

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：WINREVAIR

學名：sotatercept

事由：

1. 有關美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）建議將 WINREVAIR（sotatercept，以下簡稱本品）納入健保給付「適用於治療患有特發性或遺傳性肺動脈高壓之成人病人」一案，前經財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於民國 114 年 3 月完成醫療科技評估報告乙份，並於同年 5 月召開三方面對面溝通會議討論財務影響推估方式，會議結論為建議者將依據該次討論意見修正財務影響分析，以供查驗中心再次評估。
2. 建議者於 114 年 5 月與 6 月更新本品之財務影響推估資料與建議給付規定，爰此，查驗中心對此再次進行醫療科技評估。
3. 本案後經 114 年 9 月藥品專家諮詢會議討論並建議納入給付，爰本報告依據會議結論更新財務影響推估。此外，本報告一併就自《新藥及新特材病友意見分享平台》收集之我國病友意見進行摘述，以供參考。

完成時間：民國 115 年 4 月 14 日

### 評估結論

#### 一、主要醫療科技評估組織建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	<p>於民國 113 年 11 月公告建議給付用於治療 Group 1 PAH 且 WHO-FC II 或 III 之成年病人，且需符合下列條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 病人需經由指引認可診斷流程認定為 Group 1 PAH；診斷流程需包含右心導管檢查（right-heart catheterization, RHC）。</li> <li>● Sotatercept 僅能作為升階治療（add-on treatment），給付於正在接受最佳 PAH 背景治療，且至少已達 3 個月以上之病人。</li> <li>● 病人非處於低風險狀態。</li> <li>● 應每 12 個月評估一次臨床反應；臨床醫師應提出具有臨床效益證明，包含風險狀態維持穩定或改善。</li> <li>● 病人接受肺移植後應停止治療。</li> <li>● 藥品的價格需要調降（基於申請價格，應降價 90% 以上；且其他背景最佳背景治療藥物公開定價亦需降低 50% 以上）。</li> </ul> <p><b>【主要理由】</b></p> <p>委員會做出此建議是基於一項雙盲隨機對照第 III 期試驗（STELLAR 試驗）中，sotatercept 作為升階治療用於已接受至少 3 個月穩定劑量最佳背景治療的 WHO-FC II 或 III 之 PAH 病人；與接受安慰劑的對照組相比，接受 sotatercept 治療的試驗組從基礎期到第 24 週的 6MWD</p>

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

來源	最新給付建議
	變化有顯著改善，且有較多的病人達到複合評估指標（6MWD、NT-proBNP 以及 WHO-FC）改善的標準。委員會指出，這些療效測量指標（outcome）所呈現的 sotatercept 療效證據在 GRADE 評核系統中被認定為有高度確定性。
PBAC (澳洲)	<p>於 114 年 3 月會議討論，<b>不建議</b>給付 sotatercept 作為升階治療（add-on therapy）用於治療 Group 1 PAH，且 WHO-FC 為 II 或 III 級病人。至 114 年 7 月 7 日為止，尚未公布完整報告。</p> <p><b>【主要理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBAC 認為有臨床證據支持在雙重或三重背景治療的基礎上，加入 sotatercept 治療相比於安慰劑對 WHO-FC 第 II 級的病人有更佳的療效，但極少證據支持在單一治療的基礎加上 sotatercept 治療<sup>†</sup>。</li> <li>• PBAC 認為 sotatercept 相比於 selexipag 有更佳療效的臨床宣稱是有可能成立，但具體的效益程度仍有不確定性。</li> <li>• PBAC 指出，澳洲廠商承認此不確定性，並於 sotatercept 總體加權價格（overall weighted price）中設定 sotatercept 在 WHO-FC 第 III 級病人的價格等同於 selexipag 的價格。</li> <li>• PBAC 認為經濟模型的參數需要修正，且以當前建議價格下的遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）過高，財務估算結果也有不確定性與被高估。</li> </ul>
NICE (英國)	至民國 114 年 7 月 7 日止，本案相關評議尚在進行中，預計於民國 114 年 8 月召開委員會會議。
<p>縮寫：6MWD, 6-minute walk distance, 6 分鐘步行距離；ERA, endothelin-1 receptor antagonists, 第一型內皮素受體拮抗劑；PAH, PDE-5i, phosphodiesterase-5 inhibitor, 第五型磷酸二酯酶抑制劑；WHO Fc, World Health Organization functional class, 世界衛生組織功能分級；PAH, pulmonary arterial hypertension, 肺動脈高壓。</p> <p><sup>†</sup>由於澳洲 PBS 當前 PAH 治療藥品給付規定限制 WHO-FC 第 II 級病人僅能使用單一藥物治療，PBAC 認為不符治療指引建議，造成本案藥品建議給付時臨床地位不清，要求澳洲衛生部檢討當前藥品給付規定。</p> <p>註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自民國 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；</p> <p>PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；</p> <p>NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。</p>	

### 二、療效評估

查驗中心在 114 年 3 月評估報告中已進行文獻搜尋與彙整；建議者後續變更建議給付規定，除原建議給付之 WHO-FC II 或 III 外，新增 WHO-FC IV 病人。爰本報告本次更新搜尋結果，再納入主要針對 WHO-FC III 或 IV 病人之 ZENITH 試驗結果。前次報告納入之 PULSAR 試驗與 STELLAR 試驗，以及其他系統性文獻

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

回顧不在此贅述。整體而言，並無隨機對照試驗提供加入 sotatercept 與加入 selexipag 或 treprostinil 比較之實證。

### (一) ZENITH 試驗

ZENITH 試驗設計與納入病人條件、特徵如下表。符合條件病人接受隨機分派至加入 sotatercept (sotatercept 組)，或是安慰劑 (對照組)。

設計	第III期、雙盲、多國多中心、隨機對照試驗
主要納入與排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 至 75 歲，經 RHC 診斷為以下的 WHO Group 1 PAH 亞型：特發性 PAH、遺傳性 PAH、藥物或毒素引發的 PAH、與結締組織疾病相關的 PAH、與先天性分流矯正相關 PAH</li> <li>• WHO-FC III 或 IV</li> <li>• 高死亡風險 (REVEAL Lite 2 risk score<sup>†</sup> ≥ 9)</li> <li>• 已接受至少 90 天穩定劑量的兩種或三種藥物 PAH 背景治療</li> </ul>
病人特徵	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 平均年齡為 54.4 歲</li> <li>• 60.5% 為遺傳性或特發性 PAH 病人，WHO-FC III 與 IV 的病人各占 74.4% 與 25.6%。</li> <li>• 有超過 7 成的病人接受 3 種 PAH 背景治療藥物，將近 6 成的病人有接受前列腺環素注射作為背景治療藥物之一。</li> </ul>

試驗期中分析結果如下表所示。相較於對照組，sotatercept 組統計上顯著可減少發生死亡或臨床惡化事件的風險。值得注意的是，此結果主要來自減少惡化而需住院。次要指標序列檢定方面，由於整體存活未達事先界定的 p 臨界值 (雙尾 p=0.0042) 而未能繼續檢定後續指標，因此次要指標均屬探索性質。

試驗指標	對照組 (N = 86)	Sotatercept 組 (N = 86)
<b>主要療效指標</b>		
發生死亡或臨床惡化事件, n (%)	47 (54.7)	15 (17.4)
HR (95% CI)	0.24 (0.13 to 0.43), p<0.001	
死亡	3 (3.5)	6 (7.0)
肺移植	1 (1.2)	1 (1.2)
因 PAH 惡化而住院 ≥ 24 小時	43 (50.0)	8 (9.3)
<b>次要療效指標<sup>†</sup></b>		
發生死亡, n (%)	13 (15.1)	7 (8.1)
HR (95% CI)	0.42 (0.17 to 1.07), p=0.0313	
進行肺移植, n (%)	6 (7.0)	1 (1.2)
HR (95% CI)	0.34 (0.15 to 0.78)	

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

WHO-FC 改善, n/N (%)	24/86 (27.9)	48/86 (55.8)
差異百分比點估計(95% CI)	27.4 (12.9 to 41.0)	
6MWD 24 週變化 <sup>‡</sup> , 中位數(全距), 公尺	-5.4 (-9.5 to -1.0)	45.4 (45.0 to 46.0)
差異(95% CI)	63.0 (23.2 to 102.7)	
心輸出量 24 週變化 <sup>‡</sup> , 中位數(全距), liters/min	-0.4 (-0.4 to -0.4)	-0.1 (-0.1 to -0.1)
EQ-5D-5L 24 週變化 <sup>‡,§</sup> , 中位數(全距)	0.007 (-0.358 to 0.740)	0.060 (-1.020 to 0.512)
<p><sup>†</sup>因整體存活期統計檢定未通過，故後續的次要療效指標皆不符合統計檢定資格，此處所呈現的 95% CI 未經調整，且不應被解釋為效果的确切證據。</p> <p><sup>‡</sup>排除 17 位 sotatercept 組病人與對照組 14 位病人，原因為 REVEAL Lite 2 風險分數於基礎期時已 ≤ 7，或者於資料切點時距離隨機分派未達 24 週。</p> <p><sup>‡</sup>與第 24 週相關的療效指標兩組比較分析只納入在資料切點前隨機分派已達 24 週的病人。</p> <p><sup>§</sup>分數從小於 0 到 1，分數愈高生活品質愈好。</p> <p>註：EQ-5D-5L 共包含五個面向：行動能力 (mobility)、自我照顧 (self-care)、日常生活 (usual activities)、疼痛或不適 (pain/discomfort)、焦慮或沮喪 (anxiety/depression)，將健康狀態程度分為 5 種程度評分，level 5 最嚴重。此處數據已經各國家／地區加權轉換分數；從小於 0 到 1，分數愈高生活品質愈好。</p> <p>縮寫：CI, confidence interval, 信賴間；HR, 風險比(hazard ratio); NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; mPAP, 平均肺動脈壓(mean pulmonary arterial pressure); PVR, 肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance); WHO-FC, 世界衛生組織功能分級(World Health Organization functional class); 6MWD, 6 分鐘步行距離(6-minute walking distance).</p>		

針對不同 PAH 亞型(結締組織疾病相關／非相關)、背景治療(雙重／三重治療)、接受過前列腺環素注射劑治療與否、WHO-FC III或IV，發生死亡或臨床惡化事件風險 sotatercept 在點估計方面統計上均優於對照組，與主要分析一致。

在安全性方面，sotatercept 明顯在與治療相關不良事件發生比例高於對照組；其中，出血事件、血紅素上升事件、微血管擴張事件明顯較對照組高。

n (%)	對照組 (N = 86)	sotatercept 組 (N = 86)
任何不良事件	83 (96.5)	85 (98.8)
與 sotatercept 或安慰劑相關	28 (32.6)	56 (65.1)
導致 sotatercept 或安慰劑中斷	4 (4.7)	0 (0)
導致死亡	12 (14.0)	5 (5.8)
任何嚴重不良事件	55 (64.0)	46 (53.5)
與 sotatercept 或安慰劑相關	2 (2.3)	3 (3.5)
導致 sotatercept 或安慰劑中斷	4 (4.7)	0 (0)
感興趣或特別感興趣不良事件	59 (68.6)	74 (86.0)
出血事件	30 (34.9)	54 (62.8)

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

n (%)	對照組 (N = 86)	sotatercept 組 (N = 86)
心臟事件	26 (30.2)	13 (15.1)
血紅素上升	1 (1.2)	11 (12.8)
微血管擴張	3 (3.5)	22 (25.6)

## (二) Hoeper et al. 2025

此研究使用 PULSAR 試驗與 STELLAR 試驗受試者資料合併進行分析。兩項試驗個別結果摘要參見附錄一。加入 sotatercept 之試驗組在臨床惡化風險與 6MWD 改善方面均較加入安慰劑之對照組佳。

	對照組	試驗組	臨床惡化 <sup>#</sup>	6MWD (公尺)
	n	n	HR <sup>†</sup> (95% CI)	兩組差 (95% CI)
全體	192	237	0.16 (0.08 to 0.33)	41.8 (30.69 to 52.93)
亞太地區	17	22	0.33 (0.03 to 3.19)	47.2 (2.88 to 91.50)
PAH 亞型				
特發 PAH	125	125	0.19 (0.08 to 0.47)	46.1 (30.49 to 61.63)
遺傳 PAH	31	45	0.21 (0.02 to 2.08)	31.2 (9.40 to 53.05)
背景治療				
單一治療	6	17	0 (Not evaluable) <sup>†</sup>	5.0 (-109.15 to 119.16)
雙重治療	69	80	0.27 (0.09 to 0.85)	41.2 (22.60 to 59.86)
三重治療	117	140	0.13 (0.05 to 0.34)	44.6 (30.70 to 58.50)
接受前列腺環素注射治療				
是	74	94	0.15 (0.05 to 0.43)	47.0 (29.91 to 64.14)
否	118	143	0.18 (0.07 to 0.48)	38.1 (23.58 to 52.57)
WHO-FC				
II	95	119	0.13 (0.03 to 0.57)	25.6 (11.75 to 39.45)
III	97	118	0.17 (0.08 to 0.40)	59.2 (42.08 to 76.29)
<sup>#</sup> 兩試驗的臨床惡化事件定義相同，包含：需要肺移植或心肺移植的惡化；需要開始接受救援性治療合併已核准標準 PAH 療法，或需要增加 10% 或以上的前列腺環素注射劑量；需要進行心房中膈造口術(atrial septostomy)；因 PAH 惡化而住院大於 24 小時；PAH 惡化（任何時間發生 1. 相較基礎期的 WHO-FC 惡化，與 2. 經兩次間隔大於 4 小時但不超過 1 週的 6MWD 測試，測得相較基礎期 6MWD 縮短 ≥ 15%；上述兩事件皆發生才定義為 PAH 惡化，兩事件不需同時開始發生）。PULSAR 的臨床惡化事件追蹤時間為 24 週，STELLAR 試驗則追蹤至最後一位				

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	對照組	試驗組	臨床惡化 <sup>#</sup>	6MWD (公尺)
	n	n	HR <sup>‡</sup> (95% CI)	兩組差 (95% CI)
隨機分派參與者完成雙盲安慰劑對照階段 (72 週)。 <sup>‡</sup> HR 由 Cox 迴歸模型所估計，治療組別作為共變項，並以 WHO-FC 與背景治療藥物數量分層。 <sup>†</sup> HR=0 且 CU 無法估計原因為該次群體樣本數過小或無事件發生。 註：PULSAR 試驗的主要療效指標為 PVR，臨床惡化、6MWD 及 NT-proBNP 為次要療效指標； STELLAR 試驗的主要療效指標為 6MWD，臨床惡化、PVR 及 NT-proBNP 為次要療效指標。 縮寫：HR，風險比(hazard ratio)；6MWD，6 分鐘步行距離(6-minute walking distance)；PVR，肺血管阻力(pulmonary vascular resistance)；NT-proBNP，N-terminal pro-brain natriuretic peptide；PAH，肺動脈高壓(pulmonary arterial hypertension)。				

### 三、病友意見

本報告節錄自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》摘錄所收集到之我國病友意見，以供參考。至 2025 年 9 月 1 日為止，共收集到 8 筆意見。排除非本案適應症之意見後，共納入由 4 位病人、1 位照顧者及 1 個台灣原發性肺動脈高壓病友聯誼會所提供意見。台灣原發性肺動脈高壓病友聯誼會以問卷方式蒐集到 21 位病友意見，病人年齡介於 22 歲至 83 歲(平均為 49.8 歲)，出現症狀之年齡介於 2 歲至 68 歲(平均為 36.3 歲)，確診時間平均約為 0.5 年。本次收集到的病友意見並無人有使用過本案藥品。

#### (一) 醫療現況

台灣原發性肺動脈高壓病友聯誼會的問卷調查結果顯示 1 位病友正在使用 1 種藥品、8 位病友使用 2 種藥品、11 位病友使用 3 種藥品，以及 1 位病友使用 4 種藥品，病友所使用的藥品包含 treprostinil (Remodulin，勵脈展素；Tyvaso)、macitentan、riociguat (Adempas，愛定保肺)、sildenafil、Opsynvi (macitentan, tadalafil，奧欣威)、selexipag (Uptravi，優拓比/尚達利)、iloprost (Ventavis，菲塔敏思)；個別填寫意見的病友中，1 位病友提到目前正在服用 sildenafil (Revatio，瑞肺得) 和 macitentan (Opsumit，奧欣明/傲朴舒)。1 位病友表示已合併使用多種藥品但近三年疾病控制效果不佳，雖心臟情形好轉，但身體其他器官出現更多問題，需服用利尿、腸胃、止痛、安眠各種症狀治療藥品。病友提到疼痛、腹瀉、食慾不振、水腫、頭痛、暈吐等副作用。其中接受皮下注射者，施打處皮膚紅腫發膿，每月換針後經歷施打部位疼痛及產生硬塊，需服用止痛劑；接受吸入性藥劑者，則會有喉嚨刺痛、生痰、易咳嗽、鼻血管容易破、水腫等情形。

大部分病友提到用藥後有改善喘不過氣、呼吸困難、無力、只能行走很短距離或爬不動樓梯之情形，但仍有部分病友提及仍有咳嗽、吐血，一段時間仍需休息，無力提重物，氣候變化導致突然勞累疲倦等問題。使用多種合併治療的病友表示用藥後雖然心臟狀況穩定但出現其他症狀，而需要服用更多症狀治療藥品；也有病友用藥後認為症狀並未進步。2 位病友另提到其治療藥效持續時間短，

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在藥物濃度低時活動能力明顯下降；sildenafil 每天需服用 3 次，容易忘記服藥。

### (二) 生活品質

病友日常生活會感到疲倦、精力不足，接近暈厥；活動容易感到呼吸困難、喘咳、胸悶、心悸，較大動作時特別容易，例如爬樓梯。因此，行走或走路速度較一般人慢，且耐久度差。病友團體統整較常出現之症狀包含：67%病友有喘不過氣、呼吸困難的狀況；52%病友有倦怠無力、走路不遠或爬樓梯爬不動的現象；另有少部分病友有頭昏、胸悶、咳嗽、食慾不振之情形。因身體虛弱而無法活動、工作、無法爬樓梯；嚴重者甚至難以自理生活、坐臥在床上且無法平躺。病友需長期維持坐姿、坐著睡覺，導致肌肉流失及腰部拉傷；心臟衰竭造成腹部器官腫脹、消化困難。疾病可能造成水腫，也可能是因藥物治療造成水腫。

病友團體統整 9 位病友認為在服藥後病人可以自行出門，不需照顧者陪同，對於照顧者輕鬆許多，但也有 1 位病友認為沒有影響，1 位病友仍會擔心。病友也害怕發病而不敢出門、無法工作，沒有生活品質及尊嚴，對於需要家人協助感到愧疚。1 位病友提到因有兩次突然暈倒之經驗，因此還是需要照顧者在旁。因病人活動能力降低，照顧者需要負擔更多家務和經濟來源。

### (三) 對新治療期待

病友期待服用新藥後能夠改善心悸、呼吸困難、喘咳及頭痛等症狀，改善體力及疲倦感，讓常活動變得輕鬆，更接近到尚未發病的身體狀態。病友也希望減少疾病導致就醫住院、急診頻率。病友希望能夠恢復日常生活自理，增加出門與人互動的機會，不再因病情感到焦慮恐懼、擔心害怕。

也病友希望能減輕藥品副作用和減少服藥數量，不需要擔心漏服藥或忘記帶藥出門，以及期望能降低每月注射所需自付的高額耗材費用。

病友團體提供之意見也提到希望在疾病早期得到有效治療，減少住院與急診的頻率，減緩疾病惡化速度，延長存活率，並期望藉由更多的治療選擇，延長生命且活得更有尊嚴與品質。

## 四、財務影響評估

1. 建議者參考查驗中心的前次評估報告，設定本品作為 PAH 第三線治療之前提下，用於 WHO 功能性分級第 II 級病人將取代 iloprost 或 epoprostenol，用於 WHO 功能性分級第 III 及 IV 級病人會取代 selexipag、吸入型及注射型 treprostinil。建議者參考罕藥年報中上述藥品的使用人數，並針對各藥品設定不同的本品滲透率，據此推估本品使用人數。本品藥費部分依據仿單、病人體重及性別比進行計算，

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 取代品之藥費則引用前次評估報告的每人年藥費進行設定。
2. 本報告認為建議者參考前次評估報告及溝通會議結論所更新的財務影響推估大致合宜，本次設定的本品臨床地位亦為合理，惟本報告另透過健保資料庫並以歸人方式分析合併用藥的 PAH 人數，據此調整現行治療的用藥人數。另外，考量本品建議給付規定並未敘明僅能用於經國民健康署罕病認定之病人，故本報告於基礎分析中仍以實際用藥人數作為推估族群，另於情境分析中假設本品僅用於經罕病認定之病人，以持有重大傷病卡的病人作為推估族群。
  3. 建議者與查驗中心推估結果彙整如後表。

推估項目	建議者推估 (115 至 119 年)	查驗中心推估(115 至 119 年)	
		基礎分析	情境分析 (限領有重大傷病卡者)
本品使用人數	129 人至 167 人	124 人至 161 人	118 人至 151 人
本品年度藥費	6.88 億至 8.93 億元	6.62 億至 8.59 億元	6.30 億至 8.06 億元
財務影響	3.72 億至 4.79 億元	3.73 億至 4.79 億元	3.53 億至 4.44 億元

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 114 年 9 月健保藥品專家諮詢會議討論，會議結論建議給付本品用於 WHO 功能性分級第 III 或 IV 級病人分別經使用至少兩類或三類以上藥品合併治療後療效不佳之附加治療。本報告依建議給付規定及建議支付價更新財務影響，推估未來五年本品使用人數為第一年 121 人至第五年 157 人，本品年度藥費為第一年 5.09 億元至第五年約 6.60 億元，而對健保的藥費財務影響為第一年 2.37 億元至第五年約 3.04 億元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）前於 2025 年 2 月函文財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）建議將 sotatercept 成分藥品 WINREVAIR（以下簡稱本品）納入健保給付「適用於治療患有特發性或遺傳性肺動脈高壓之成人病人」。

該案經財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於 2025 年 3 月完成醫療科技評估報告乙份，後續於同年 5 月辦理三方面對面溝通會議討論財務影響估算差異，會議結論為建議者將依據該次討論意見修正財務影響分析，再予查驗中心評估。建議者分別於 2025 年 5 月與 6 月更新財務影響推估資料與重新提出建議給付規定（詳見表一，兩次不同之處以底線標示），建議者本次建議給付規定較前次新增 WHO 功能性分級（WHO functional class, WHO-FC）第 IV 級的病人群。

表一 建議者兩次提交之建議給付規定內容差異對照

本次建議給付規定（2025 年 6 月）	前次建議給付規定（2025 年 2 月）
<p>(1)限用於特發性或遺傳性肺動脈高壓的成人病人（WHO functional class II、III及IV級），並符合下列條件：</p> <p>(1) <u>WHO 功能性分級第II級的病人，經 ambrisentan、bosentan、macitentan 或 sildenafil 治療反應不佳或有禁忌症或有實證顯示疾病快速惡化或預後不佳。</u></p> <p>(2) WHO 功能性分級第III及IV級，須先經 iloprost 吸入劑或口服 ambrisentan 、 bosentan 、 macitentan、sildenafil、riociguat 或 selexipag 治療反應不佳或有禁忌症或有實證顯示疾病快速惡化或預後不佳。</p> <p>2. 需經事前審查核准後使用，每次申請以 24 週為限，期滿須經再次申請核准後才得以續用。</p>	<p>1. 限用於特發性或遺傳性肺動脈高壓的成人病人，並符合下列條件： WHO 功能性分級第II或III級，須先經 iloprost 吸入劑或口服 ambrisentan、bosentan、macitentan、sildenafil、riociguat 或 selexipag 治療反應不佳或有禁忌症或有實證顯示疾病快速惡化或預後不佳。</p> <p>2. 需經事前審查核准後使用，每次申請以 24 週為限，期滿須經再次申請核准後才得以續用。</p>

鑒於查驗中心已於 2025 年 3 月完成一份本案相關醫療科技評估報告，故本報告旨在更新主要醫療科技評估組織之給付建議、實證資料，以及財務影響分析

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

結果，以供後續研議參考。

### 二、療效評估

#### (一) 疾病治療現況

特發性或遺傳性肺動脈高壓 (idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension, i/h PAH) 的治療方式因病人的疾病風險等級而異。現行的 PAH 藥物可依給藥方式、作用機制與藥物成分進行分類[1]，如表二所示。

表二 現行肺動脈高壓治療藥物[1]

藥理作用	成分
口服藥品	
第一型內皮素受體拮抗劑 (endothelin-1 receptor antagonists, ERA)	bosentan、ambrisentan、macitentan
第五型磷酸二酯酶抑制劑 (phosphodiesterase-5 inhibitor, PDE-5i)	sildenafil、tadalafil
可溶性鳥苷酸環化酶促進劑 (soluble guanylate cyclase stimulator, sGCS)	riociguat
前列腺環素受體作用劑* (prostacyclin receptor agonist, PRA)	selexipag
前列腺環素類似物* (prostacyclin analogues)	treprostinil、beraprost
吸入藥品	
前列腺環素類似物* (prostacyclin analogues)	iloprost、treprostinil
注射藥品	
前列腺環素類似物* (prostacyclin analogues)	epoprostenol (i.v.) <sup>#</sup> 、 treprostinil (i.v., s.c.) <sup>#</sup>
活化素訊息傳遞抑制劑 (activin signaling inhibitor)	sotatercept (s.c.) <sup>#</sup> (本案藥品)
<sup>#</sup> i.v.: 靜脈注射(intravenous); s.c.: 皮下注射(subcutaneous)。 *前列腺環素受體作用劑(PRA)與前列腺環素類似物(prostacyclin analogues)統稱前列腺環素途徑藥物(prostacyclin pathway agent, PPA)。	

根據 2024 年第 7 屆世界肺高壓研討會 (7th World Symposium on Pulmonary Hypertension, WSPH) 發布的專家共識[1]，Group 1 PAH<sup>a</sup>病人初始評估非高風險，

<sup>a</sup> Group 1 PAH 包含：特發性 PAH、遺傳性 PAH (前述二者為本案建議給付適應症)、與藥物和毒素相關 PAH、與結締組織疾病相關 PAH、與人類免疫缺乏病毒感染相關 PAH、與門脈高壓相關 PAH、與先天性心臟病相關 PAH、與血吸蟲症相關 PAH、涉及肺靜脈閉塞疾病或肺微血

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議治療方式為併用 ERA, PDE-5i；若初始評估為高風險，則建議接受 ERA, PDE-5i, i.v./s.c. PPA 合併治療。

在上述治療三至四個月後，建議進行追蹤評估，並視病人更新的疾病風險等級<sup>b</sup>考慮是否需要升階治療（treatment escalation）。

- 追蹤期間評估結果為**低風險**：建議繼續初始的治療方式。
- 追蹤期間評估結果為**中—低風險**：應考慮升階治療或轉換治療藥物，選項包含(1)加上 sotatercept、(2)加上口服 PPA 藥物 (selexipag 或口服 treprostinil)、(3)加上吸入型 PPA 藥物，以及(4)考慮從 PDE-5i 藥物轉為使用 riociguat。
- 追蹤期間評估結果為**中—高風險或高風險**：應接受注射型 PPA 藥物治療，或考慮加上 sotatercept 治療；高風險者若未接受注射型 PPA 藥物治療，則應接受注射型 PPA 藥物治療。目前基於實證資料以併用四種藥物為上限。當病人進展或持續處於中—高風險或高風險時，建議進行肺臟移植評估。

針對建議者更新建議給付規定後新增的 WHO-FC IV 病人群體，在 ESC/ERS 四階層風險分層模型中，較可能為中—高風險或高風險等級，所對應的升階治療選項包含注射型 PPA 藥物與本案藥品 sotatercept。

### (二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

根據 WSPH 治療建議及我國臨床專家諮詢意見，sotatercept 可合併 ERA, PDE-5i 或 ERA, sGCS 治療組合，作為第三線升階治療使用；抑或合併 ERA, PDE-5i, PPA 或 ERA, sGCS, PPA 治療組合，作為第四線升階治療使用。因此，本報告認為：當 sotatercept 視為第三線升階治療藥物時，與 PPA 藥物具有相近治療地位；當 sotatercept 視為第四線升階治療藥物時，則無相近治療地位之藥品。

管瘤特徵的肺高壓，以及新生兒持續性肺高壓。

<sup>b</sup> 追蹤期間的風險評估使用 2022 年歐洲心臟學會（European Society of Cardiology, ESC）與歐洲呼吸學會（European Respiratory Society, ERS）指引提出的四階層風險分層模型。WHO-FC、6MWD 以及 NT-proBNP 或 BNP 依模型切點從風險低到高給予 1 至 4 分，三面向的分數平均後四捨五入至整數位，得出最後的風險層級：低（1 分）、中—低（2 分）、中—高（3 分），及高（4 分）。

風險	低	中—低	中—高	高
給分	1	2	3	4
WHO-FC	I或II <sup>¶</sup>		III	IV
6MWD	> 440 公尺	320 to 440 公尺	165 to 319 公尺	< 165 公尺
BNP	< 50 ng/L	50 to 199 ng/L	200 to 800 ng/L	>800 ng/L
NT-proBNP	< 300 ng/L	300 to 649 ng/L	650 to 1100 ng/L	>1100 ng/L

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO-FC, World Health Organization functional class.  
<sup>¶</sup> WHO-FC I或II皆與良好的長期存活相關，因此得分都是 1 分。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

目前已取得我國藥品許可證且已納入健保給付，可用於治療本案目標族群特發性與遺傳性 PAH 病人之 PPA 藥物包含：selexipag、iloprost、treprostinil（吸入劑型與注射劑型）以及 epoprostenol，相關資料先前已彙整於查驗中心 2025 年 3 月完成之本案藥品醫療科技評估報告表六。本報告僅就 WSPH 治療建議及現行健保給付規定[2]文字解釋，以 WHO-FC 條件為基礎，整理以上 PPA 藥物於我國的可能使用情境<sup>c</sup>於表三。

表三 WHO-FC 第II至IV級病人的 PPA 藥物選擇

風險分級 <sup>#</sup>	健保已給付 PPA 藥物 <sup>#</sup>	WHO 功能分級		
		II	III	IV
中—低	selexipag	-	V	-
	iloprost	V	V	V
	treprostinil (吸入)	-	V	-
中—高 或 高	treprostinil (注射)	-	V	V
	epoprostenol	V	V	V

<sup>#</sup>風險分級與 PPA 藥物的對應係根據 WSPH 的治療建議。

### (三) 主要醫療科技評估組織之給付建議

本報告於 2025 年 7 月 7 日再次搜尋加拿大 CDA-AMC<sup>d</sup>、澳洲 PBAC<sup>e</sup>與英國

<sup>c</sup> 由於 WHO-FC 未直接對應至特定的風險分級，故表三列出所有可能的排列組合。值得注意的是，根據現行給付規定 2.8.2.肺動脈高血壓治療劑的通則，PAH 治療藥物原則上不得併用，惟符合(1) WHO-FC III及IV嚴重且危及生命之原發性肺動脈高血壓病人，使用單一藥物治療成效不佳時；或(2) WHO-FC III之先天性心臟病續發肺動脈高血壓病人，使用單一藥物治療三個月後成效不佳時，若經事前審查核准通過可接受合併治療。本報告另節錄 PPA 藥物與本案相關之給付規定文字如下。

selexipag	用於經衛生福利部國民健康署認定之 WHO Functional Class III之原發性肺動脈高壓患者，經 PDE-5i 和/或 ERA 治療療效不佳者，合併 PDE-5i 或 ERA 使用。(給付規定 2.8.2.7.第 1 項)
iloprost	限用於原發性肺動脈高血壓之治療。(給付規定 2.8.2.1.第 1 項)
treprostinil (吸入)	限用於治療 WHO Group I 原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III症狀。(給付規定 2.8.2.8.第 1 項)
treprostinil (注射)	限用於特發性或遺傳性肺動脈高壓(WHO functional class III及IV)，並符合下列條件：WHO 功能性分級第III級且非屬於 high risk 病人，須先經 iloprost 吸入劑或口服 ambrisentan、bosentan、macitentan、sildenafil、riociguat 或 selexipag 治療反應不佳或有禁忌症或有實證顯示疾病快速惡化或預後不佳。(給付規定 2.8.2.8.第 2 項)
epoprostenol	未另訂定給付規定。

<sup>d</sup> CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

NICE<sup>f</sup>等主要醫療科技評估組織網站。CDA-AMC 於 2024 年 11 月公布一份 sotatercept 用於治療 WHO-FC II 或 III 的 Group 1 PAH 成年病人之報告[3]，其內容已摘述於查驗中心 2025 年 3 月完成之醫療科技評估報告；澳洲 PBAC 已於 2025 年 3 月召開審議委員會，並於 4 月公告審議結果[4]，但尚未公布完整評估報告；英國 NICE 與本案藥品相關評議仍在進行中，預計於 2025 年 8 月召開委員會會議[5]。本報告將摘述澳洲 PBAC 之審議結果。

PBAC 經 2025 年 3 月會議討論，不建議給付 sotatercept 作為升階治療 (add-on therapy) 用於治療 Group 1 PAH 病人[4]。審議結果提及以下幾點內容：

- PBAC 做出此決議的主要考量為廠商提交的經濟分析。PBAC 認為在當前建議價格下的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 過高且有不確定性，特別是在單一背景治療的基礎加上 sotatercept 治療的 WHO-FC 第 II 級病人。針對此病人族群，極少 sotatercept 在單一背景治療基礎上的臨床療效證據可取得，且相關的參考品應為 ERA, PDE-5i 的雙重治療組合，而非澳洲廠商提交文件中設定的安慰劑。
- PBAC 認知到 PAH 病人存在未滿足的臨床需求，且治療指引也持續發展中。PBAC 指出所申請的建議給付項目 (即 sotatercept 合併標準治療，用於 WHO-FC II 或 III 級病人) 點出目前藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 下可取得之 PAH 藥物，與國際 PAH 治療指引間存在多項不一致處<sup>g</sup>，進而影響 sotatercept 在 PBS 中的潛在臨床治療定位。因此，PBAC 要求澳洲衛生部以國際 PAH 治療指引為標準，檢討目前已給付的 PAH 藥物使用規定限制。
- PBAC 認為不同 WHO-FC 分級與不同背景治療藥物數目的病人應有不同的參考品。
- 針對接受兩種背景治療的病人，PBAC 認為 selexipag 是合適的參考品。根據澳洲廠商提供的間接比較證據，PBAC 認為 sotatercept 相比於 selexipag 有更佳療效的臨床宣稱有可能成立，但具體的效益程度仍有不確定性。PBAC 指出，澳洲廠商承認此不確定性並於 sotatercept 總體加權價格 (overall weighted price) 中設定 sotatercept 在 WHO-FC 第 III 級病人的價格等同於 selexipag 的價格，但 PBAC 並不認同此加權價格計算方式。

---

Review) 自 2024 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC。

<sup>e</sup> PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫。

<sup>f</sup> NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

<sup>g</sup> 澳洲廠商的建議給付條件允許 WHO-FC 第 II 級，且 NT-proBNP  $\geq$  650 ng/L 或 BNP  $\geq$  200 ng/L 的病人在單一背景治療的基礎上加入 sotatercept 治療；然而 PBS 目前規定新診斷的 WHO-FC 第 II 級的病人僅能以 ERA 或 PDE5i 單一藥物治療，且僅以 WHO-FC 作為可開始接受合併治療的條件。國際治療指引則建議所有病人無論風險等級皆以合併治療方式開始治療。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (四) 電子資料庫相關文獻

#### 1. 搜尋方法

基於查驗中心先前報告已於 2025 年 2 月 18 日搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫相關文獻<sup>h</sup>，本報告限制搜尋範圍於該時間點之後發表文獻，並以下列 PICOS 作為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指標 (outcome) 及研究設計方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：特發性或遺傳性肺動脈高壓成年病人 排除條件：未設限
Intervention	sotatercept
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 6 月 24 日，以「sotatercept」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

#### 2. 搜尋結果

本報告以前述條件進行搜尋，分別於 PubMed 得到 5 筆資料，於 Embase 得到 7 筆資料，於 Cochrane Library 得到 8 筆資料。經排除重複之文獻，再逐筆檢視標題與摘要，排除不符合本案評估主題者，共納入 2 筆資料，分別為 ZENITH 試驗結果[6]，以及合併 PULSAR 與 STELLAR 試驗數據之分析[7]，以下將依序摘述此 2 筆資料之內容。

##### (1) ZENITH 試驗 (NCT04896008) [6]

試驗設計	第III期、雙盲、多國多中心、隨機對照試驗 ● 病人根據 REVEAL Lite 2 risk score <sup>i</sup> (9 to 10 vs. ≥ 11) 與是否為結
------	--

<sup>h</sup> 查驗中心前次搜尋納入 PULSAR 與 STELLAR 兩項隨機對照試驗，相關內容置於附錄一。

<sup>i</sup> Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL) Lite 2.0 risk score，由 eGFR、收縮壓、心跳、WHO-FC、6MWD 以及 BNP 或 NT-proBNP 共 6 個變項計算而得，起始分數為 6 分，再依下表各變項條件加減分，分數愈高表示 1 年內死亡風險愈高 (0-5 分為低風險、6-7 分為中風險、8 分以上為高風險) [8]。

	-2	-1	0	1	2
--	----	----	---	---	---

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	締組織疾病相關 PAH 分層進行 1:1 隨機分派 ● 預設於發生 118 例主要療效結果之時(死亡、肺移植或因 PAH 惡化住院 ≥ 24 小時)結束雙盲安慰劑對照階段，雙盲安慰劑對照階段至多約 40 個月	
試驗對象	主要納入條件 ● 18 至 75 歲，經 RHC 診斷為以下的 WHO Group 1 PAH 亞型：特發性 PAH、遺傳性 PAH、藥物或毒素引發的 PAH、與結締組織疾病相關的 PAH、與先天性分流矯正相關 PAH ● WHO-FC III 或 IV ● REVEAL Lite 2 risk score ≥ 9 ● 肺血管阻力(Pulmonary vascular resistance, PVR) ≥ 400 dyn·sec/cm <sup>5</sup> (5 WU)且肺微血管楔壓或左心房末端舒張壓 ≤ 15 mmHg ● 已接受至少 90 天穩定劑量的兩種或三種藥物 PAH 背景治療	
	主要排除條件 ● WHO Group 2-5 的肺高壓診斷 ● 有以下 WHO Group 1 PAH 亞型或疾病診斷：HIV 相關 PAH、門脈高壓相關 PAH、硬皮症相關 PAH，肺靜脈閉塞疾病、肺微血管瘤、嚴重的主動脈瓣或二尖瓣疾病 ● 左心室射出分率 < 45% ● 血紅素高於當地依性別一般標準值 ● 血小板低於 5 萬/mm <sup>3</sup>	
試驗組	86 人，每 21 天皮下注射 sotatercept，從初始的 0.3 mg/kg 增加到 0.7 mg/kg，允許視需要調整劑量	兩組皆持續接受基礎期背景治療
對照組	86 人，每 21 天皮下注射安慰劑	
時間軸	第一位病人於 2021 年 12 月進入研究，期中分析的資料切點為 2024 年 7 月 26 日。基於主要療效指標在期中分析的結果，數據監測委員會於 2024 年 11 月 25 日決定提早中止試驗。	
主要療效指標	到發生任何原因死亡、肺移植，或因 PAH 惡化住院 ≥ 24 小時的時間	
次要療效	共 12 項，後續將依此表列順序進行兩組差異的統計檢定。	

eGFR < 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> 或腎功能不全			否	是	
收縮壓(mmHg)			≥110	<110	
心跳(bpm)			≤95	>95	
WHO-FC		I	II	III	IV
6MWD (m)	≥440	320 to 440	165 to 320	<165	
BNP (ng/L) 或 NT-proBNP (ng/L)	<50 <300		50 to 200 300 to 1100	200 to 800	≥800 ≥1100

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

指標	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 整體存活期</li> <li>2. 無移植存活期</li> <li>3. 研究結束時任何原因死亡的病人比例</li> <li>4. 從基礎期到第 24 週的 REVEAL Lite 2 risk score 變化</li> <li>5. 在第 24 週達到 low 或 intermediate (<math>\leq 7</math>) REVEAL Lite 2 risk score 的病人比例</li> <li>6. 從基礎期到第 24 週的 NT-proBNP 變化</li> <li>7. 從基礎期到第 24 週的平均肺動脈壓(mPAP)變化</li> <li>8. 從基礎期到第 24 週的 PVR 變化</li> <li>9. 在雙盲安慰劑對照階段結束 WHO-FC 改善的病人比例</li> <li>10. 從基礎期到第 24 週的 6MWD 變化</li> <li>11. 從基礎期到第 24 週的心輸出量變化</li> <li>12. 從基礎期到第 24 週的 EuroQoL 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L)分數變化</li> </ol>
統計分析摘要	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 療效指標分析對象為所有接受隨機分派的受試者 (intention-to-treat)。</li> <li>• 安全性分析對象為所有有接受試驗治療的受試者。</li> <li>• 主要療效指標與存活型結果指標：使用 log-rank test 與 Cox 迴歸模型，並校正隨機分派因子。</li> <li>• 連續型結果指標：進行 aligned-rank stratified Wilcoxon test，並使用 Hodges-Lehmann location-shift estimate 估計兩組差異與 95%信賴區間。</li> <li>• 二元型結果指標：使用分層 Cochran-Mantel-Haenszel test。</li> </ul> <p><b>【期中分析】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 發生 59 個主要指標事件時進行期中分析，採用 the Lan-Demets spending function (O'Brien-Fleming approximation) p value 標準設定於 0.0021 (單尾) 與 0.0042 (雙尾) 完整分析則預計於發生 118 個事件時進行。</li> <li>• 為控制型一誤差，主要與次要療效指標將依序檢定，前一項指標在兩組間達統計顯著時，才會進行下一項指標的檢定。</li> </ul>
出資者	Merck Sharp and Dohme (Merck [Rahway, NJ] 的子公司)

### A. 基礎期資料

ZENITH 試驗共有 172 位受試者<sup>j</sup>，平均年齡為 54.4 歲，60.5%為遺傳性或特發性 PAH 病人，WHO-FC III與IV的病人各占 74.4%與 25.6%。有超過 7 成的病

<sup>j</sup> 1 名受試者接受隨機分派後隨即發現不符納入條件故退出試驗，也未納入進行分析。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

人接受 3 種 PAH 背景治療藥物，將近 6 成的病人有接受前列腺環素注射作為背景治療藥物之一。表四為病人在基礎期時的人口學與臨床特性，對照組有較多女性及 BMI ≥ 30 者，sotatercept 組有較多病人接受 3 種 PAH 背景治療藥物。

表四 病人在基礎期時的人口學與臨床特徵

特徵 <sup>†</sup>	對照組 (N = 86)	sotatercept 組 (N = 86)	全部參與者 (N = 172)
女性, n (%)	71 (82.6)	61 (70.9)	132 (76.7)
年齡(歲)	53.5 ± 14.3	55.3 ± 14.3	54.4 ± 14.3
種族, n (%)			
白人	76 (88.4)	73 (84.9)	149 (86.6)
亞洲人	3 (3.5)	4 (4.7)	7 (4.1)
其他	7 (8.1)	8 (9.3)	15 (8.7)
資料缺失	0	1 (1.2)	1 (0.6)
BMI ≥ 30, n (%)	19 (22.1)	14 (16.3)	33 (19.2)
PAH 確診時長(年)	8.2 ± 6.7	7.2 ± 5.6	7.7 ± 6.2
PAH 分類, n (%)			
特發性	44 (51.2)	42 (48.8)	86 (50.0)
遺傳性	7 (8.1)	11 (12.8)	18 (10.5)
與結締組織疾病相關	26 (30.2)	22 (25.6)	48 (27.9)
藥物或毒素引發	5 (5.8)	6 (7.0)	11 (6.4)
與先天性分流矯正相關	4 (4.7)	5 (5.8)	9 (5.2)
REVEAL Lite 2 risk score			
8 to 10	60 (69.8)	60 (69.8)	120 (69.8)
≥11	26 (30.2)	26 (30.2)	52 (30.2)
WHO-FC, n (%)			
III	62 (72.1)	66 (76.7)	128 (74.4)
IV	24 (27.9)	20 (23.3)	44 (25.6)
PAH 背景治療, n (%)			
雙重治療	27 (31.4)	21 (24.4)	48 (27.9)
三重治療	59 (68.6)	65 (75.6)	124 (72.1)
接受前列腺環素注射治療 <sup>‡</sup>	49 (57.0)	53 (61.6)	102 (59.3)
6MWD (公尺)	270.7 ± 99.9	270.3 ± 104.8	270.5 ± 102.1
NT-proBNP (pg/ml)	2687.3 ± 2771.2	3603.1 ± 4101.2	3145.2 ± 3519.8
PVR (dyn·sec·cm <sup>5</sup> )	874.7 ± 344.2	883.2 ± 410.9	879.0 ± 378.2
mPAP (mmHg)	55.2 ± 12.1	57.0 ± 13.4	56.1 ± 12.8

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

特徵 <sup>¶</sup>	對照組 (N = 86)	sotatercept 組 (N = 86)	全部參與者 (N = 172)
心指數(liters/min·m <sup>2</sup> )	2.6 ± 0.8	2.6 ± 0.6	2.6 ± 0.7
PAWP (mmHg)	9.8 ± 3.1	10.0 ± 3.3	9.9 ± 3.2
eGFR (ml/min·1.73m <sup>2</sup> )	73.5 ± 29.7	65.1 ± 24.6	69.3 ± 27.5
血紅素(g/dl)	12.9 ± 1.9	12.9 ± 1.9	12.9 ± 1.9

¶連續型變項以平均±標準差表示。  
‡前列腺環素注射治療包含靜脈注射 epoprostenol、靜脈注射與皮下注射的 treprostinil。  
縮寫：PAH, 肺動脈高壓(pulmonary arterial hypertension); WHO-FC, 世界衛生組織功能分級 (World Health Organization functional class); 6MWD, 6分鐘步行距離(6-minute walking distance); NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PVR, 肺血管阻力(pulmonary vascular resistance); mPAP, 平均肺動脈壓(mean pulmonary arterial pressure); PAWP, 肺動脈楔壓 (pulmonary arterial wedge pressure); eGFR, 估計腎絲球過濾率(estimated glomerular filtration rate).

### B. 療效分析結果

截至期中分析資料切點 (2024 年 7 月 26 日), 172 位受試者的追蹤時間中位數為 8.9 個月 (全距: 0.3 to 26.1), 其中 sotatercept 組的中位數為 10.6 個月 (全距: 0.3 to 26.1), 對照組則為 7.1 個月 (全距: 0.7 to 24.2)。在主要療效指標分析中, sotatercept 組有 17.4% (n=15) 的病人發生至少一起事件, 對照組則有 54.7% (n=47)<sup>k</sup>, Cox 迴歸模型估計的經校正風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.24 (95% CI: 0.13 to 0.43, p<0.001), 且 log rank test 的 p value 也達預設的期中分析統計顯著療效標準 (單尾 p value < 0.0021)。

在次要療效指標方面, sotatercept 組與對照組分別有 8.1% (n=7) 與 15.1% (n=13) 的病人發生死亡<sup>l</sup>, 經校正風險比為 0.42 (95% CI: 0.17 to 1.07, p=0.0313), 未達期中分析的統計顯著療效標準。由於第一項次要療效指標未達統計顯著, 後

<sup>k</sup> 兩組發生死亡、肺移植, 或因 PAH 惡化住院≥24 小時人數分布:

事件 <sup>†</sup> , n (%)	對照組(N = 86)	試驗組(N = 86)
死亡	3 (3.5)	6 (7.0)
肺移植	1 (1.2)	1 (1.2)
因 PAH 惡化而住院 ≥ 24 小時	43 (50.0)	8 (9.3)

<sup>†</sup>若病人發生多項臨床惡化事件或死亡, 以先發生的事件進行統計

<sup>l</sup> 主要療效指標僅統計先發生的事件; 而次要療效指標的整體存活期統計至期中分析資料切點結束時, 參與 ZENITH 試驗期間的死亡與退出 ZENITH 試驗後的死亡, 但排除肺移植後以及轉入長期開放式作業 SOTERIA 試驗後的死亡。因此, 本處數據表示有 sotatercept 組有 1 人、對照組有 10 人在發生因 PAH 惡化住院≥24 小時後死亡, 故 sotatercept 組死亡人數為 6+1=7 人, 對照組則為 3+10=13 人。然而值得注意的是, 在 STELLAR 試驗結果可得後, ZENITH 試驗允許原應留於 ZENITH 試驗直至雙盲安慰劑對照階段結束的因 PAH 惡化住院≥24 小時病人, 在發生事件後轉入 SOTERIA 試驗。

次要療效指標的無肺移植存活期僅統計於 ZENITH 試驗期間發生的事件數, 5 位對照組病人發生因 PAH 惡化住院≥24 小時後, 又於 ZENITH 試驗期間進行肺移植, 故表五中對照組肺移植人數為 1+5=6 人。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

續次要療效指標不再進行統計檢定。療效指標的分析結果統整於表五。本報告另摘錄與本案建議給付條件相關之主要療效指標次群體分析結果於表六；整體而言，各次群體之結果與全體受試者一致，sotatercept 相比於安慰劑有統計顯著療效。

表五 ZENITH 試驗各療效指標變化

指標	對照組 (N = 86)	sotatercept 組 (N = 86)
主要療效指標		
發生死亡或臨床惡化事件, n (%)	47 (54.7)	15 (17.4)
HR (95% CI)	0.24 (0.13 to 0.43), <b>p&lt;0.001</b>	
次要療效指標 <sup>†</sup>		
發生死亡, n (%)	13 (15.1)	7 (8.1)
HR (95% CI)	0.42 (0.17 to 1.07), p=0.0313	
進行肺移植, n (%)	6 (7.0)	1 (1.2)
HR (95% CI)	0.34 (0.15 to 0.78)	
任何原因死亡, n/N (%)	13/86 (15.1)	7/86 (8.1)
差異百分比點估計(95%CI)	-7.3 (-17.7 to 2.4)	
REVEAL Lite 2 risk score 24 週變化 <sup>¶</sup> , 中位數(全距)	0.0 (0.0 to 0.0)	-3.0 (-3 to -2)
差異(95% CI)	-3.1 (-4.3 to -1.9)	
low 或 intermediate REVEAL Lite 2 risk score <sup>¶</sup> (≤7), n/N (%)	11/72 (15.3)	34/69 (49.3)
差異百分比點估計(95%CI)	33.1 (18.4 to 47.0)	
NT-proBNP 24 週變化 <sup>‡</sup> , 中位數(全距), pg/ml	255.4 (211 to 263)	-1233.0 (-1233 to -1233)
差異(95% CI)	-2339.1 (-3378.7 to -1299.4)	
mPAP 24 週變化 <sup>‡</sup> , 中位數(全距), mmHg	5.5 (5 to 6)	-13.6 (-14 to -13)
差異(95% CI)	-21.2 (-27.8 to -14.6)	
PVR 24 週變化 <sup>‡</sup> , 中位數(全距), dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	46.6 (36 to 104)	156.6 (-160 to -152)
差異(95% CI)	-339.6 (-511.1 to -168.1)	
WHO-FC 改善, n/N (%)	24/86 (27.9)	48/86 (55.8)
差異百分比點估計(95% CI)	27.4 (12.9 to 41.0)	
6MWD 24 週變化 <sup>‡</sup> , 中位數(全距), 公尺	-5.4 (-9.5 to -1.0)	45.4 (45.0 to 46.0)
差異(95% CI)	63.0 (23.2 to 102.7)	
心輸出量 24 週變化 <sup>‡</sup> , 中位數(全距), liters/min	-0.4 (-0.4 to -0.4)	-0.1 (-0.1 to -0.1)
差異(95% CI)	0.5 (-0.2 to 1.2)	
EQ-5D-5L 效用分數 24 週變化 <sup>‡, §</sup>	0.007 (-0.358 to 0.740)	0.060 (-1.020 to 0.512)

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

指標	對照組 (N = 86)	sotatercept 組 (N = 86)
中位數(全距)		
<p>†因整體存活期統計檢定未通過，故後續的次要療效指標皆不符合統計檢定資格，此處所呈現的 95% CI 未經調整，且不應被解釋為效果的确切證據。</p> <p>‡排除 17 位 sotatercept 組病人與對照組 14 位病人，原因為 REVEAL Lite 2 風險分數於基礎期時已 ≤ 7，或者於資料切點時距離隨機分派未達 24 週。</p> <p>§與第 24 週相關的療效指標兩組比較分析只納入在資料切點前隨機分派已達 24 週的病人。</p> <p>§共包含五個面向：行動能力 (mobility)、自我照顧 (self-care)、日常生活 (usual activities)、疼痛或不適 (pain/discomfort)、焦慮或沮喪 (anxiety/depression)，將健康狀態程度分為 5 種程度評分，level 5 最嚴重。此處數據已經各國家／地區加權轉換分數；從小於 0 到 1，分數愈高生活品質愈好。</p> <p>縮寫：HR，風險比(hazard ratio); NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; mPAP, 平均肺動脈壓(mean pulmonary arterial pressure); PVR, 肺血管阻力(pulmonary vascular resistance); WHO-FC, 世界衛生組織功能分級(World Health Organization functional class) ; 6MWD, 6 分鐘步行距離(6-minute walking distance).</p>		

表六 ZENITH 試驗之發生死亡、肺移植或因 PAH 惡化住院 ≥ 24 小時之次群體分析

	對照組 n/N	sotatercept 組 n/N	HR	95% CI
全體	47/86	15/86	0.24	0.13 to 0.43
PAH 亞型				
結締組織疾病相關 PAH	14/26	4/22	0.27	0.09 to 0.82
非結締組織疾病相關 PAH	33/60	11/64	0.23	0.12 to 0.46
背景治療				
雙重治療	14/27	3/21	0.19	0.06 to 0.68
三重治療	33/59	12/65	0.26	0.14 to 0.51
接受前列腺環素注射治療				
是	31/49	9/53	0.20	0.09 to 0.42
否	16/37	6/33	0.33	0.13 to 0.84
WHO-FC				
III	34/62	11/66	0.23	0.11 to 0.45
IV	13/24	4/20	0.28	0.09 to 0.87

#### C. 安全性分析結果

截至期中分析資料切點，sotatercept 組中 64.0% 的病人沒有延遲劑量，81.4% 的病人沒有降低劑量；兩組病人的平均用藥配合度皆達 99%。98.8% 的 sotatercept 組病人與 96.5% 的對照組病人報告發生不良事件，與試驗治療相關的比例分別為 65.1% 與 32.6%。53.5% 的 sotatercept 組病人與 64.0% 的對照組病人報告發生嚴重不良事件，且有 4.7% 的對照組病人因此中斷試驗。

Sotatercept 組發生出血事件的比例遠高於對照組 (62.8% vs. 34.9%)；在任一

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

組通報率 $\geq 10\%$ 的不良事件中，sotatercept 組發生比例高出對照組 5% 以上的項目包含：流鼻血 (44.2% vs. 9.3%)、微血管擴張 (25.6% vs. 3.5%)、牙齦出血 (10.5% vs. 2.3%)、嘔吐 (12.8% vs. 5.8%) 與背痛 (10.5% vs. 4.7%)。安全性分析結果詳見表七。

表七 ZENITH 試驗不良事件發生統計

n (%)	對照組 (N = 86)	sotatercept 組 (N = 86)	兩組差異% (95% CI)
任何不良事件	83 (96.5)	85 (98.8)	2.3 (-3.2 to 8.8)
與 sotatercept 或安慰劑相關	28 (32.6)	56 (65.1)	32.6 (17.8 to 45.9)
導致 sotatercept 或安慰劑中斷	4 (4.7)	0 (0)	-4.7 (-11.4 to -0.3)
導致死亡	12 (14.0)	5 (5.8)	-8.1 (-17.8 to 0.9)
任何嚴重不良事件	55 (64.0)	46 (53.5)	-10.5 (-24.8 to 4.3)
與 sotatercept 或安慰劑相關	2 (2.3)	3 (3.5)	1.2 (-5.0 to 7.8)
導致 sotatercept 或安慰劑中斷	4 (4.7)	0 (0)	-4.7 (-11.4 to -0.3)
感興趣或特別感興趣不良事件	59 (68.6)	74 (86.0)	17.5 (5.0 to 29.7)
出血事件	30 (34.9)	54 (62.8)	27.9 (13.1 to 41.5)
心臟事件	26 (30.2)	13 (15.1)	-15.1 (-27.5 to -2.6)
血紅素上升	1 (1.2)	11 (12.8)	11.6 (4.8 to 20.5)
微血管擴張	3 (3.5)	22 (25.6)	22.1 (12.4 to 32.7)
任一組通報率 $\geq 10\%$ 的不良事件			
血小板減少症	7 (8.1)	11 (12.8)	4.7 (-4.8 to 14.5)
心臟衰竭	10 (11.6)	6 (7.0)	-4.7 (-14.1 to 4.4)
右心室衰竭	12 (14.0)	3 (3.5)	-10.5 (-19.9 to -2.2)
腹瀉	15 (17.4)	19 (22.1)	4.7 (-7.4 to 16.7)
噁心	13 (15.1)	16 (18.6)	3.5 (-7.9 to 15.0)
嘔吐	5 (5.8)	11 (12.8)	7.0 (-1.9 to 16.5)
牙齦出血	2 (2.3)	9 (10.5)	8.1 (0.9 to 16.7)
疲倦	14 (16.3)	12 (14.0)	-2.3 (-13.4 to 8.7)
周邊水腫	17 (19.8)	12 (14.0)	-5.8 (-17.3 to 5.6)
COVID-19	14 (16.3)	14 (16.3)	0.0 (-11.3 to 11.3)
上呼吸道感染	11 (12.8)	9 (10.5)	-2.3 (-12.4 to 7.7)
肺炎	5 (5.8)	9 (10.5)	4.7 (-3.9 to 13.7)
低血鉀	13 (15.1)	15 (17.4)	2.3 (-9.0 to 13.7)
背痛	4 (4.7)	9 (10.5)	5.8 (-2.4 to 14.7)
頭痛	20 (23.3)	20 (23.3)	0.0 (-12.7 to 12.7)

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

n (%)	對照組 (N = 86)	sotatercept 組 (N = 86)	兩組差異% (95% CI)
暈眩	8 (9.3)	9 (10.5)	1.2 (-8.3 to 10.7)
流鼻血	8 (9.3)	38 (44.2)	34.9 (22.4 to 46.7)
呼吸困難	21 (24.4)	10 (11.6)	-12.8 (-24.4 to -1.3)
PAH 惡化	25 (29.1)	4 (4.7)	-24.4 (-35.4 to -14.0)
低血壓	9 (10.5)	12 (14.0)	3.5 (-6.6 to 13.8)

(2) PULSAR 與 STELLAR 試驗數據合併分析 (Hoeper et al. 2025) [7]

Hoeper et al. 2025 為一項探索性、合併試驗數據的事後分析，試驗數據來自第II期 PULSAR (NCT03496207) 試驗與第III期 STELLAR (NCT04576988) 試驗。此二項試驗皆為 24 週的雙盲安慰劑對照設計，受試者均為 WHO-FC II 或 III 級的 PAH 病人，且在年齡、背景治療藥物數量、PAH 亞型等特徵的比例分布相似；基於兩試驗有極多相似處，Hoeper et al. 合併兩試驗 24 週雙盲安慰劑對照階段所有病人的個別數據 (individual-level data) 進行分析；樣本數增加可提供 sotatercept 於此目標族群或是其中次群體更穩健的療效與安全性分析結果。另需留意的是 PULSAR 試驗中 sotatercept 組病人接受的藥物劑量與建議者提供仿單之建議劑量不同<sup>m</sup>。

PULSAR 試驗與 STELLAR 試驗的個別內容可參見附錄一或查驗中心 2025 年 3 月完成之醫療科技評估報告。表八摘錄 Hoeper et al. 2025 中與本案建議給付條件相關之次群體分析結果。與 STELLAR 試驗的次群體分析結果相比，遺傳性 PAH 病人的 6MWD 以及單一藥物背景治療病人的 PVR 分析結果在 Hoeper et al. 2025 中轉為統計顯著。另外 Hoeper et al. 2025 提供以地區分層的次群體分析結果，sotatercept 對於亞太地區病人在 6MWD 與 PVR 兩項臨床結果指標有統計顯著的療效，但在預防臨床惡化事件與降低 NT-proBNP 上則僅有趨勢而未達統計上顯著差異。

表八 Hoeper et al. 2025 次群體分析結果

	對照組	試驗組	臨床惡化 <sup>#</sup>	6MWD (公尺)	PVR (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> )	NT-proBNP <sup>s</sup> (pg/mL)
	n	n	HR <sup>t</sup> (95% CI)	兩組差 (95% CI)	兩組差 (95% CI)	兩組差 (95% CI)
全體	192	237	0.16 (0.08 to 0.33)	41.8 (30.69 to 52.93)	-234.8 (-282.16 to -187.36)	-420.7 (-536.94 to -304.55)
亞太	17	22	0.33	47.2	-210.1	-633.1

<sup>m</sup> PULSAR 試驗有二試驗組，一組 32 人接受 sotatercept 0.3 mg/kg，另一組 42 人接受 sotatercept 0.7 mg/kg；STELLAR 試驗與建議者提供仿單之建議用法一致，試驗組病人的 sotatercept 劑量從初始 0.3 mg/kg 增加到目標劑量 0.7 mg/kg。兩試驗給藥頻率皆為每 21 天皮下注射。

**財團法人醫藥品查驗中心**  
**醫療科技評估報告補充資料**

	對照組	試驗組	臨床惡化 <sup>#</sup>	6MWD (公尺)	PVR (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> )	NT-proBNP <sup>§</sup> (pg/mL)
	n	n	HR <sup>†</sup> (95% CI)	兩組差 (95% CI)	兩組差 (95% CI)	兩組差 (95% CI)
地區			(0.03 to 3.19)	(2.88 to 91.50)	(-403.05 to -17.07)	(-1409.39 to 143.10)
<b>PAH 亞型</b>						
特發 PAH	125	125	0.19 (0.08 to 0.47)	46.1 (30.49 to 61.63)	-260.1 (-324.61 to -195.58)	-433.8 (-594.34 to -273.34)
遺傳 PAH	31	45	0.21 (0.02 to 2.08)	31.2 (9.40 to 53.05)	-187.1 (-275.58 to -98.63)	-215.1 (-384.64 to -45.61)
<b>背景治療</b>						
單一治療	6	17	0 (Not evaluable) <sup>†</sup>	5.0 (-109.15 to 119.16)	-382.6 (-752.78 to -12.32)	-719.1 (-2106.02 to 667.72)
雙重治療	69	80	0.27 (0.09 to 0.85)	41.2 (22.60 to 59.86)	-172.5 (-252.87 to -92.13)	-412.3 (-631.96 to -192.68)
三重治療	117	140	0.13 (0.05 to 0.34)	44.6 (30.70 to 58.50)	-267.0 (-324.85 to -209.23)	-424.6 (-568.02 to -281.22)
<b>接受前列腺環素注射治療</b>						
是	74	94	0.15 (0.05 to 0.43)	47.0 (29.91 to 64.14)	-274.4 (-350.47 to -198.41)	-510.5 (-733.25 to -287.77)
否	118	143	0.18 (0.07 to 0.48)	38.1 (23.58 to 52.57)	-202.7 (-264.18 to -141.26)	-383.6 (-514.71 to -252.51)
<b>WHO-FC</b>						
II	95	119	0.13 (0.03 to 0.57)	25.6 (11.75 to 39.45)	-176.3 (-231.07 to -121.62)	-213.7 (-290.06 to -137.27)
III	97	118	0.17 (0.08 to 0.40)	59.2 (42.08 to 76.29)	-306.9 (-392.42 to -221.38)	-760.6 (-1047.70 to -473.58)

<sup>#</sup>兩試驗的臨床惡化事件定義相同，包含：需要肺移植或心肺移植的惡化；需要開始接受救援性治療合併已核准標準 PAH 療法，或需要增加 10% 或以上的前列腺環素注射劑量；需要進行心房中膈造口術(atrial septostomy)；因 PAH 惡化而住院大於 24 小時；PAH 惡化（任何時間發生 1. 相較基礎期的 WHO-FC 惡化，與 2. 經兩次間隔大於 4 小時但不超過 1 週的 6MWD 測試，測得相較基礎期 6MWD 縮短 ≥ 15%；上述兩事件皆發生才定義為 PAH 惡化，兩事件不需同時開始發生）。PULSAR 的臨床惡化事件追蹤時間為 24 週，STELLAR 試驗則追蹤至最後一位隨機分派參與者完成雙盲安慰劑對照階段（72 週）。

<sup>†</sup>HR 由 Cox 迴歸模型所估計，治療組別作為共變項，並以 WHO-FC 與背景治療藥物數量分層。

<sup>§</sup>對照組在 NT-proBNP 的分析人數為 189 人，各次群體分析人數異動如下：特發 PAH 與遺傳 PAH 各減少 1 人；接受雙重治療減少 1 人，接受三重治療減少 2 人；有接受前列腺環素注射治療減少 1 人，無接受前列腺環素注射治療減少 2 人；WHO-FC II 減少 2 人，WHO-FC III 減少 1 人。

<sup>†</sup>HR=0 且 CU 無法估計原因為該次群體樣本數過小或無事件發生。

PULSAR 試驗的主要療效指標為 PVR，臨床惡化、6MWD 及 NT-proBNP 為次要療效指標；STELLAR 試驗的主要療效指標為 6MWD，臨床惡化、PVR 及 NT-proBNP 為次要療效指標。

縮寫：HR，風險比(hazard ratio)；6MWD，6 分鐘步行距離(6-minute walking distance)；PVR，肺血管阻力(pulmonary vascular resistance)；NT-proBNP，N-terminal pro-brain natriuretic peptide；PAH，肺動脈高壓(pulmonary arterial hypertension)。

(五) 療效評估結論

本案藥品 sotatercept 建議用於治療特發性與遺傳性 PAH 病人，查驗中心先

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

前已於 2025 年 3 月完成一份相關評估報告；由於建議者於同年 5 月及 6 月更新財務影響推估資料與建議給付規定文字，故查驗中心針對本案藥品再次辦理醫療科技評估。針對療效方面，本報告旨在說明更新建議給付規定後本案目標病人群可能的療效參考品，以及更新主要醫療科技評估組織建議、相對療效與安全性實證資料。

在療效參考品部分，若 sotatercept 作為第三線升階治療藥物，selexipag、iloprost、treprostinil（吸入劑型與注射劑型）以及 epoprostenol 為可能的療效參考品。根據臨床指引建議，selexipag、iloprost 與吸入型 treprostinil 較適宜用於中—低風險病人，注射型 treprostinil 與 epoprostenol 則適宜用於中—高或高風險病人。另參考健保給付規定，iloprost 與 epoprostenol 為 WHO-FC II 病人可能的治療選擇；selexipag、iloprost、吸入型 treprostinil、注射型 treprostinil 與 epoprostenol 為 WHO-FC III 病人可能的治療選擇；iloprost、注射型 treprostinil 與 epoprostenol 為 WHO-FC IV 病人可能的治療選擇。若 sotatercept 作為第四線升階治療藥物，則本報告認為本案無合適療效參考品。

在主要醫療科技評估組織建議部分，CDA-AMC 建議給付 sotatercept 合併標準治療，用於治療 WHO-FC II 或 III 且非處於非低風險狀態的 Group 1 PAH 成年病人，惟藥品價格需要調降。本次報告查獲澳洲 PBAC 不建議給付 sotatercept 作為升階治療用於 Group 1 PAH 病人，而英國 NICE 與本案藥品相關評議仍在進行中。值得注意的是，CDA-AMC 建議給付族群以及 PBAC 的評議對象皆為 WHO-FC II 或 III 的病人，與本次建議者建議之 WHO-FC II 至 IV 略有不同。

本報告於電子資料庫新尋獲 2 篇實證，分別為針對 WHO-FC III 或 IV 之 PAH 病人的雙盲隨機安慰劑對照 ZENITH 試驗，以及 PULSAR 與 STELLAR 試驗數據的合併分析 (Hoepfer et al. 2025)。ZENITH 試驗結果顯示，在中位數 8.9 個月的追蹤期間，sotatercept 組與對照組各有 17.4% (n=15) 與 54.7% (n=47) 的病人發生死亡、肺移植或因 PAH 惡化住院  $\geq 24$  小時，經校正風險比為 0.24 (95% CI: 0.13 to 0.43,  $p < 0.001$ )，且此顯著療效也存在於各次群體。安全性方面，兩組發生不良事件的比例皆超過 95%，且 sotatercept 組發生出血事件的比例遠高於對照組 (62.8% vs. 34.9%)；sotatercept 組相較對照組更多的不良事件項目包含流鼻血、微血管擴張、牙齦出血、嘔吐與背痛。

在 Hoepfer et al. 2025 的次群體分析中，sotatercept 於特發性 PAH、使用雙重或三重背景治療藥物、有無接受前列腺環素注射治療，以及 WHO-FC 分級等次群體病人皆有統計顯著的療效，以上結果大致與 STELLAR 試驗本身之次群體分析結果相同。遺傳性 PAH 病人除臨床惡化事件指標外，於 6MWD、PVR 及 NT-proBNP 皆顯示 sotatercept 具有顯著療效；使用單一背景治療藥物病人僅在

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PVR 指標顯示 sotatercept 的顯著療效。Hooper et al. 2025 另提供亞太地區的次群體分析結果，sotatercept 的療效僅在 6MWD 與 PVR 指標達統計顯著；預防臨床惡化事件與降低 NT-proBNP 方面則僅有趨勢而未達統計上顯著差異，具有不確定性。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

#### (一) 建議者推估

建議者預估在本品納入健保給付後，未來五年（2026 至 2030 年）本品的使用人數為第一年 129 人至第五年 167 人，本品年度藥費為第一年 6.88 億元至第五年 8.93 億元，取代既有治療後，財務影響為第一年 3.72 億元至第五年 4.79 億元。

#### 1. 臨床地位設定

建議者本次建議之給付規定為「限用於特發性或遺傳性肺動脈高壓的成人病人，並符合下列條件：(1) WHO 功能性分級第 II 級的病人，經 ambrisentan、bosentan、macitentan 或 sildenafil 治療反應不佳或有禁忌症或有實證顯示疾病快速惡化或預後不佳。(2) WHO 功能性分級第 III 及 IV 級，須先經 iloprost 吸入劑或口服 ambrisentan、bosentan、macitentan、sildenafil、riociguat 或 selexipag 治療反應不佳或有禁忌症或有實證顯示疾病快速惡化或預後不佳」。

建議者參照查驗中心前次評估報告之推估架構，假設本品作為第三線治療之前提下，可取代現行健保收載之 PPA 藥物（如 iloprost、selexipag、注射型 treprostinil、吸入型 treprostinil 及注射型 epoprostenol）。因此，本品納入健保給付後，臨床地位屬取代關係。並進一步依據各 PPA 藥物現行健保給付規定，將病人族群區分為以下兩組：

- (1) WHO 功能性分級第 II 級病人：預期取代 iloprost 或注射型 epoprostenol；
- (2) WHO 功能性分級第 III 及 IV 級病人：預期取代 selexipag、注射型 treprostinil 或吸入型 treprostinil。

#### 2. 目標族群人數推估

建議者根據食藥署罕見疾病藥物資料庫暨線上通報系統之 111 年至 114 年版藥物年報中，iloprost、epoprostenol、selexipag、注射型及吸入型 treprostinil 之使用人數及藥品使用量。建議者考量 iloprost、epoprostenol 及吸入型 treprostinil 僅有單一含量規格，故直接採用罕藥年報的用藥人數。在 selexipag 部分，考量 selexipag 有三種含量規格，因無法進一步進行歸戶，建議者採以三種規格用量加總，再依仿單用法用量假設每人每日使用 4 錠、一個月 28 天、一年 12 個月推估用藥人數。在注射型 treprostinil 部分，同 selexipag 考量，建議者採以二種規格用量加總，再依仿單用法用量假設每人每年使用 28 小瓶推估用藥人數。建議者進一步採用線性回歸，分別推估未來五年各藥品用藥人數。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

綜上，根據前述分組定義，建議者推估未來五年 WHO 功能性分級第 II 級病人數約為第一年 76 人至第五年 64 人；WHO 功能性分級第 III 級病人數為第一年 191 人至第五年 260 人。

### 3. 本品使用人數

建議者考量此次更新版本以盛行個案為基礎，而非新發個案為基礎，故市場滲透率改以固定常數進行假設，而非逐年遞增數列，並且不考量續用比例。並依市場經驗及專家意見，分別針對各藥品假設本品市場滲透率：

- WHO 功能性分級第 II 級：於 iloprost 及 epoprostenol 使用族群的市場滲透率分別預估為 10% 及 35%
- WHO 功能性分級第 III 及 IV 級：於 selexipag、注射型 treprostinil 及吸入型 treprostinil 使用族群的市場滲透率分別預估為 70%、80% 及 10%。建議者另針對吸入型 treprostinil 族群的本品市場滲透率進行敏感度分析。

綜上，推估未來五年使用本品的 WHO 功能性分級第 II 級人數為第一年 11 人至第五年 11 人；WHO 功能性分級第 III 及 IV 級人數為第一年 118 人至第五年 157 人。合併計算，未來五年本品使用人數為第一年 129 人至第五年 167 人。

### 4. 本品年度藥費

本品仿單用法用量為每三週一次根據病人體重進行皮下注射，起始劑量為每公斤 0.3 毫克至目標劑量為每公斤 0.7 毫克。建議者以目標劑量計算，並依據衛福部統計資料中，45 歲至 64 歲男性及女性的平均體重分別為 71.8 公斤及 59.0 公斤，推估每療程男女分別約使用本品每小瓶 60 毫克一瓶及每小瓶 45 毫克一瓶。依據每年用藥時間 52 週計算，以每三週一次療程換算一年約使用 18 瓶本品，男女每人年藥費分別為 656 萬元及 493 萬元。再依據一篇本土文獻，以 PAH 男女性別比 1:3，加權推估平均每人每年藥費約為 533.5 萬元。

推估未來五年本品用於治療 WHO 功能性分級第 II 級的年度藥費約為第一年 0.57 億元至第五年 0.56 億元；本品用於治療 WHO 功能性分級第 III 及 IV 級的年度藥費為第一年 6.31 億元至第五年 8.37 億元。合併計算，未來五年本品年度藥費約為第一年 6.88 億元至第五年 8.93 億元。

### 5. 被取代品之年度藥費

建議者參照查驗中心前次醫療科技評估報告，假設 WHO 功能性分級第 II 級之被取代品 iloprost 及 epoprostenol 每人年藥費分別為 71.1 萬元及 101 萬元；

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

WHO 功能性分級第 III 及 IV 級之被取代品 selexipag、注射型 treprostinil 及吸入型 treprostinil 每人每年藥費分別為 161 萬元、501 萬元及 23 萬元，進一步推估各藥品未來五年被取代藥費。

綜上，推估未來五年 WHO 功能性分級第 II 級病人的被取代藥費約為第一年 879 萬元至第五年 926 萬元；WHO 功能性分級第 III 及 IV 級病人的被取代藥費約為第一年 3.07 億元至第五年 4.05 億元。合併計算，未來五年被取代藥費約為第一年 3.16 億元至第五年 4.14 億元。

### 6. 財務影響

綜上所述，本品納入健保給付後，推估未來五年藥費財務影響約為第一年增加 3.72 億元至第五年增加 4.79 億元。

### 7. 敏感度分析

建議者針對 WHO 功能性分級第 III 及 IV 級病人族群中，本品取代吸入型 treprostinil 的市佔率進行敏感度分析，結果如下表（表格僅呈現 WHO 功能性分級第 III 及 IV 級病人族群之財務影響）。

項目	基礎分析	敏感度分析
本品取代吸入型 treprostinil 比例 <sup>1</sup>	10%	0%
WHO 功能性分級第 III 及 IV 級病人之本品使用人數	第一年 118 人至第五年 157 人	第一年 115 人至第五年 152 人
本品年度藥費	第一年 6.31 億元至第五年 8.37 億元	第一年 6.14 億元至第五年 8.10 億元
被取代藥費	第一年 3.07 億元至第五年 4.05 億元	第一年 3.06 億元至第五年 4.04 億元
WHO 功能性分級第 III 及 IV 級病人之財務影響	第一年增加 3.24 億元至第五年增加 4.32 億元	第一年增加 3.07 億元至第五年增加 4.06 億元

<sup>1</sup> 針對 WHO 功能性分級第 III 級病人，本品取代 selexipag 及注射型 treprostinil 之比例不變。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (二) 查驗中心評論

本報告針對建議者之財務影響分析評論如後：

#### 1. 臨床地位設定

根據建議者本次更新之財務影響分析，針對 WHO 功能性分級第 II 級病人，原假設該病人族群尚未有藥物給付，屬新增關係。惟參照查驗中心前次醫療科技評估報告，假設本品作為三線治療之前提下，使用於 WHO 功能性分級第 II 級病人時，可取代 iloprost 及注射型 epoprostenol。

針對 WHO 功能性分級第 III 及 IV 級病人，建議者原考量吸入型 treprostinil 僅適用於疾病嚴重程度較低者，故設定本品僅取代 selexipag 及注射型 treprostinil。經考量現行吸入型 treprostinil 健保給付規定及三方會議討論結果，無法排除其用於 WHO 功能性分級第 III 及 IV 級病人，故新增吸入型 treprostinil 為被取代藥品之一，本品用於 WHO 功能性分級第 III 及 IV 級病人可取代 selexipag、注射型 treprostinil 及吸入型 treprostinil。本報告認為，建議者此次更新之假設為合理。

#### 2. 目標族群人數推估

建議者於更新之財務影響評估中，參考 111 年至 114 年罕藥年報，分別擷取 iloprost、epoprostenol、selexipag 和注射型及吸入型 treprostinil 之使用人數及藥品使用量。考量 iloprost、epoprostenol 及吸入型 treprostinil 均僅有單一規格，故直接採用罕藥年報中之用藥人數。另 selexipag 及注射型 treprostinil 皆具有一種以上規格，則以各規格用量加總後，依各藥品仿單用法用量推估用藥人數。進一步採用線性回歸，分別推估未來五年各藥品之用藥人數。

本報告經健保資料庫分析，針對 2020 年至 2024 具有 PAH 診斷且年滿 18 歲的成人病人之用藥情形，分析其同一張處方簽中合併兩種藥物治療或合併三種藥物治療的用藥組合，再依歸戶後之最後一筆合併使用 iloprost、epoprostenol、selexipag、注射型或吸入型 treprostinil 的用藥紀錄分類，作為各藥品用藥人數。iloprost、epoprostenol、selexipag 及注射型 treprostinil 之用藥人數，均以 2020 年至 2024 數據，採用中推估之複合成長率預估未來五年之目標族群；惟考量吸入型 treprostinil 自 2020 年始納入健保給付，初期使用人數尚不穩定，本報告僅採用 2022 年至 2024 年數據，並以線性回歸推估未來五年之目標族群。

綜合上述，根據前述分組定義，推估未來五年 WHO 功能性分級第 II 級病人數為第一年 36 人至第五年 31 人；WHO 功能性分級第 III 及 IV 級病人數為第一年 193 人至第五年 265 人。合併計算，本品若納入健保給付於第三線治療，推估

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

未來五年目標人數約為第一年 229 人至第五年 296 人。

本報告另考量未來申請罕藥給付之病人皆須經國民健康署罕病認定程序之假設情境，故以 PAH 診斷、年滿 18 歲且持有重大傷病卡的成人病人作為目標族群基礎，另進行情境分析。

### 3. 本品使用人數

建議者將本品之市場滲透率假設由原先之逐年遞增模式，調整為每年固定比例，並依市場經驗及專家意見，分別針對各藥品進行假設。針對吸入型 treprostinil，建議者考量其主要用於症狀較輕之病人，其臨床使用定位與 selexipag 及注射型 treprostinil 不同，故設定本品市場滲透率為 10%，本報告基於建議者有說明理由，認為此假設應屬合理。另針對 iloprost 設定為 10%、epoprostenol 設定為 35%、selexipag 為 70% 及注射型 treprostinil 為 80%，因與建議者原設定值相差不大，整體而言，本報告認為尚屬可接受範圍。此外，本報告同意建議者在本次調整病人數計算邏輯後不需再納入續用比例。

若本品納入健保給付作為第三線治療的前提下，推估未來五年使用本品的 WHO 功能性分級第 II 級人數為第一年 6 人至第五年 6 人；WHO 功能性分級第 III 及 IV 級人數為第一年 118 人至第五年 155 人。合併計算，未來五年本品使用人數為第一年 124 人至第五年 161 人。

### 4. 本品年度藥費

建議者根據本品仿單用法用量，依病人體重每三週一次進行皮下注射，起始劑量為每公斤 0.3 毫克至目標劑量為每公斤 0.7 毫克。再進一步依據衛福部統計資料中，45 歲至 64 歲男性及女性的平均體重分別推估男女每療程本品劑量，以用藥時間 52 週、男女性別比 1:3，推估平均每人每年藥費約為 533.5 萬元。本報告認為建議者之假設及推估方式為合理，故沿用建議者計算方式。

若本品納入健保給付作為第三線治療的前提下，推估未來五年本品用於 WHO 功能性分級第 II 級病人的年度藥費約為第一年 0.32 億元至第五年 0.32 億元；本品用於 WHO 功能性分級第 III 及 IV 級病人的年度藥費約為第一年 6.30 億元至第五年 8.27 億元。合併計算，未來五年本品年度藥費約為第一年 6.62 億元至第五年 8.59 億元。

### 5. 被取代品之年度藥費

建議者參考查驗中心前次醫療科技評報告中，被取代藥品之每人每年藥費進

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

行推估。本報告亦沿用前次之推估方式，詳細被取代品藥費計算方式如下：

(1) WHO 功能性分級第 II 級的病人，被取代品為 iloprost 及注射型 epoprostenol

- iloprost：依 iloprost 仿單用法用量，以每日最大劑量 45 微克（每日 9 次、每次 5 微克）、用藥天數 365 天，計算每年約使用 822 瓶。再依健保給付價格每瓶 865 元，推估每人每年藥費約 71.1 萬元。
- 注射型 epoprostenol：依健保資料庫分析 2019 至 2024 年 epoprostenol 總使用量及使用人數，再依健保給付價格每瓶 650 元，推估每人每年藥費約 101 萬元。

(2) WHO 功能性分級第 III 及 IV 級的病人，被取代品為 selexipag、注射型 treprostinil 及吸入型 treprostinil

- selexipag：依 selexipag 仿單用法用量及 GRIPHON 第三期臨床試驗中試驗族群維持劑量比例分布，假設每人每日使用 4 錠、用藥天數 365 天，再依健保給付價格每錠 1,105 元，推估每人每年藥費約 161 萬元。
- 注射型 treprostinil：參考 2023 年罕藥年報通報總數量，考量注射型 treprostinil（5mg/ml, 20ml/vial）規格約佔總數量之 99%。本報告依據健保資料庫分析，注射型 treprostinil 平均使用瓶數，並依該規格之健保給付價格每瓶 179,618 元，推估每人每年藥費約 501 萬元。
- 吸入型 treprostinil：依吸入型 treprostinil 仿單用法用量，每日四次、每次劑量 54 微克、用藥天數 365 天，計算每年約使用 46 瓶。再依健保給付價格每瓶 4,943 元，推估每人每年藥費約 23 萬元。

綜上，推估未來五年 WHO 功能性分級第 II 級病人的被取代藥費約為第一年 517 萬元至第五年 547 萬元；WHO 功能性分級第 III 及 IV 級病人的被取代藥費約為第一年 2.83 億元至第五年 3.74 億元。合併計算，未來五年被取代藥費約為第一年 2.89 億元至第五年 3.80 億元。

### 6. 財務影響

本報告推估若本品納入健保給付作為第三線治療，未來五年財務影響約為第一年增加 3.73 億元至第五年增加 4.79 億元。

### 7. 敏感度分析

依本品取代吸入型 treprostinil 的市佔率進行敏感度分析，結果如後表：

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

項目	基礎分析	敏感度分析
本品取代吸入型 treprostinil 比例 <sup>1</sup>	10%	0%
WHO 功能性分級第 III 及 IV 級病人之本品使用人數	第一年 118 人至第五年 155 人	第一年 114 人至第五年 149 人
合計本品使用人數	第一年 124 人至第五年 161 人	第一年 120 人至第五年 155 人
合計本品年度藥費	第一年 6.62 億元至第五年 8.59 億元	第一年 6.40 億元至第五年 8.27 億元
被取代藥費	第一年 2.89 億元至第五年 3.80 億元	第一年 2.88 億元至第五年 3.78 億元
合計財務影響	第一年增加 3.73 億元至第五年增加 4.79 億元	第一年增加 3.53 億元至第五年增加 4.49 億元

<sup>1</sup> 針對 WHO 功能性分級第 III 級病人，本品取代 selexipag 及注射型 treprostinil 之比例不變。

### 8. 情境分析

若考量未來申請罕藥給付之病人須經國民健康署罕病認定程序之假設情境後，以 PAH 診斷、年滿 18 歲且持有重大傷病卡的成人病人作為目標族群基礎，進行情境分析，結果如後表：

項目	基礎分析	情境分析-重大傷病
本品使用人數	第一年 124 人至第五年 161 人	第一年 118 人至第五年 151 人
本品年度藥費	第一年 6.62 億元至第五年 8.59 億元	第一年 6.30 億元至第五年 8.06 億元
被取代藥費	第一年 2.89 億元至第五年 3.80 億元	第一年 2.77 億元至第五年 3.62 億元
財務影響	第一年增加 3.73 億元至第五年增加 4.79 億元	第一年增加 3.53 億元至第五年增加 4.44 億元

### 四、經濟評估結論

- 建議者預估在本品納入健保給付後，作為第三線治療，可取代現行健保收載之 PPA 藥物，未來五年（2026 至 2030 年）本品的使用人數為第一年 129 人至第五年 167 人，本品年度藥費為第一年 6.88 億元至第五年 8.93 億元，取代既有治療後，財務影響為第一年增加 3.72 億元至第五年增加 4.79 億元。
- 本報告依健保資料庫分析調整族群推估基礎，推估未來五年本品的使用人數

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

為第一年 124 人至第五年 161 人，本品年度藥費為第一年 6.62 億元至第五年 8.59 億元，取代既有治療後，財務影響為第一年增加 3.73 億元至第五年增加 4.79 億元。

3. 情境分析中，以持有重大傷病卡的成人病人作為目標族群基礎，推估未來五年本品的使用人數為第一年 118 人至第五年 151 人，本品年度藥費為第一年 6.30 億元至第五年 8.06 億元，取代既有治療後，財務影響為第一年增加 3.53 億元至第五年增加 4.44 億元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經健保藥品專家諮詢會議討論，會議結論建議給付本品用於 WHO 功能性分級第 III 或 IV 級病人分別經使用至少兩類或三類以上藥品合併治療後療效不佳之附加治療。本報告依建議給付規定及建議支付價更新財務影響，推估未來五年本品使用人數為第一年 121 人至第五年 157 人，本品年度藥費為第一年 5.09 億元至第五年約 6.60 億元，而對健保的藥費財務影響為第一年 2.37 億元至第五年約 3.04 億元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024; 64(4): 2401325.
2. 最新版藥品給付規定內容(整份帶走)-114.06.23 更新. 衛生福利部中央健康保險署.  
<https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-61742-d2b757bab70944e6a1e54fbbc93f5bc8-1.docx>. Accessed June 26, 2025.
3. Candian Drug Expert Committee Clinical and Pharmacoeconomic Combined Report – Winrevair (sotatercept). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
[https://cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0828-Winrevair\\_Combined\\_Review.pdf](https://cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0828-Winrevair_Combined_Review.pdf). Published 2025. Accessed March 5, 2025.
4. Recommendations made by the PBAC – March 2025. Australia Government Department of Health and Aged Care.  
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2025-03/pbac-web-outcomes-03-2025.pdf>. Published 2025. Accessed July 7, 2025.
5. Sotatercept for treating pulmonary arterial hypertension [ID6163]. National Institute for Health and Care Excellence.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta11103>. In development [GID-TA11103]. Accessed July 7, 2025.
6. Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, et al. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. *N Engl J Med* 2025; 392(20): 1987-2000.
7. Hoepfer MM, Gomberg-Maitland M, Badesch DB, et al. Efficacy and safety of the activin signalling inhibitor, sotatercept, in a pooled analysis of PULSAR and STELLAR studies. *Eur Respir J* 2025; 65(5): 2401424.
8. Dardi F, Boucly A, Benza R, et al. Risk stratification and treatment goals in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024; 64(4): 2401323.

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄

#### 附錄一 PULSAR 試驗與 STELLAR 試驗摘錄

#### PULSAR 試驗 (NCT03496207)

PULSAR 試驗為一項多國多中心、雙盲、第II期隨機對照試驗。試驗主要納入條件為 WHO-FC II或III的 Group 1 PAH 成年病人<sup>a</sup>。符合條件之 106 名受試者接受 3:3:4 隨機分派至接受 PAH 背景治療與安慰劑的安慰劑組(32 人)、接受 PAH 背景治療與 sotatercept 0.3 mg/kg 的試驗組(32 人, 以下簡稱低劑量組), 以及接受 PAH 背景治療與 sotatercept 0.7 mg/kg 的試驗組(42 人, 以下簡稱高劑量組)。病人的基礎期特徵見附錄表一。

附錄表一 PULSAR 試驗病人基礎期特徵

特徵	對照組 (N = 32)	低劑量組 (N = 32)	高劑量組 (N = 42)	Sotatercept 合併組(N = 74)	全部參與者 (N = 106)
女性, n (%)	26 (81)	29 (91)	37 (88)	66 (89)	92 (87)
年齡 (歲), 平均±標準差	45.6 ± 13.4	49.1 ± 14.3	49.8 ± 15.1	49.5 ± 14.7	48.3 ± 14.3
PAH 分類, n (%)					
特發性	19 (59)	13 (41)	29 (69)	42 (57)	61 (58)
遺傳性	7 (22)	5 (16)	5 (12)	10 (14)	17 (16)
WHO-FC, n (%)					
II	17 (53)	15 (47)	24 (57)	39 (53)	56 (53)
III	15 (47)	17 (53)	18 (43)	35 (47)	50 (47)
PAH 背景治療, n (%)					
接受 PPA 注射治療 <sup>‡</sup>	10 (31)	11 (34)	18 (43)	29 (39)	39 (37)
單一治療	3 (9)	3 (9)	4 (10)	7 (9)	10 (9)
雙重治療	12 (38)	11 (34)	14 (33)	25 (34)	37 (35)
三重治療	17 (53)	18 (56)	24 (57)	42 (57)	59 (56)
<sup>‡</sup> PPA 注射治療包含靜脈注射 epoprostenol、靜脈注射與皮下注射的 treprostinil。 縮寫：PAH, 肺動脈高壓(pulmonary arterial hypertension); WHO-FC, 世界衛生組織功能分級(World Health Organization functional class); PPA, 前列腺環素途徑藥物(prostacyclin pathway agent, PPA).					

<sup>a</sup> 主要臨床條件包含 PVR ≥ 400 dyn·sec/cm<sup>5</sup> (5 Wood units)、肺總量 (total lung capacity, TLC) > 70%或第一秒用力呼氣量與用力呼氣肺活量比值 (forced expiratory volume / forced vital capacity, FEV1/FVC) > 70%、兩次 6MWD 測量結果皆介於 150 至 550 公尺之間。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

各項指標基礎期到第 24 週的變化與組間差異比較如附錄表二。大致上 sotatercept 組相較於安慰劑組皆顯著改善肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR)、6 分鐘步行距離；但與安慰劑組相比，發生臨床惡化事件部分則因人數稀少，可能無法有明顯結論。

PULSAR 試驗主要分析群體為 WHO group 1 PAH 病人，涵蓋不同 PAH 分類的病人。在本案認定罕病適應症之特發性與遺傳性 PAH 次群體方面，本案藥品兩個不同劑量組與安慰劑組比較結果與主要分析一致，皆傾向較安慰劑組佳；惟因次群體人數皆較少，具有不確定性，例如遺傳性 PAH 病人之 PVR，以及特發性 PAH 之 6 分鐘步行距離，均未能達到統計上顯著差異。

完成 PULSAR 試驗之受試者，共有 97 位進入到 18 個月之開放式作業長期追蹤研究中。此階段仍維持雙盲，但安慰劑組依 1:1 隨機分派至 sotatercept 兩種不同劑量組，最終高劑量組與低劑量組各有 51 人與 46 人。追蹤結果顯示，安慰劑組轉至 sotatercept 治療的病人在各項指標均較基礎期有改善，而原為 sotatercept 組病人治療效果則有維持。

附錄表二 PULSAR 試驗各項指標從基礎期到第 24 週的變化

指標	安慰劑組 (N = 32)	低劑量組 (N = 32)	高劑量組 (N = 42)	Sotatercept 合併組 (N = 74)
<b>主要療效指標<sup>¶</sup></b>				
PVR, dyn·sec·cm <sup>5</sup>	-16.4 ± 35.3	-162.2 ± 33.3	-255.9 ± 29.6	-215.2 ± 22.4
與安慰劑組差異 <sup>#</sup> (95% CI), dyn/sec·cm <sup>5</sup>		-145.8 (-241.0 to -50.6)	-239.5 (-329.3 to -149.7)	-198.9 (-281.5 to -116.3)
<b>次要療效指標<sup>¶</sup></b>				
6MWD, 公尺	28.7 ± 9.3	58.1 ± 9.2	50.1 ± 8.2	53.5 ± 6.1
與安慰劑組差異 <sup>#</sup> (95% CI), 公尺		29.4 (3.8 to 55.0)	21.4 (-2.8 to 45.7)	24.9 (3.1 to 46.6)
WHO-FC 改善, n (%)	4 (12)	10 (31)	7 (17)	17 (23)
發生臨床惡化事件*, n (%)	2 (6)	0 (0)	1 (2)	1 (1)
<sup>¶</sup> 連續型療效指標以平均±標準差表示。連續型指標為與基礎期相比，24 週時變化量。 <sup>#</sup> 使用共變異數分析(ANCOVA)，控制隨機分派分層因子(WHO-FC)與欲分析療效指標的基礎期數值。 *臨床惡化事件包含：需要肺移植或心肺移植的惡化；需要開始接受救援性治療合併已核准標準 PAH 療法，或需要增加 10%或以上的前列腺環素注射劑量；需要進行心房中膈造口術(atrial septostomy)；因 PAH 惡化而住院大於 24 小時；PAH 惡化（任何時間發生 1.相較基礎期的 WHO-FC 惡化，與 2.經兩次間隔大於 4 小時但不超過 1 週的 6MWD 測試，測得相較基礎期 6MWD 縮短 ≥ 15%；上述兩事件皆發生才定義				

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

為 PAH 惡化，兩事件不需同時開始發生)。

縮寫：PVR, 肺血管阻力(pulmonary vascular resistance); 6MWD, 6 分鐘步行距離(6-Minute walk distance); WHO-FC, WHO 功能分級(World Health Organization functional class).

安全性結果方面，在 24 週期間低劑量組有 91%，高劑量組有 81% 的病人報告發生不良事件，任一組通報率  $\geq 10\%$  的不良事件包含頭痛、腹瀉、周邊水腫、暈眩、疲倦、低血鉀與噁心；安慰劑組則為 88%。在 18 個月追蹤期間，有 18 人 (17.3%) 發生特別感興趣的不良事件，包含白血球減少症、嗜中性白血球減少症與血小板減少症、15 人 (14.4%) 發生血紅素升高、11 人 (10.6%) 出現微血管擴張。

24 週期間有 1 位高劑量組病人因心跳停止事件而導致死亡；而在 18 個月期間安慰劑組轉至 0.3 mg 組和 0.7 mg 組共新增 2 例死亡，死亡原因分別為 PAH 惡化與腦膿瘍，研究人員認為與 sotatercept 治療無關。

### STELLAR 試驗 (NCT04576988)

STELLAR 試驗為一項第三期、雙盲、多國多中心、隨機對照試驗。試驗主要納入條件為  $\geq 18$  歲，診斷為以下的 WHO Group 1 PAH 亞型：特發性 PAH、遺傳性 PAH、藥物或毒素引發的 PAH、與結締組織疾病相關的 PAH、與先天性分流矯正相關 PAH。符合條件之受試者會接受 1:1 隨機分派至 sotatercept 組或安慰劑組；受試者均會持續接受 PAH 背景治療。試驗共收到 323 名受試者，病人的基礎期特徵見附錄表三。

附錄表三 STELLAR 試驗病人基礎期特徵

特徵	對照組 (N = 160)	sotatercept 組 (N = 163)	全部參與者 (N = 323)
女性, n (%)	127 (79.4)	129 (79.1)	256 (79.3)
年齡(歲), 平均 $\pm$ 標準差	48.3 $\pm$ 15.5	47.6 $\pm$ 14.1	47.9 $\pm$ 14.8
PAH 分類, n (%)			
特發性	106 (66.2)	83 (50.9)	189 (58.5)
遺傳性	24 (15.0)	35 (21.5)	59 (18.3)
WHO-FC, n (%)			
II	78 (48.8)	79 (48.5)	157 (48.6)
III	82 (51.2)	84 (51.5)	166 (51.4)
PAH 背景治療, n (%)			
接受 PPA 注射治療 <sup>†</sup>	64 (40.0)	65 (39.9)	129 (39.9)
單一治療	4 (2.5)	9 (5.5)	13 (4.0)

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

特徵	對照組 (N = 160)	sotatercept 組 (N = 163)	全部參與者 (N = 323)
雙重治療	56 (35.0)	56 (34.4)	112 (34.7)
ERA, PDE-5i	38 (23.8)	36 (22.1)	74 (22.9)
ERA, sGCS	2 (1.3)	6 (3.7)	8 (2.5)
ERA, PPA	5 (3.1)	4 (2.5)	9 (2.8)
PDE-5i, PPA	7 (4.4)	9 (5.5)	16 (5.0)
sGCS, PPA	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)
三重治療	100 (62.5)	98 (60.1)	198 (61.3)
ERA, PDE-5i, PPA	85 (53.1)	79 (48.5)	164 (50.8)
ERA, sGCS, PPA	16 (10.0)	19 (11.7)	35 (10.8)

‡PPA 注射治療包含靜脈注射 epoprostenol、靜脈注射與皮下注射的 treprostinil。  
縮寫：PAH, 肺動脈高壓(pulmonary arterial hypertension); WHO-FC, 世界衛生組織功能分級(World Health Organization functional class); PPA, 前列腺環素途徑藥物(prostacyclin pathway agent, PPA); ERA, 內皮素受體拮抗劑(endothelin receptor antagonist); PDE5i, 第五型磷酸二酯酶抑制劑(phosphodiesterase type 5 inhibitor); sGCS, 可溶性鳥苷酸環化酶促進劑(soluble guanylate cyclase stimulator).

試驗結果顯示(如附錄表四),除 PAH-SYMPACT 認知或情緒影響領域以外, sotatercept 組在各項主要指標與次要指標皆統計上優於安慰劑組。複合指標中, 6MWD 增加幅度達標、NT-proBNP 下降幅度達標、WHO-FC 改善或維持在第 II 級三項次指標, sotatercept 組亦均優於安慰劑組。發生死亡或臨床惡化事件方面, 則是以「開始接受救援性治療或增加 $\geq 10\%$ 的前列腺環素注射劑量」與「PAH 惡化」為主要優勢事件指標<sup>b</sup>。

在次群體分析方面, sotatercept 組相較安慰劑組, 於本案認定罕病適應症特發性 PAH 和遺傳性 PAH, 以及雙重治療和三重治療病人群中, 6MWD、PVR、NT-proBNP 之結果均顯示 sotatercept 較佳, 與主要分析一致, 大部分結果均達統計顯著。

<sup>b</sup> 兩組發生死亡或臨床惡化事件人數分布：

事件 n (%)	對照組	試驗組
發生死亡或至少 1 項臨床惡化事件總人數	42 (26.2)	9 (5.5)
死亡或各非致命性臨床惡化事件人數 <sup>†</sup>		
死亡	6 (3.8)	2 (1.2)
需要肺移植或心肺移植的惡化	1 (0.6)	1 (0.6)
開始接受救援性治療或增加 $\geq 10\%$ 的前列腺環素注射劑量	17 (10.6)	2 (1.2)
心房中膈造口術(atrial septostomy)	0 (0)	0 (0)
因 PAH 惡化而住院 $\geq 24$ 小時	7 (4.4)	0 (0)
PAH 惡化	15 (9.4)	4 (2.5)

<sup>†</sup>若病人發生多項臨床惡化事件或死亡, 以先發生的事件進行統計

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

附錄表四 STELLAR 試驗各項指標從基礎期到第 24 週的變化

	對照組 (N = 160)	sotatercept 組 (N = 163)
<b>主要療效指標</b>		
6MWD, 中位數(95% CI), 公尺	1.0 (-0.3 to 3.5)	34.4 (33.0 to 35.5)
兩組差異	40.8 (27.5 to 54.1), p<0.001	
<b>次要療效指標</b>		
複合指標 <sup>§</sup> 改善, n/N % (95% CI)	16/159 <sup>†</sup> 10.1% (5.9 to 15.8)	63/162 <sup>†</sup> 38.9% (31.3 to 46.9)
差異與檢定	p<0.001	
PVR, 中位數(95% CI), dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	32.8 (26.5 to 40.0)	-165.1 (-176.0 to -152.0)
差異與檢定	-234.6 (-288.4 to -180.8), p<0.001	
NT-proBNP, 中位數(95% CI), pg/ml	58.6 (46.0 to 67.0)	-230.3 (-236.0 to -223.0)
差異與檢定	-441.6 (-573.5 to -309.6), p<0.001	
WHO-FC 改善, n/N % (95% CI)	22/159 <sup>†</sup> 13.8% (8.9 to 20.2)	48/163 29.4% (22.6 to 37.1)
差異與檢定	p<0.001	
發生死亡或臨床惡化事件, n (%)	42 (26.2)	9 (5.5)
差異與檢定	0.16 (0.08 to 0.35) [Cox model], p<0.001 [log-rank test]	
達到 simplified French model 低風險分數, n/N % (95% CI)	29/159 <sup>†</sup> 18.2% (12.6 to 25.1)	64/162 <sup>†</sup> 39.5% (31.9 to 47.5)
統計檢定	p<0.001	
<b>PAH-SYMPACT<sup>¶</sup></b>		
生理影響領域, 中位數(95% CI)	0.01 (0.00 to 0.13)	-0.13 (-0.15 to 0.00)
差異與檢定	-0.26 (-0.49 to -0.04), p<0.05	
心肺症狀領域, 中位數(95% CI)	-0.01 (-0.03 to 0.00)	-0.12 (-0.14 to -0.08)
差異與檢定	-0.13 (-0.26 to -0.01), p<0.05	
認知或情緒影響領域, 中位數(95% CI)	0.00 (0.00 to 0.00)	0.00 (0.00 to 0.00)
差異與檢定	-0.16 (-0.40 to 0.08), p=0.16	
<sup>†</sup> 該分組內一位病人因感染新冠肺炎故遭排除。 <sup>§</sup> 複合指標包含(1) 6MWD 增加幅度 ≥ 30 公尺；(2) NT-proBNP 下降幅度 ≥ 30%，或維持/達到 NT-proBNP < 300 pg/ml；(3) WHO-FC 改善或維持在 WHO-FC II。 <sup>¶</sup> The Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact questionnaire 是針對 PAH 設計之生活品質問卷，包含 3 個領域(domain)：生理影響(12 個項目)、心肺症狀(6 個項目)，以及認知或情緒影響(5 個項目)，每個項目介於 0 至 4 分，分數越高表示症狀或影響越嚴重。PAH-SYMPACT 問卷的資料缺失比率達 40%以上，原因為網路資料傳輸的技術問題與病人在家忘記填寫問卷。 縮寫：6MWD, 6 分鐘步行距離 (6-Minute walk distance); CI, confidence interval; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PVR, 肺血管阻力(pulmonary vascular resistance); WHO-FC, World Health Organization functional class.		

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

安全性結果方面，24 週雙盲期間 sotatercept 組發生治療相關不良事件的比例高於安慰劑組（41.1% vs. 25.6%），其中以流鼻血、微血管擴張與暈眩為發生率較高者。特別感興趣的不良事件中，sotatercept 組亦觀察到較高的血紅素升高、血小板減少症以及出血事件。

完成試驗受試者可進入長期雙盲階段以追蹤安全性，試驗會持續追蹤至最後一名受試者完成 24 週雙盲階段。長期雙盲階段相關安全性數據與 24 週雙盲階段相似。Sotatercept 組在長期雙盲階段有 2 位病人死亡，死亡原因分別為急性心肌梗塞與顱內出血；對照組在 24 週雙盲期間有 6 位病人死亡，持續追蹤至長期雙盲階段結束時新增 1 例病人死亡，7 位病人的死亡原因分別為心跳停止（2 人）、心因性休克、右心室衰竭、敗血症、PAH 以及 COVID-19 肺炎。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄二 相對療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
<b>Pubmed (搜尋日期：2025年6月24日)</b>		
#1	"sotatercept"[Supplementary Concept] OR "sotatercept"[All Fields] OR "ace 011"[Supplementary Concept] OR "ace 011"[All Fields]	198
#2	#1 AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])	18
#3	#3 AND (2025/2/18:2025/6/24[pdat])	5
<b>Embase (搜尋日期：2025年6月24日)</b>		
#1	'sotatercept'/exp OR sotatercept	639
#2	#1 AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	66
#3	#2 AND 2025:py	7
<b>Cochrane library (搜尋日期：2025年6月24日)</b>		
#1	sotatercept	72
#2	sotatercept with Cochrane Library publication date Between Feb 2025 and Dec 2025	8