 진단 후 72시간 내 입원이 요구되는 코로나19 환자들 중 침습성 또는 비침습성 인공호흡기 혹은 체외막산소공급이 필요한 환자들을 제외한 환자들(National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale [NIAID-OS] score 4,5,6)을 대상으로 tofacitinib 10mg 1일 2회 복용군과 대조군(위약)을 비교한 연구로 중재군 144명과 대조군 145명을 대상으로 포함하였다. 중재군과 대조군 모두 표준치료가 병행되었다(3). Cao 등(2020)의 연구는 중증 코로나19환자(중국 코로나19 진료지침 기준; 호흡수  $\geq 30$  회/분, SaO<sub>2</sub>  $\leq 93\%$ , 혹은 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  mmHg)들 중 인공호흡기 치료가 요구되거나 쇼크 혹은 폐 이외의 장기부전이 확인된 환자들을 제외한 나머지 환자들

을 대상으로 ruxolitinib 1일 2회 5mg 복용과 대조군(위약)을 비교한 연구로 중재군 20명과 대조군 21명을 대상자로 포함하고 있다. 중재군과 대조군 모두 표준치료가 병행되었다(4). Ely 등(2022)의 연구는 침습성 인공호흡기 혹은 체외막산소공급 치료가 필요한 중환자를 대상으로 baricitinib 4mg(1일 1회) 혹은 위약을 최대 14일간 투여하고 28일 시점의 치료 결과(사망률은 60일 시점까지 추적관찰)를 비교하였다. 중재군은 51명, 위약군은 50명이었으며, 중재군과 대조군 모두 표준치료를 병행하였다(5). Murugesan 등(2022)의 연구는 입원 시 기계적 환기가 필요했던 환자를 제외한 영상학적으로 증명된 폐렴 입원 환자를 대상으로 tofacitinib 10mg 1일 2회 복용 + 표준치료 병용군과 표준치료 단독군을 14일간 비교한 연구로 중재군과 대조군에 각각 50명의 환자들이 포함되었다(6).

종합 근거는 baricitinib과 tofacitinib, ruxolitinib의 결과를 구분하여 제시하였다.

Baricitinib에 대한 근거 문헌은 총 3편이었다. 28일 사망 발생(3편), 침습적 기계환기 혹은 체외막산소요법 치료로의 진행(1편), 중증 이상반응 발생(3편)은 baricitinib군이 대조군 대비 통계적으로 유의하게 적었으나, 다른 변수의 경우에는 baricitinib군과 대조군 사이 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR, 0.65, 95%CI: 0.51, 0.81; 침습적 기계환기 혹은 체외막산소요법 치료로의 진행, RR 0.66, 95%CI: 0.46, 0.93; 중증의 이상반응, RR 0.77, 95%CI: 0.66, 0.90).

사망 지표에 대해서는 환자의 특성에 따라 다음과 같이 구분하여 분석이 가능하였다; (1) NIAID Ordinal scale 7: 침습적 기계호흡 혹은 체외막산소요법 치료를 받는 심각한 환자(2편), (2) NIAID Ordinal scale 6: 고유량 산소 혹은 비침습적 기계호흡 치료를 받는 중증 환자(2편), (3) NIAID Ordinal scale 5: 마스크 혹은 비강 캐놀라 산소 치료를 받는 입원환자(2편), (4) NIAID Ordinal scale 4: 그 외 치료 중인 입원 환자(2편). 고유량 산소 혹은 비침습적 기계호흡 치료를 받거나((RR 0.59, 95%CI: 0.42, 0.85), 마스크 혹은 비강 캐놀라 산소요법 치료를 받는 경우(RR 0.62, 95%CI: 0.41, 0.95), baricitinib군이 대조군 대비 통계적으로 유의하게 개선되었다.

■ **결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Baricitinib**

| Outcomes<br>(Importance)  | Anticipated absolute effects* (95% CI) |                                      | Relative<br>effect<br>(95% CI)   | Nº of<br>participants<br>(studies) | Certainty of the<br>evidence<br>(GRADE) |
|---|--|--------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|---|
|   | Risk with placebo                      | Risk with JAK<br>inhibitors          |                                  |                                    |   |
| All-cause mortality at<br>28d<br><br>(Critical)   | 125 per 1,000                          | <b>81 per 1,000</b><br>(66 to 100)   | <b>RR 0.65</b><br>(0.51 to 0.81) | 2652<br>(3 RCTs)                   | ⊕⊕⊕○<br>Moderate <sup>a</sup>           |
| (1) Invasive mechanical<br>ventilation or ECMO  | 383 per 1,000                          | <b>295 per 1,000</b><br>(195 to 441) | <b>RR 0.77</b><br>(0.51 to 1.15) | 212<br>(2 studies)                 | ⊕⊕○○<br>Low <sup>a,b</sup>              |
| (2) High flow oxygen<br>therapy or non-<br>invasive mechanical<br>ventilation   | 227 per 1,000                          | <b>134 per 1,000</b><br>(95 to 193)  | <b>RR 0.59</b><br>(0.42 to 0.85) | 586<br>(2 studies)                 | ⊕⊕⊕○<br>Moderate <sup>a</sup>           |
| (3) Oxygen therapy<br>with mask or nasal<br>cannula, but not high<br>flow oxygen therapy<br>and mechanical<br>ventilation                           | 71 per 1,000                           | <b>44 per 1,000</b><br>(29 to 67)    | <b>RR 0.62</b><br>(0.41 to 0.95) | 1526<br>(2 studies)                | ⊕⊕⊕○<br>Moderate <sup>a</sup>           |
| (4) Hospitalized  | 24 per 1,000                           | <b>6 per 1,000</b><br>(1 to 57)      | <b>RR 0.27</b><br>(0.03 to 2.39) | 328<br>(2 studies)                 | ⊕⊕○○<br>Low <sup>a, b</sup>             |
| Progression to high-flow<br>oxygen, non-invasive<br>ventilation, invasive<br>mechanical ventilation<br>(including ECMO), or death<br><br>(Critical) | 306 per 1,000                          | <b>278 per 1,000</b><br>(238 to 327) | <b>RR 0.91</b><br>(0.78 to 1.07) | 1518<br>(1 RCT)                    | ⊕⊕⊕○<br>Moderate <sup>c</sup>           |
| New use of mechanical<br>ventilation or ECMO<br><br>(Critical)  | 152 per 1,000                          | <b>100 per 1,000</b><br>(70 to 141)  | <b>RR 0.66</b><br>(0.46 to 0.93) | 922<br>(1 RCT)                     | ⊕⊕○○<br>Low <sup>a, c</sup>             |

| Outcomes<br>(Importance)   | Anticipated absolute effects* (95% CI) |                                      | Relative effect<br>(95% CI)      | Nº of participants<br>(studies) | Certainty of the evidence<br>(GRADE) |
|--|--|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
|  | Risk with placebo                      | Risk with JAK inhibitors             |                                  |                                 |                                      |
| New use of noninvasive ventilation or high-flow oxygen<br>(Critical) | 236 per 1,000                          | <b>196 per 1,000</b><br>(148 to 259) | <b>RR 0.83</b><br>(0.63 to 1.10) | 706<br>(1 RCT)                  | ⊕⊕○○<br>Low <sup>a,b,c</sup>         |
| Serious adverse events<br>(Important)                                | 210 per 1,000                          | <b>162 per 1,000</b><br>(139 to 189) | <b>RR 0.77</b><br>(0.66 to 0.90) | 2634<br>(3 RCTs)                | ⊕⊕⊕⊕<br>High                         |
| Recovery<br>(Important)  | 729 per 1,000                          | <b>773 per 1,000</b><br>(744 to 809) | <b>RR 1.06</b><br>(1.02 to 1.11) | 2659<br>(3 RCTs)                | ⊕⊕⊕⊕<br>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. 적은 event 수 혹은 적은 표본 수

b. 신뢰구간이 넓거나 null effect (0.75-1.25)와 겹침

c. 1개 연구

Tofacitinib에 대한 근거 문헌은 총 2편이었으며, 2편 모두 침습성 인공호흡기 혹은 체외막산소공급 치료가 필요하지 않았던 일반 입원환자를 대상으로 진행된 문헌이었다. 28일 사망 발생 환자수(2편)는 tofacitinib군이 대조군 대비 통계적으로 유의하게 적었으나 중증의 이상반응 발생 환자 수(2편)는 tofacitinib군과 대조군 사이 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR, 0.62, 95%CI: 0.40,

0.96; 중증의 이상반응, RR 1.18, 95%CI: 0.65, 2.17).

■ **결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Tofacitinib**

| Outcomes<br>(Importance)  | Anticipated absolute effects* (95% CI) |                                      | Relative<br>effect<br>(95% CI)       | Nº of<br>participants<br>(studies) | Certainty of the<br>evidence<br>(GRADE) |
|---|--|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---|
|   | Risk with placebo                      | Risk with JAK<br>inhibitors          |                                      |                                    |   |
| Death through 28d<br>(Critical)   | 215 per 1,000                          | <b>134 per 1,000</b><br>(86 to 207)  | <b>RR 0.62</b><br>(0.40 to 0.96)     | 389<br>(2 RCTs)                    | ⊕⊕○○<br>Low <sup>a,b</sup>              |
| Patients required<br>mechanical ventilation<br>during trial<br>(Critical) | 0 per 1,000                            | <b>0 per 1,000</b><br>(0 to 0)       | not estimable                        | 100<br>(1 RCT)                     | ⊕⊕○○<br>Low <sup>a,b,d</sup>            |
| Alive and not<br>hospitalized at 28d<br>(Important)                       | 910 per 1,000                          | <b>929 per 1,000</b><br>(874 to 992) | <b>RR 1.02</b><br>(0.96 to 1.09)     | 289<br>(1 RCT)                     | ⊕⊕⊕○<br>Moderate <sup>b,d</sup>         |
| Patients required ICU<br>care during trial<br>(Important)                 | 0 per 1,000                            | <b>0 per 1,000</b><br>(0 to 0)       | <b>RR 3.00</b><br>(0.13 to<br>71.92) | 100<br>(1 RCT)                     | ⊕○○○<br>Very low <sup>a,b,c,d</sup>     |
| Serious adverse events<br>(Important)                                     | 87 per 1,000                           | <b>103 per 1,000</b><br>(57 to 189)  | <b>RR 1.18</b><br>(0.65 to 2.17)     | 389<br>(2 RCTs)                    | ⊕○○○<br>Very low <sup>a,b,c</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



| Outcomes<br>(Importance) | Anticipated absolute effects* (95% CI) |                          | Relative effect<br>(95% CI) | Nº of participants<br>(studies) | Certainty of the evidence<br>(GRADE) |
|--------------------------|--|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
|                          | Risk with placebo                      | Risk with JAK inhibitors |                             |                                 |                                      |

**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. open label study, randomization에 대한 설명이 없음
- b. 적은 event 수 혹은 적은 표본 수
- c. 신뢰구간이 넓거나 null effect (0.75-1.25)와 겹침
- d. 1개 연구

1개의 RCT 연구만 포함된 ruxolitinib의 경우 사망률을 감소시키는 경향은 있었으나 환자수가 적어 통계적 유의성은 없었다(사망, RR, 0.15, 95%CI: 0.01, 2.73).

**■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Ruxolitinib**

| Outcomes<br>(Importance)    | Anticipated absolute effects* (95% CI) |  | Relative effect<br>(95% CI)      | Nº of participants<br>(studies) | Certainty of the evidence<br>(GRADE) |
|-----------------------------|--|--|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
|                             | Risk with placebo                      | Risk with JAK inhibitors               |                                  |                                 |                                      |
| D28 mortality               | 143 per 1,000                          | <b>21 per 1,000</b><br>(1 to 390)      | <b>RR 0.15</b><br>(0.01 to 2.73) | 41<br>(1 study)                 | ⊕○○○<br>Very low <sup>a,b,c</sup>    |
| Clinical improvement at 21d | 857 per 1,000                          | <b>900 per 1,000</b><br>(720 to 1,000) | <b>RR 1.05</b><br>(0.84 to 1.32) | 41<br>(1 study)                 | ⊕○○○<br>Very low <sup>a,b,c</sup>    |
| Serious adverse events      | 190 per 1,000                          | <b>23 per 1,000</b><br>(2 to 387)      | <b>RR 0.12</b><br>(0.01 to 2.03) | 41<br>(1 study)                 | ⊕○○○<br>Very low <sup>a,b,c</sup>    |

| Outcomes<br>(Importance) | Anticipated absolute effects* (95% CI) |                             | Relative<br>effect<br>(95% CI) | N <sup>o</sup> of<br>participants<br>(studies) | Certainty of the<br>evidence<br>(GRADE) |
|--------------------------|--|-----------------------------|--------------------------------|--|---|
|                          | Risk with placebo                      | Risk with JAK<br>inhibitors |                                |  |   |

\*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 (0.75-1.25)와 겹침
- b. 적은 표본수
- c. 1개 연구

#### ○ 권고 고려사항

##### 1. 근거수준(GRADE 적용)

코로나19 환자에서 baricitinib 치료에 대한 근거수준은, 핵심적 결과지표에서 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '중등도'이며, 종합 근거수준도 '중등도'로 판정하였다.

코로나19 환자에서 tofacitinib 치료에 대한 근거수준은, 핵심적 결과지표에서 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '낮음'이며, 종합 근거수준도 '낮음'로 판정하였다.

코로나19 환자에서 ruxolitinib 치료에 대한 근거수준은, 핵심적 결과지표에서 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간 등으로 인해 비정밀성 항목에서 3단계 등급을 낮춰 '매우 낮음'이며, 종합 근거수준도

'매우 낮음'으로 판정하였다.

## 2. 이득과 위해

Baricitinib, tofacitinib, 그리고 ruxolitinib의 효과와 안전성에 대해서는 총 6개의 RCT가 보고되어 있었다. 사망이나 중증 경과로의 진행 등 중요한 임상 지표를 일차 지표로 보고한 연구들에서 baricitinib 투여는 고유량 산소 혹은 비침습적 인공호흡기 치료를 받는 환자들에서 일관된 이득이 관찰되었으며, tofacitinib도 침습적 인공호흡기 치료 혹은 체외막산소공급가 요구되는 환자를 제외한 입원이 필요한 코로나19 환자에서 28일 사망률이나 급성호흡부전으로의 진행을 유의하게 줄일 수 있다는 결과가 확인되었다. 한편, ruxolitinib과 관련된 RCT는 1개가 확인되었는데 해당 문헌에서 ruxolitinib의 투약 프로토콜이 명확하지 않았고, 이 약제를 통해 사망률이 유의하게 감소되지 못하였으며 전반적 임상적 호전에도 유의한 효과가 없었다. 따라서 지금까지의 근거를 바탕으로 판단할 때 코로나19 환자들 중 baricitinib이 고유량 산소 혹은 비침습적 인공호흡기 치료를 받는 환자들에게 사망이나 중증 경과의 빈도를 줄이거나 임상적 호전까지의 기간을 단축시킬 가능성이 있고, tofacitinib은 침습적 인공호흡기 치료 혹은 체외막산소공급가 요구되는 환자를 제외한 입원이 필요한 코로나19 환자에서 사망이나 중증 경과의 빈도를 줄일 가능성이 있다

## 3. 가치와 선호도

분석에 포함된 6개의 RCT 연구에서 JAK 억제제가 대조군보다 중증 부작용이나 이로 인한 약물 중단 빈도를 유의하게 높인다는 근거는 없었다. 한편, baricitinib을 투약 받은 환자에서 중증 부작용의 발생빈도는 약 16.4%였는데, baricitinib 투여군이 대조군 대비 통계적으로 유의하게 오히려 부작용 발생빈도가 적었다. 중증 감염이나 정맥 혈전증의 빈도는 시험군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다. Tofacitinib의 경우 1개 문헌에서 중증 감염 발생이 시험군과 대조군에서 각각 3.5%

와 4.2%로 확인되었으나, 약물 중단을 유발한 가장 흔한 부작용은 간기능 이상(4.2% vs 0.7%)이나 림프구 감소(2.8% vs 1.4%)로 시험군에서 그 빈도가 더 높은 것으로 보고되었고, 다른 1개 문헌에서는 시험군에서 중증 이상반응이 발생하지 않은 것으로 보고되었다. 한편, 1개 RCT 연구만 확인된 ruxolitinib도 중증 이상 반응이 시험군에서 발생하지 않은 것으로 나타났다.

#### 4. 자원(비용 포함)

Baricitinib은 이미 다른 질환 환자를 대상으로 국내에서 사용 승인이 되어있고, 코로나19로 입원한 환자에서 스테로이드를 투여할 수 없는 경우 remdesivir와 baricitinib을 병용 투여할 수 있는 보험 급여가 인정되고 있어 비용적 부담도 적은 편이다. Tofacitinib과 ruxolitinib은 다른 질환으로 국내에서 사용 승인은 되어있으나 코로나19에서 보험 급여는 인정되고 있지 않으며 허가사항에도 없다.

#### 5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

WHO 가이드라인에서는 JAK 억제제 중 baricitinib을 중증 이상의 환자에서 투여를 강하게 권고하고 있다. 반면 tofacitinib과 ruxolitinib에 대해서는 조건부로 사용 권고하지 않고 있다. 미국감염학회 진료지침에서는 산소 치료 및 비침습적 인공호흡이 필요한 중증 환자에게 스테로이드와 함께 baricitinib을 같이 투여할 것을 조건부 권고하고 있다. 또한 금기 사항으로 인해 스테로이드를 투여할 수 없는 중증 입원 환자에게 remdesivir 단독 사용보다 baricitinib 사용을 remdesivir와 함께 투여할 것을 조건부 권고하고 있다. NIH 가이드라인에서는 산소 투여가 필요한 코로나19 입원 환자 초기에 전신 염증이 빠르게 진행되는 경우 baricitinib을 스테로이드 혹은 remdesivir와 함께 병합 치료제로 권고하고 있었다.

#### 6. 기타 고려사항

JAK inhibitor의 근거 연구들은 코로나19에 대한 표준치료와 함께 JAK inhibitor를 병용투여 하였을 때의 이득과 위해를 평가한 연구들이다. JAK inhibitor를 임상에서 투여 고려시 금기사항이 없는 항바이러스제 및 스테로이드 등의 표준 치료와 병용 투여하는 것이 필요하다.

## 참고문헌

1. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021.
2. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(9):795-807.
3. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(5):406-15.
4. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):137-46. e3.
5. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(4):327-36.
6. Murugesan H, Cs G, Nasreen HS, Santhanam S, M G, Ravi S, et al. An Evaluation of Efficacy and Safety of Tofacitinib, A JAK Inhibitor in the Management of Hospitalized Patients with Mild to Moderate COVID-19 - An Open-Label Randomized Controlled Study. *J Assoc Physicians India*. 2022;69(12):11-2.