

○ 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, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간)

(2) 중요한(important): 기계환기(급성호흡부전)로의 진행, 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응

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

○ 권고문

9-1. baricitinib과 tofacitinib은 고유량 산소 혹은 비침습적 인공호흡기 치료가 필요한 코로나19 환자들에게 투여할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)

9-2. baricitinib과 tofacitinib은 침습적 인공호흡기 치료가 필요한 코로나19 환자들에게 투여가 권고되지 않는다. (근거수준: 낮음, 권고등급: C, 조건부 시행 반대)

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

○ JAK 억제제(inhibitor) 관련 기본 정보

야누스 인산화효소(Janus kinase, JAK) 억제제는 경구 의약품으로 투여할 수 있는 약 400 Da의 작은 분자량으로, 세포 내부에 도달하기 쉽고 세포 내 신호 분자를 직접 억제한다. 이들 약제는 토파시티닙(tofacitinib), 바리시티닙(baricitinib) 및 룩소리티닙(ruxolitinib)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 티로신 인산화효소(tyrosine kinase)에 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, 중앙괴사인자 억제제, 리톡시맙 및 토실리주맙 같은 생물학적 제제를 사용하는 환자들과 중증 감염의 발생률은 유사하다. 이 외에도 대상포진, 혈구감소증, 정맥혈전증 등의 부작용이 있다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

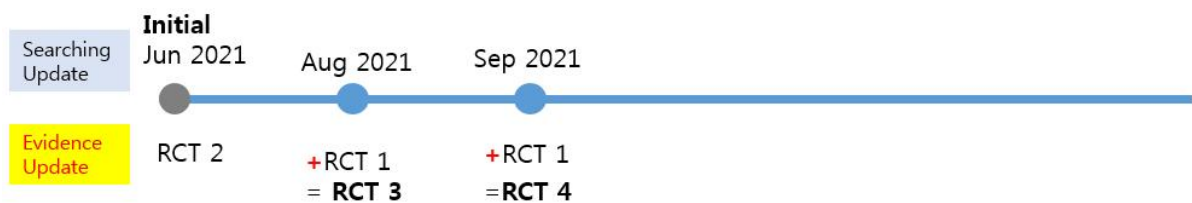


그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

문헌검색전략을 통해 중복을 제외하고 총 1,118건의 연구를 찾았고, 문헌선별과정에서 995건을 평가하여 총 64편의 원문을 검토했으며, 최종적으로 4편의 RCT 연구(baricitinib 2편, ruxolitinib 1편, tofacitinib 1편)

가 선택되었다.

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 ≥ 30 회/분, SaO₂ $\leq 93\%$, 혹은 PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg)들 중 인공호흡기 치료가 요구되거나 쇼크 혹은 폐 이외의 장기부전이 확인된 환자들을 제외한 나머지 환자들을 대상으로 ruxolitinib 1일 2회 5mg 복용과 대조군(위약)을 비교한 연구로 중재군 20명과 대조군 21명을 대상으로 포함하고 있다. 중재군과 대조군 모두 표준치료가 병행되었다(4).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

28일 사망 발생 환자수(4편), 심각한 이상반응(4편), 임상적 호전(3편), 기계적 환기 혹은 ECMO의 새로운 사용(1편)은 대조군 대비 중재군에서 통계적으로 유의하게 긍정적인 치료 효과가 확인되었다(사망, RR, 0.62, 95%CI: 0.50, 0.77; 심각한 이상반응, RR 0.82, 95%CI: 0.67, 0.99; 임상적 호전, RR 1.06, 95%CI: 1.02, 1.10; 기계적 환기 등, RR 0.66, 95%CI: 0.46, 0.93). 비침습적 기계적 환기 또는 고유량 산소 치료의 새로운 사용, 고유량 산소/비침습적 기계적 환기/ECMO/사망으로의 진행, 입원기간, 비침습적 기계적 환기 사용 기간의 경우에는 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(비침습적 기계적 환기/고유량 산소, RR 0.83,

95%CI: 0.63, 1.10; 고유량 산소/비침습적 기계적 환기/ECMO/사망, RR 0.91, 95%CI: 0.78, 1.07; 입원, MD 0.52, 95%CI: -1.27, 0.23; 기계적 환기 기간, MD -3.00, 95%CI: -6.87, 0.87).

분석에 포함된 3가지 연구는 침습성 인공 호흡기나 체외막산소공급 치료가 요구되는 환자가 대상자에서 제외되었거나, 나머지 한 가지 연구에서도 침습성 인공 호흡기나 체외막산소공급 치료가 요구되는 환자에서는 JAK 억제제의 긍정적인 치료 효과가 확인되지 않았다. Baricitinib과 tofacitinib은 RCT 연구에서 사망률의 유의한 감소 혹은 임상적 호전과의 연관성이 확인되었으나, 1개의 RCT 연구만 포함된 ruxolitinib의 경우 사망률 감소 혹은 임상적 호전이 확인되지 않았다. 특히, baricitinib에 관한 Marconi 등의 연구는 baricitinib은 스테로이드가 투약되지 않은 환자에서도 투약된 환자와 60일 사망률에서 유의한 차이를 보이지 않아 스테로이드를 투약 받지 못하는 환자에서 사용이 가능할 수 있음을 제시하였다.

■ **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)
	Risk with placebo	Risk with JAK inhibitors			
All-cause mortality at 28d (Critical)	126 per 1,000	78 per 1,000 (63 to 97)	RR 0.62 (0.50 to 0.77)	2888 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Serious adverse events (Important)	183 per 1,000	150 per 1,000 (123 to 181)	RR 0.82 (0.67 to 0.99)	2865 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Clinical improvement (Important)	749 per 1,000	794 per 1,000 (764 to 824)	RR 1.06 (1.02 to 1.10)	2599 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
New use of mechanical ventilation or ECMO (Critical)	152 per 1,000	100 per 1,000 (70 to 141)	RR 0.66 (0.46 to 0.93)	922 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
New use of noninvasive ventilation or high-flow oxygen (Critical)	236 per 1,000	196 per 1,000 (148 to 259)	RR 0.83 (0.63 to 1.10)	706 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a
Progression to high-flow oxygen, non-invasive ventilation, invasive mechanical ventilation (including ECMO), or death (Critical)	306 per 1,000	278 per 1,000 (238 to 327)	RR 0.91 (0.78 to 1.07)	1518 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with JAK inhibitors			
Duration of hospitalization (Important)	The mean duration of hospitalisation was 0	MD 0.52 lower (1.27 lower to 0.23 higher)	-	2490 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d
Duration of invasive mechanical ventilation (Critical)	The mean duration of invasive mechanical ventilation was 0	MD 3 lower (6.87 lower to 0.87 higher)	-	41 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{b,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

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. 신뢰구간에 null effect (0.75-1.25) 포함
- b. 적은 표본수, 1개 연구
- c. 1개 연구
- d. 통계적인 유의성이 없으며 신뢰구간이 넓음

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

코로나19 환자에서 JAK 억제제 치료에 대한 근거수준은, 핵심적 결과지표에서 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 2단계 등급을 낮춰 '낮음'이며, 종합 근거수준도 '낮음'으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

Baricitinib, tofacitinib, 그리고 ruxolitinib의 효과와 안전성에 대해서는 총 4개의 RCT가 보고되어 있었다. 사망이나 중증 경과로의 진행 등 중요한 임상 지표가 일차 지표인 연구를 보고한 연구들에서 baricitinib 투여가 고유량 산소 혹은 침습적 인공호흡기 치료를 받는 환자들에서 일관된 이득이 관찰되었으며, tofacitinib는 1개의 RCT 연구만 확인되었는데, 이 약제는 침습적 인공호흡기 치료 혹은 체외막산소공급가

요구되는 환자를 제외한 입원이 필요한 코로나19 환자에서 28일 사망률이나 급성호흡부전으로의 진행을 유의하게 줄일 수 있다는 결과가 확인하였다. 하지만, ruxolitinib과 관련된 RCT는 1개가 확인되었는데 ruxolitinib의 투약 프로토콜이 명확하지 않고, 이 약제를 통해 사망률을 유의하게 감소시키지 못하였으며 전반적 임상적 호전에도 유의한 도움을 주지 못하였다. 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 체외막산소공급이 요구되는 환자를 제외한 입원이 필요한 코로나19 환자에서 사망이나 중증 경과의 빈도를 줄일 가능성이 있다.

3. 가치와 선호도

분석에 포함된 4개의 RCT 연구에서 JAK 억제제가 대조군보다 중증 부작용이나 이로 인한 약물 중단 빈도를 유의하게 높인다는 근거는 없었다. 한편, baricitinib을 투약 받은 환자에서 중증 부작용의 발생 빈도가 약 15%로 확인되었으며, 통계적으로 유의하지는 않았으나 오히려 baricitinib 투여군에서 그 빈도가 적었다. 특히, 시험군과 대조군 사이에 중증 감염이나 정맥 혈전증의 빈도는 유의한 차이를 보이지 않았다. Tofacitinib의 경우 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 높았다. 한 개 RCT 연구가 있는 ruxolitinib의 경우 관련된 중증 이상 반응은 시험군에서는 발생하지 않았다.

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. Tofacitinib 또한 류마티스 관절염 환자를 대상으로 국내에서 사용 승인은 되어있으나 코로나19에서 보험 급여는 인정되고 있지 않으며, ruxolitinib은 골수섬유화증 등에 대한 국내 급여기준 적용 약물이나 코로나19에서는 보험 급여가 인정되어 있지 않다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

WHO 가이드라인에서는 JAK 억제제에 대한 언급은 확인할 수 없었으나 미국감염학회 진료 지침에서는 명시적으로, 염증 지표가 상승된 중증 환자에서 투약이 중등도 근거를 기반으로 조건부로 권고되고 있었다. 특히, 미국감염학회 지침에서는 스테로이드를 투약할 수 없는 중증 코로나19 환자에서 remdesivir와의 병합 투약이 낮은 근거 수준으로 조건부로 권고되고 있었다. NIH 가이드라인에서는 고유량 산소 혹은 비침습적 인공호흡기치료가 필요한 코로나19 입원 환자 초기에 전신 염증이 빠르게 진행되는 경우 baricitinib을 스테로이드 혹은 remdesivir와 함께 병합 치료제로 권고하고 있었다.

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.