제이퍼카정50,100밀리그램(퍼토브루티닙)(한국릴리(유))

가. 약제 정보

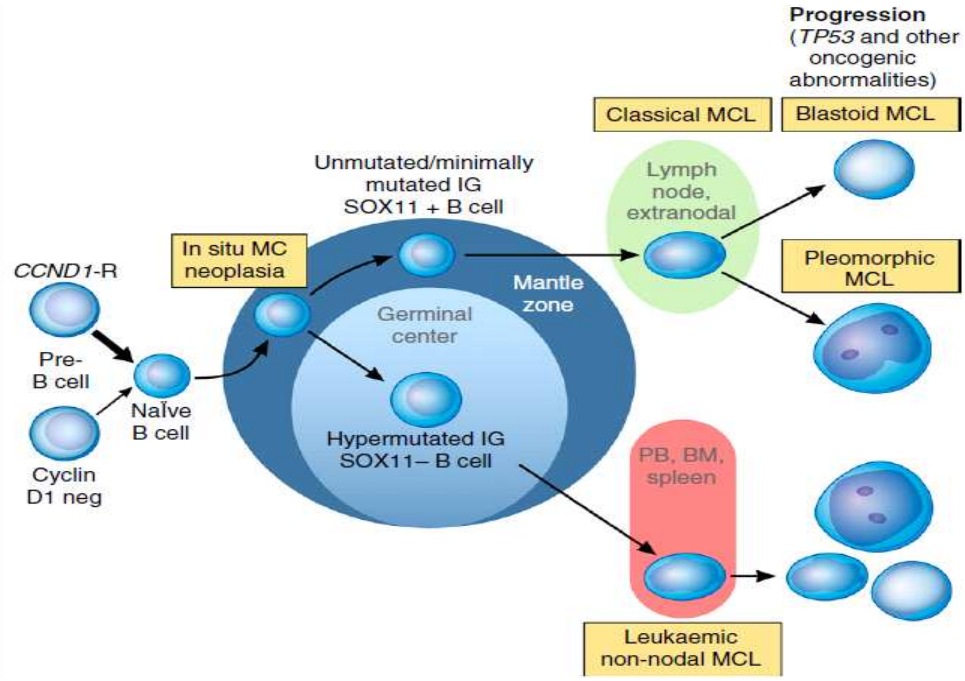
구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 pirtobrutinib 50mg, 100mg
제형 및 성상	50mg: 한 면에 "Lilly 50" 및 다른 면에 “6902”가 음각된 청색의 둥근모양 삼각형 필름코팅정 100mg: 한 면에 "Lilly 100" 및 다른 면에 "7026"이 음각된 청색의 원형 필름코팅정
효능・효과	이전에 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제를 포함한 두 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성 또는 불응성 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법
용법・용량	1. 권장용량 이 약의 권장용량은 1일 1회 200mg으로 경구투여한다. 가능하면 매일 같은 시간에 복용해야 한다. 이 약은 질병이 진행하거나 환자에게 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 복용한다. 2. 투여방법 이 약은 식사와 관계없이 매일 일정한 시간에 물과 함께 복용한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 부수거나 으깨거나 씹지 않아야 한다. 3. 복용을 놓친 경우 이 약의 복용을 놓친 후 12시간 이상이 경과한 경우, 복용을 하지 말고 다음 복용량을 예정된 시간에 복용한다. 구토가 발생하면 추가 용량을 복용하지 말고 다음 예정된 용량을 계속 투여한다. <이하 생략>
의약품 분류	421(항악성종양제), 전문의약품
ATC	L01EL05
약리기전	이 약은 브루톤 티로신 키나제(BTK)의 가역적인 비공유결합 억제제이다. BTK는 B 세포 항원 수용체(B cell antigen receptor, BCR) 및 사이토카인 수용체 경로의 신호 전달 단백질이다. B 세포에서 BTK 신호 전달은 B 세포의 증식(proliferation), 수송(trafficking), 화학 주성(chemotaxis), 그리고 부착(adhesion)에 필요한 경로를 활성화시킨다. 이 약은 C481 변이가 있는 BTK 뿐만 아니라 야생형 BTK에도 결합하여 BTK 키나제 활성을 억제한다.
품목허가일	2024년 8월 6일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ (정의) 외투세포 림프종(Mantel Cell Lymphoma, MCL)은 CD5+B-세포에서 유래한 비호지킨 림프종(non-Hodgkin Lymphoma, NHL)의 아형으로 공격적인 림프종에 해당함. 주로 림프절 소포의 외곽(외투 영역, mantle zone)의 내부 부위를 침범하며, 염색체 11번과 14번의 전좌(t(11;14)(q13;q32)) 및 cyclin D1 과발현을 유전적 특징으로 함.

- MCL은 다양한 유전적 변화를 통해 진행되며, 전형적 MCL(Classical MCL)이 공격적인 임상 양상을 보이며, 아구양(blastoid) 또는 다형성(Pleomorphic) MCL로 진행될 수 있음.
- Leukemic non-nodal MCL은 상대적으로 느리게 진행(indolent)되지만, TP53 유전자 이상 등 추가적인 이상이 발생하면 공격적인 형태로 변할 수 있음.

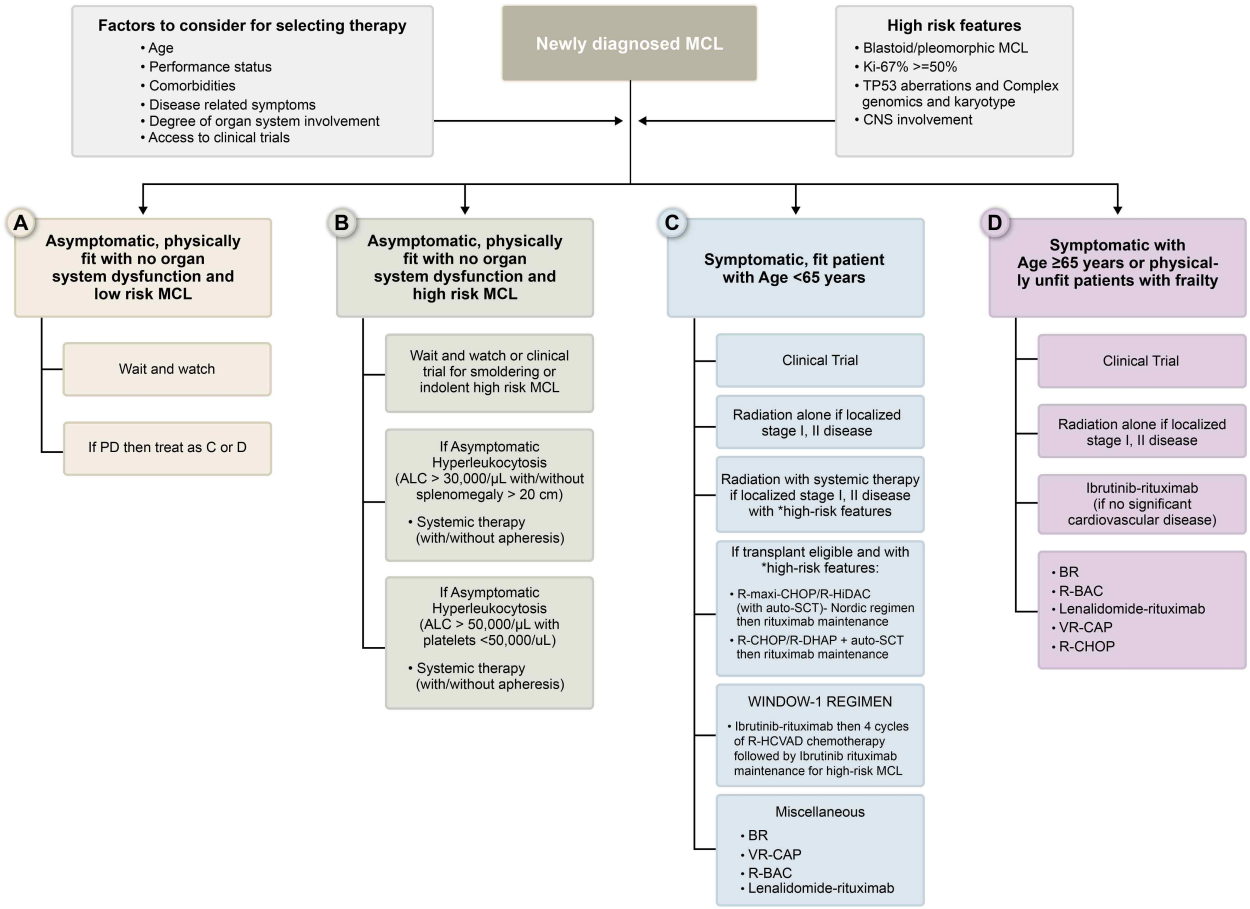


○ (역학 및 예후) 아시아인은 서구에 비해 낮은 발생률을 보이며(1%-6%), 환자의 약 75%는 남성으로 여성보다 흔히 발생함. 외투세포 림프종의 평균 진단 연령은 60-70세이며, 평균 생존기간은 4-5년임. 외투세포 림프종 예후 인자(MIPI, MCL International Prognostic Index)에 따른 전체 생존기간 중앙값은 중등도 위험군에서 51개월, 고위험군에서 29개월임.

○ (진단) MCL의 진단은 증상과 병력, 신체 검사, 실험실적 검사, 영상 검사 및 생검 조직 등 다양한 평가로 이루어짐. 림프절 생검을 기반으로 Ki-67 증식 지표, 면역표현형 검사 및 세포유전학 검사 등이 이루어짐.

○ (치료) MCL 치료방법의 선택은 연령, 전반적인 건강 상태 등의 요인에 따라 달라짐. 증상성의 공격적인 MCL 환자들은 전신요법을 즉시 시작해야 함.

- 젊고 건강한 MCL 환자에게는 공격적인 전신 요법으로 유도 치료(induction therapy) 이후 공고요법으로 고용량 화학요법과 자가조혈모이식을 하게 되며, 고령의 덜 건강한 환자들은 덜 공격적인 유도요법을 선택하게 됨.
- NCCN 가이드라인에서는 재발성 및 불응성 외투세포 림프종에 2차 치료 및 후속 치료에서 cBTK 억제제 이후 질병 진행 시, 신청품 또는 CAR T-cell 치료를 권고함.

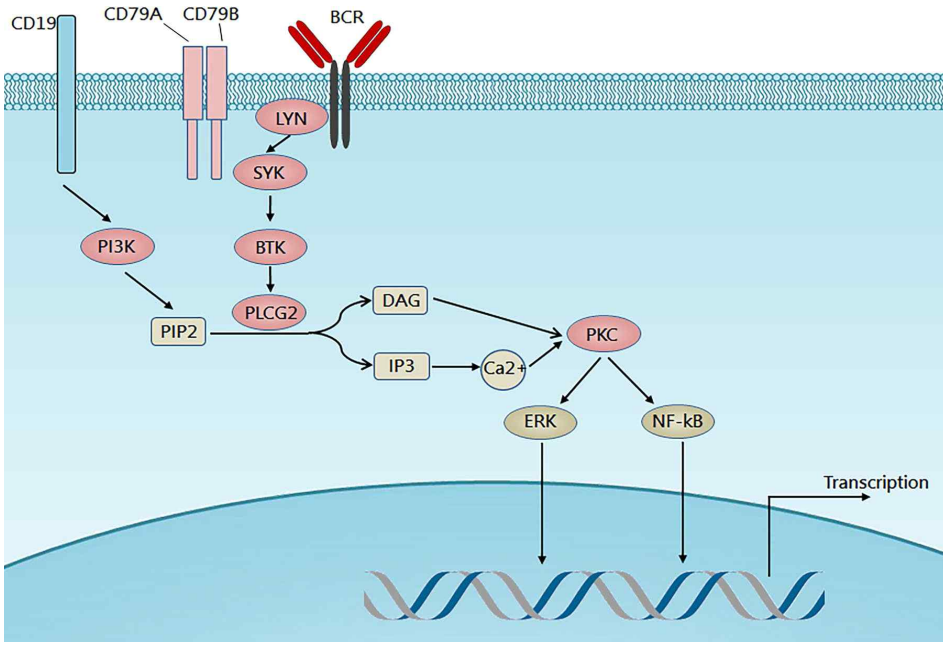


[그림] Treatment algorithm for previously untreated MCL

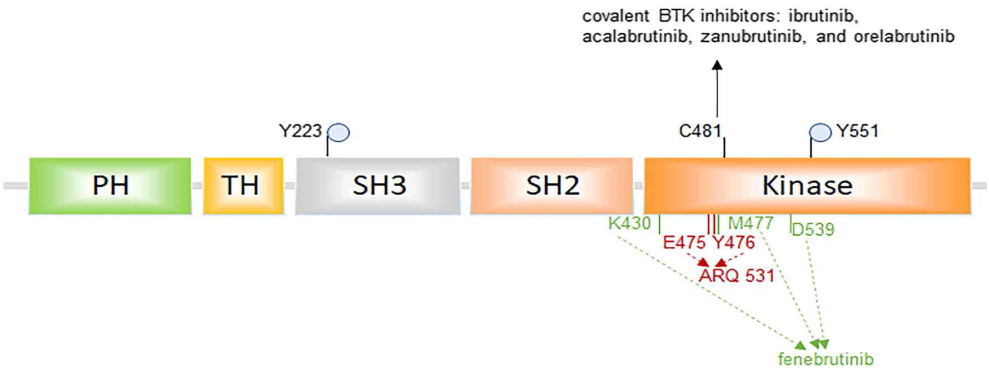
(2) 약제 특성

○ 신청품은 가역적인 비공유결합(non-covalent) 브루톤 티로신 키나제(Bruton Tyrosine Kinase, BTK) 억제제임[1]. 신청품은 BTK C481 변이를 가진 세포에서도 BCR(B cell receptor) 신호전달[2] 및 세포 생존을 효과적으로 억제하며, 높은 선택성을 가져 비표적(off-target) 억제가 최소화된 특징을 가짐.

- ibrutinib, zanubrutinib과 같은 공유결합(covalent) BTK 억제제는 내성이 흔히 발생되며, 내성의 주요 기전은 BTK C481 변이로 인해 cBTK 억제제가 BTK에 결합하는 것을 방해함. 반면에, ncBTK 억제제는 C481에 결합하지 않고 ATP 포켓에 결합하기 때문에, 해당 변이를 가진 환자에서도 활성을 지님[3].



[그림] BCR signaling



[그림] The structure diagram of Bruton tyrosin kinase(BTK)

1) 식품의약품안전처. 제이퍼카정 허가사항. 사용상의 주의사항.

2) BCR 신호전달은 악성 B 세포(malignant B cell)의 생존과 분화를 촉진하며, BTK는 이러한 BCR 신호전달 체계에서 필수적인 요소임.

3) Gu D et al, Targeting Bruton tyrosine kinase using non-covalent inhibitors in B cell malignancies. J Hematol Oncol 2021. 14:40.

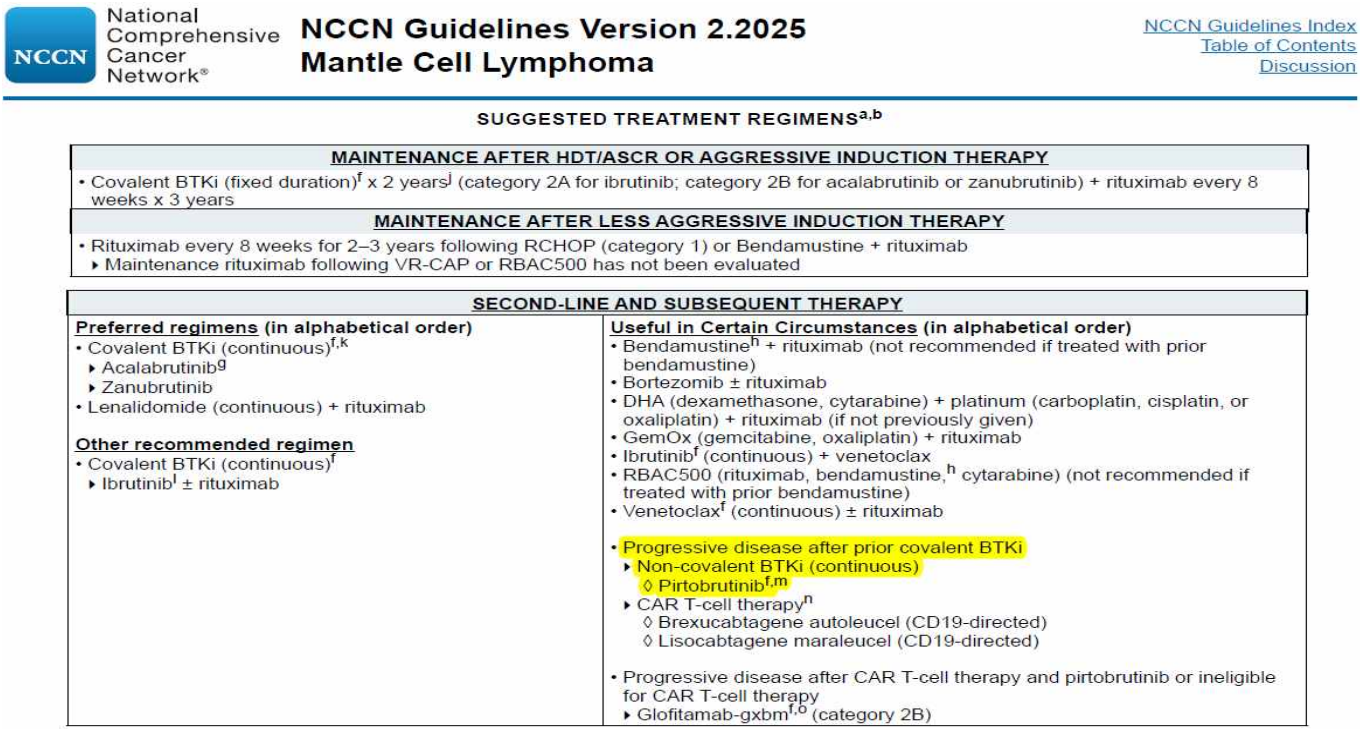
(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서 및 임상진료지침에서 이전에 BTK 억제제를 포함한 치료를 받은 적이 있는 재발성 또는 불응성 외투세포 림프종에 대한 치료제로 언급 및 권고되고 있음.

– 교과서[4)5)]에서 신청품은 이전에 BTK 억제제로 치료 받은 적이 있는 외투세포림프종 환자 대상으로 한 1/2상 연구에서 객관적 반응률 58%, 무진행 생존기간 중앙값 7개월 등의 임상성과로 FDA 승인을 받은 약제로 언급됨.

– 임상진료지침[6)7)]에서 이전 공유결합(covalent) BTK 억제제 치료에 실패한 재발성 및 불응성 외투세포림프종에 신청품을 권고함.

- NCCN 가이드라인에서는 재발성 및 불응성 외투세포 림프종에 2차 치료 및 후속 치료에서 cBTK 억제제 이후 질병 진행 시 신청품을 권고함 (Useful in Certain Circumstances, Category 2A)
- BSH(British Society for Haematology) 가이드라인에서는 cBTK 억제제에 실패하고 CAR-T 치료를 받았거나 적합하지 않은 환자에게 신청품을 고려할 것을 권고함[약한 권고(grade 2), 근거수준: B(Moderate)]



NCCN National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2025
Mantle Cell Lymphoma

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a,b]

MAINTENANCE AFTER HDT/ASCR OR AGGRESSIVE INDUCTION THERAPY

- Covalent BTKi (fixed duration)[f] x 2 years[j] (category 2A for ibrutinib; category 2B for acalabrutinib or zanubrutinib) + rituximab every 8 weeks x 3 years

MAINTENANCE AFTER LESS AGGRESSIVE INDUCTION THERAPY

- Rituximab every 8 weeks for 2–3 years following RCHOP (category 1) or Bendamustine + rituximab
  - Maintenance rituximab following VR-CAP or RBAC500 has not been evaluated

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY

Preferred regimens (in alphabetical order)

- Covalent BTKi (continuous)[f,k]
  - Acalabrutinib[g]
  - Zanubrutinib
- Lenalidomide (continuous) + rituximab

Other recommended regimen

- Covalent BTKi (continuous)[f]
  - Ibrutinib[l] ± rituximab

Useful in Certain Circumstances (in alphabetical order)

- Bendamustine[h] + rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine)
- Bortezomib ± rituximab
- DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) + rituximab (if not previously given)
- GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) + rituximab
- Ibrutinib[f] (continuous) + venetoclax
- RBAC500 (rituximab, bendamustine,[h] cytarabine) (not recommended if treated with prior bendamustine)
- Venetoclax[f] (continuous) ± rituximab

- Progressive disease after prior covalent BTKi
  - Non-covalent BTKi (continuous)
    - ◊ Pirtobrutinib[f,m]
  - CAR T-cell therapy[n]
    - ◊ Brexucabtagene autoleucel (CD19-directed)
    - ◊ Lisocabtagene maraleucel (CD19-directed)

- Progressive disease after CAR T-cell therapy and pirtobrutinib or ineligible for CAR T-cell therapy
  - Glofitamab-gxbm[f,o] (category 2B)

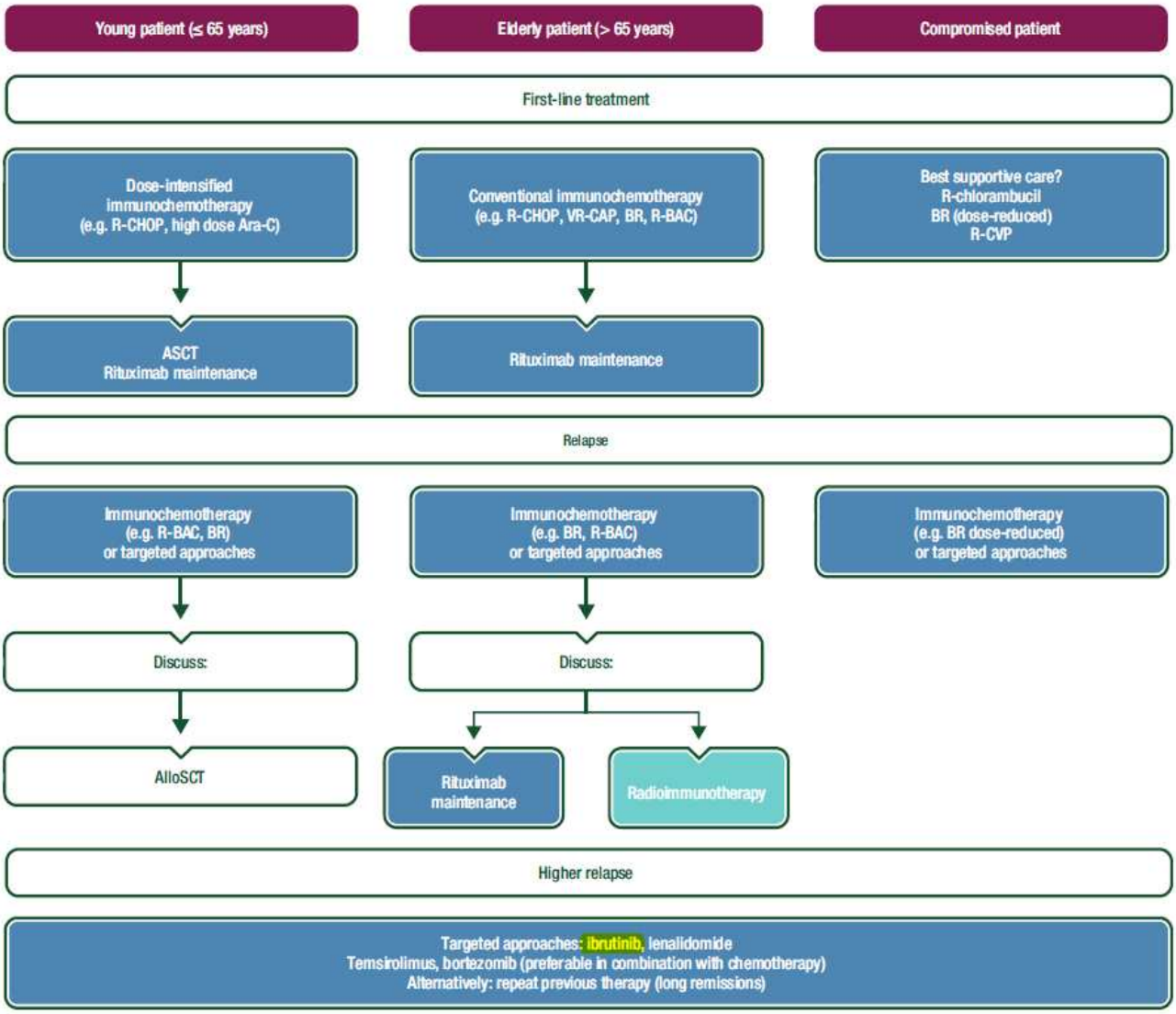
4) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 4e. 2022. Chapter 10: Mantle Cell Lymphoma

5) Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer, 12e. 2023. Chapter 67: Non-Hodgkin Lymphoma

6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. Version 2. 2025.

7) Eyre TA, et al. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. Br J Heamatol. 2024:204:108-126.

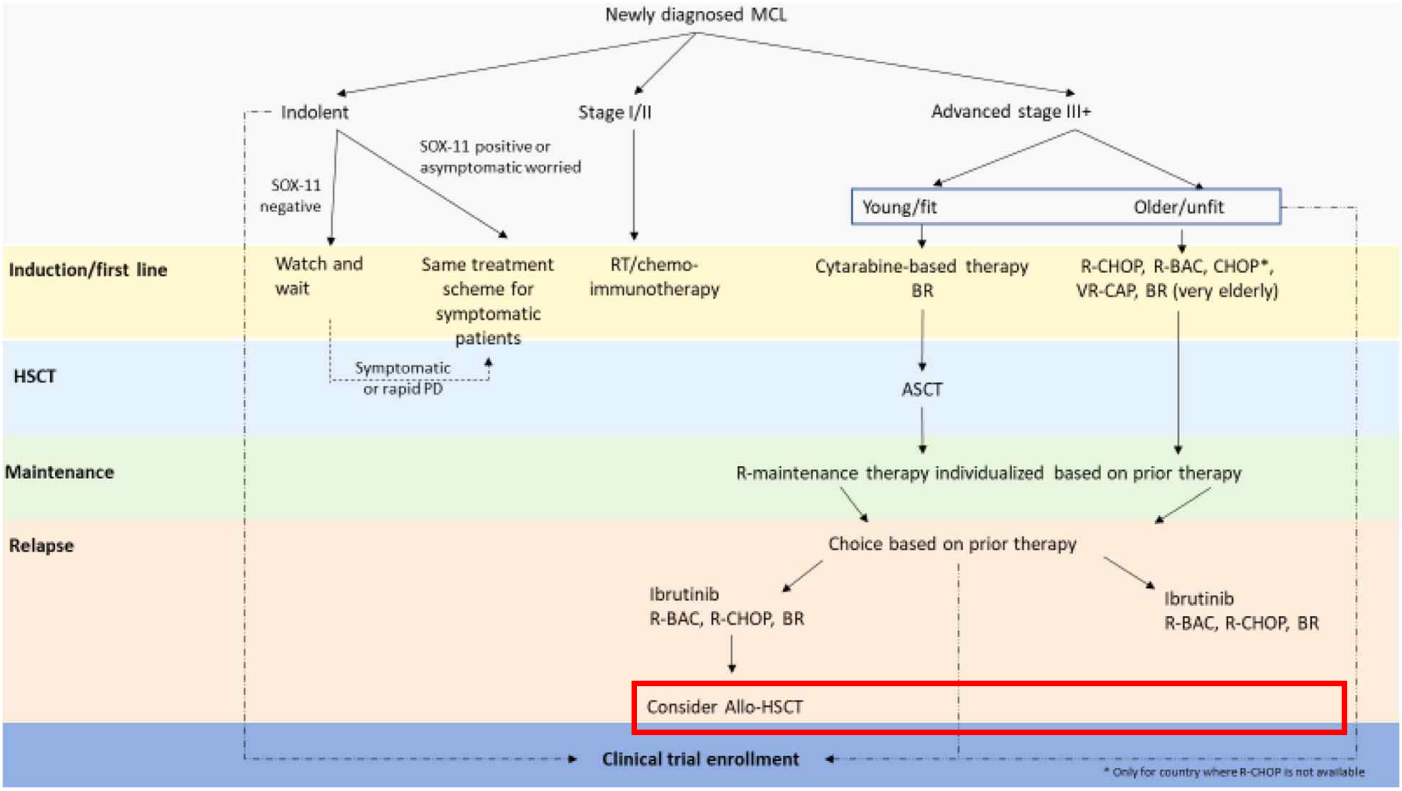
- ESMO 가이드라인[8] 및 ALSG(Asian Lymphoma Study Group) consensus[9]에 따르면 ibrutinib 이후 권고되는 표준 치료법은 없음.



[그림] ESMO Therapeutic recommendations of MCL

8) Dreyling M, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(Suppl.4):iv62-iv71.

9) Yoon DH et al. Treatment of mantle cell lymphoma in Asia: a consensus paper from the Asian Lymphoma Study Group. J Hematol Oncol. 2020 Mar 17;13(1):21.



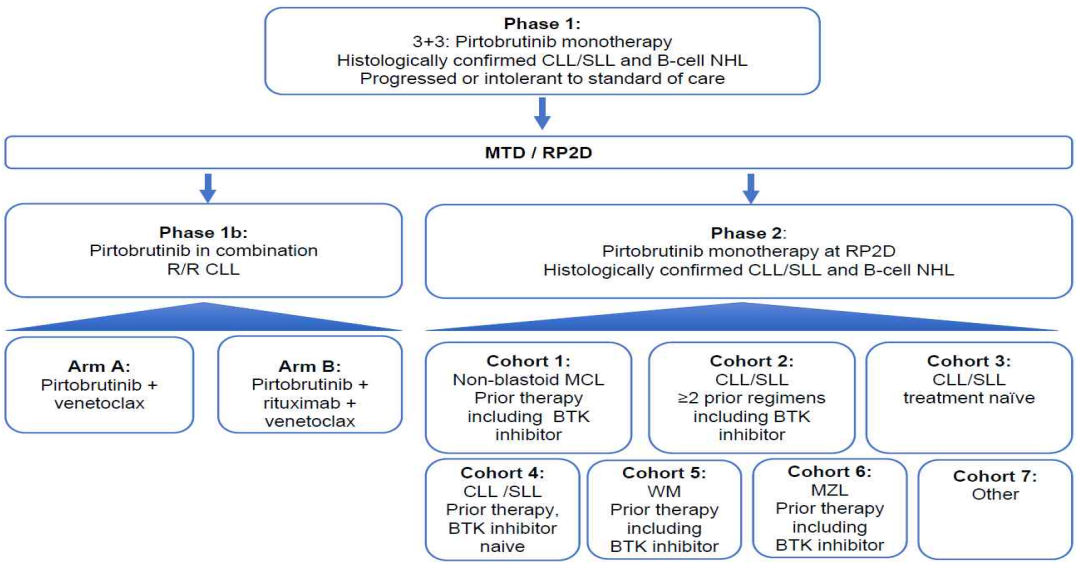
[그림] Flowchart of management of mantle cell lymphoma in Asian parents

(4) 임상 시험 결과

▢ 신청품의 임상문헌으로 단일군 1/2상 임상(BRUIN) 관련 1편을 검토함.

○ [BRUIN, phase 1/2 MCL][10] 18세 이상, 재발성 및 불응성 외투세포 림프종 및 다른 B세포 악성종양 환자(n=725)를 대상으로 B세포 종양 종류, 이전 BTK 억제제 치료 유무에 따라 7개의 코호트[11]로 나눠, 다기관(8개국, 37기관), 공개표지, 단일군 1/2상 임상시험을 수행한 결과[12],

- 전체 등록 환자(n=725) 중 재발성 및 불응성 외투세포 림프종 환자(n=164)에 대한 결과임[13].



10) Wang ML, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41:3988-3997.

11) 2상 권장 용량 확립 이후 2상 코호트로 등록이 시작되었으며, 1상 용량 증량/확장 단계에서 치료 받은 환자 중 2상 코호트 기준을 충족하는 환자는 해당 코호트 환자로 간주됨.

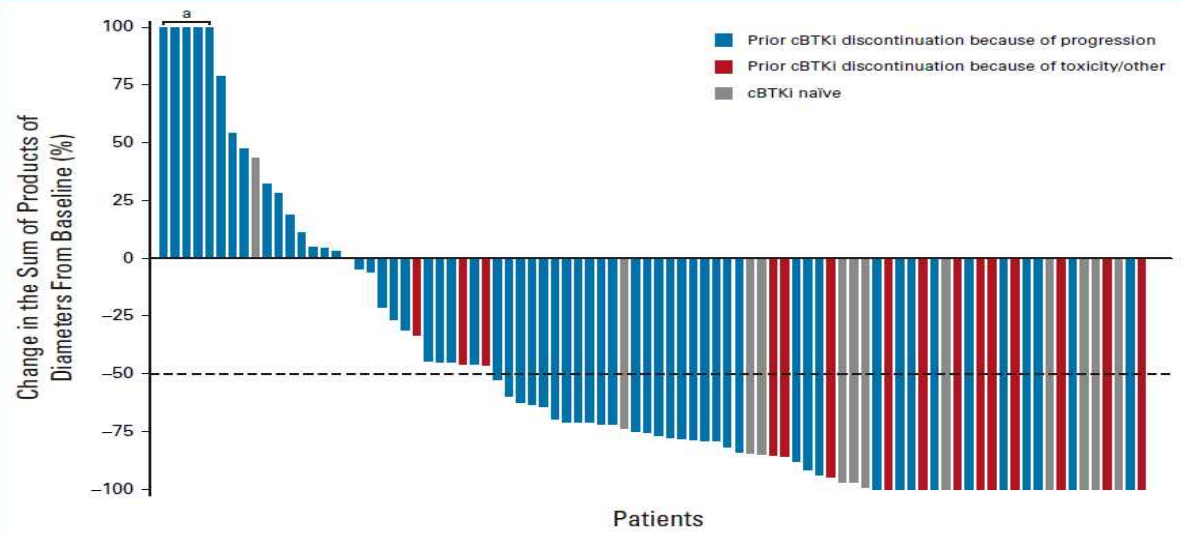
코호트	구분
Cohort 1	이전에 BTK 억제제 포함 요법으로 치료를 받은 Nonblastoid MCL 환자
Cohort 2	BTK 억제제 포함 요법을 포함하여 2개 이상의 치료를 받은 CLL/SLL 환자
Cohort 3	이전 치료를 받은 CLL/SLL 환자
Cohort 4	이전 치료를 받은 BTK 억제제 무경험 CLL/SLL 환자
Cohort 5	이전에 BTK 억제제 포함 요법으로 치료를 받은 WM 환자
Cohort 6	이전에 BTK 억제제 포함 요법으로 치료를 받은 MZL 환자
Cohort 7	Cohort 1-6에 달리 명시되지 않은 CLL/SLL 또는 NHL.(Cohort 1의 선정 기준을 충족하지 않은 MCL 환자가 포함되어 있음)

12) 등록기간: 2019.3.21. ~ 2022.1.31.
Data cut-off: 2022.1.31.

13) 등록 기간 동안 총 164명의 MCL 환자가 등록되었으며, 이전 cBTK 억제제 치료군(n=150) 중 60명은 primary efficacy cohort(n=90)에 적합하지 않거나 불충분한 follow-up으로 인해 제외됨.

코호트	구분
안전성 코호트 (n=164)	pirtobrutinib을 1회라도 투여한 모든 MCL 환자군
일차 유효성 코호트 (=primary analysis set, n=90)	phase I 또는 II에 등록된 환자들로, investigator에 의해 측정 가능한 질병을 가지고 있고, 이전에 cBTKi regimen으로 치료 받은 적 있으며, CNS 증상이 없는 환자군

- 1차 평가지표는 객관적 반응률(ORR)로, 57.8%(95% CI 46.9-68.1)로 보고됨[14)15)].



[Waterfall plot] Change in tumor burden from baseline was measured by changes in the sum of product of diameters on axial CT images of index lesions

- 2차 평가지표는 최적 전반 반응(BOR), 반응지속기간(DOR), 무진행 생존기간(PFS), 전체 생존기간(OS)으로,
  - 무진행 생존기간 중앙값은 7.4개월(95% CI 5.3-12.5), 전체 생존기간은 중앙값은 아직 도달하지 않았음(95% CI 14.8-Not reached)[16)].

[표] 1차 유효성 코호트 및 cBTK 억제제 치료 경험 없는 환자군에 대한 유효성 결과

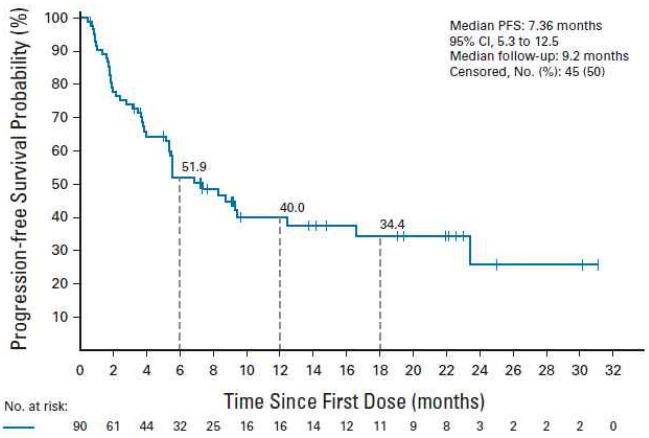
	1차 유효성 코호트 (n=90)	cBTKi-Naive MCL (n=14)
ORR, %(95% CI)	57.8(46.9-68.1)	85.7(57.2-98.2)
mDOR (95% CI)	21.6(7.5-NR)	NR(NR-NR)
mPFS (95% CI)	7.4(5.3-12.5)	NR(NR-NR)
mOS (95% CI)	NR(14.8-NR)	NR(NR-NR)

14) 독립적 평가 위원회(independent review committee)에 의해 Lugano 2014 criteria에 따라 평가되었으며, 반응평가 관찰기간 중앙값은 12개월임.

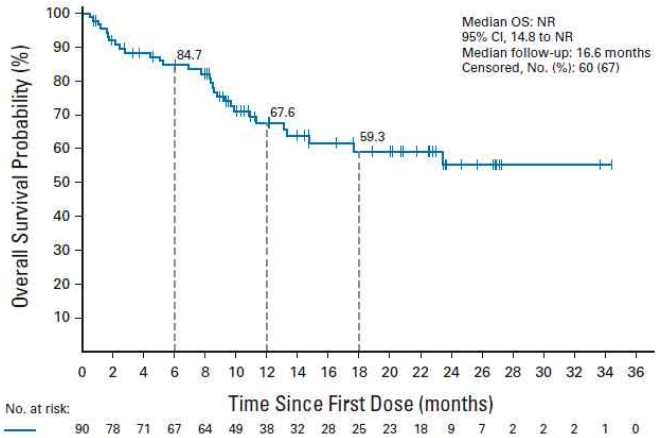
15) 1차 유효성 코호트 및 cBTK 억제제 치료 경험 없는 환자군에 대한 반응평가 결과

Response	1차 유효성 코호트 (n=90)	cBTKi-Naive MCL (n=14)
객관적 반응률, %(95% CI)	57.8(46.9-68.1)	85.7(57.2-98.2)
완전 관해(CR)	18(20.0)	5(35.7)
부분 반응(PR)	34(37.8)	7(50)
안정 병변(SD)	14(15.6)	0
질병 진행(PD)	15(16.7)	1(7.1)
평가 불가	9(10.0)	1(7.1)

16) 무진행 생존기간 관찰기간 중앙값 9.2개월, 전체 생존기간 관찰기간 중앙값 16.6개월임.



Kaplan-Meier plot of PFS



Kaplan-Meier plot of OS

- 안전성 평가결과, 가장 흔한 치료유발 이상반응(treatment-emergent adverse event, TEAE)는 피로 29.9%(49명), 설사 21.3%(35명) 그리고 호흡곤란 16.5%(27명)이며, 가장 흔한 grade 3 이상 TEAE는 감염 28명(17.1%)이었음.
  - grade 3 이상 치료관련 이상반응(treatment-related adverse event)은 드물게 발생 하였으며, 호중구 감소증 8.5%(14명)으로 가장 흔했음.
  - TEAE로 인한 영구적인 투여 중단은 9.1%(15명)이었음.
- **(장기관찰연구 초록)**[17] BRUIN 1/2상 임상시험에 참여한 재발성 및 불응성 외투세포 림프종 환자(n=166)에 대한 장기관찰연구에 대해 발표한 초록으로, 이전 cBTK 억제제 치료를 받은 환자군(prior cBTKi, n=152)와 cBTK 억제제 치료 경험 없는 환자군(cBTKi Naive, n=14)에 대한 결과[18],
  - 1차 평가지표인 객관적 반응률(ORR)은 prior cBTKi 환자군에서 49.3%(95% CI 41.1-57.6), cBTKi Naive 환자군에서 85.7%(95% CI 57.2-98.2)로 보고됨[19].
  - 2차 평가지표인 무진행 생존기간 중앙값은 prior cBTKi 환자군에서 5.6개월(95% CI 5.3-9.2), 전체 생존기간 중앙값은 23.5개월(95% CI 17.1-NR)로 보고됨[20].

17) Cohen JB, et al. Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients with Prior cBTKi: Safety and Efficacy Including High-Risk Subgroup Analyses from the Phase 1/2 BRUIN Study. Blood 2023;142(Suppl. 1):981-986.

18) Data cut-off: 2023.5.5

19) 반응평가 관찰기간 중앙값은 24개월임.

20) 생존 관찰기간 중앙값(median survival follow-up): 24.2개월(range, 18.2-29.8)

[표] 장기관찰연구 유효성 결과

	prior cBTKi 환자군 (n=152)	cBTKi-Naive 환자군 (n=14)
ORR, %(95% CI)	49.3(41.1-57.6)	85.7(57.2-98.2)
mDOR (95% CI)	21.6(9.2-27.2)	NR(NR-NR)
mPFS (95% CI)	5.6(5.3-9.2)	NR(NR-NR)
mOS (95% CI)	23.5(17.1-NR)	NR(NR-NR)

(5) 학회 의견

○ 관련 학회[21]에서는 신청품은 국내에서 재발성 및 불응성 외투세포 림프종에 공유결합 BTK 억제제 이후 치료제로 신청품이 유일하며, 후속 치료 여부가 기대 여명에 중요한 요인이며 임상적 유용성을 증명하였으므로 급여 인정 필요하다는 의견임.

- 대체 가능한 약제는 없으며, 플루다라빈 요법 및 1군 항암제의 경우 가이드라인에서 권고되고 있지 않고 연령 등 호발 환자의 특성 및 약제의 독성을 고려할 때 실제 치료에서 거의 사용되지 않음.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 '이전에 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제를 포함한 두 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성 또는 불응성 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법'에 허가 받은 약제로, 외투세포림프종 2차 이상으로 'fludarabine' 요법 등이 급여[22]되고 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

21) 대한혈액학회( ), 대한항암요법연구회( ), 대한종양내과학회( )

22) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항(건강보험심사평가원 공고 제2025-112호, 2025.5.1.시행) Ⅰ.항암화학요법 28. 비호지킨림프종(Non-Hodgkins Lymphoma)

(7) 급여기준 검토 결과

○ 제172차 암질환심의위원회(일자: 2024년 12월 18일)

28. 비호지킨림프종(Non-Hodgkin's Lymphoma)

[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여단계
21	Pirtobrutinib	이전에 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제를 포함한 두 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성 또는 불응성 외투세포 림프종(MCL)	3차이상

(8) 제외국 등재 현황

○ NICE (2024.3월): suspended[23)]

○ SMC, CADTH, PBAC: 검색 결과 없음

23) (제약사 제출자료) 회사 전략에 따라 협상을 중단하는 것으로 합의하였음