

醫療服務新增診療項目之醫療科技評估

經導管心律調節器置放或置換術

研究成果報告

計畫編號：C1060082616

計畫名稱：107 年度優化健保給付機制提升精準醫療運用計畫

委託機關：衛生福利部中央健康保險署

執行機構：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

中華民國 107 年 10 月

* 本研究報告僅供參考，不代表中央健康保險署意見。

* 本研發成果歸屬國有，經中央健康保險署同意公開於政府網站，利用時請註明出處。

目 錄

摘要	1
壹、報告本文	3
一、 疾病簡介	3
二、 醫材與術式簡介	6
三、 研究目的	12
四、 研究方法	13
五、 研究結果	16
(一) 臨床療效評估	16
(二) 國外給付情形	27
(三) 經濟評估文獻回顧	27
(四) 成本分析	31
(五) 最低成本分析	33
(六) 財務影響分析	36
六、 討論	39
七、 結論	43
貳、參考文獻	45
參、附 件	49
附錄一、全球各 HTA 組織網址	49
附錄二、醫療科技評估報告彙整表(依照公告日期前後排序)	51
附錄三、療效評估文獻搜尋記錄	53
附錄四、電子資料庫文獻搜尋結果彙整表(按照發表年代先後順序排列)	55
附錄五、經濟評估文獻搜尋紀錄	66

表 目 錄

表 1、心律不整的類型.....	4
表 2、單腔之無導線心律調節器與有導線心律調節器比較表	8
表 3、實證資料搜尋範圍	13
表 4、系統性文獻回顧所納入之十篇臨床試驗類文獻簡要介紹表	20
表 5、經濟評估文獻搜尋條件.....	30
表 6、有導線心律調節器置放或置換術手術成本.....	32
表 7、無導線與有導線心律調節器置放或置換術之最低成本分析	34
表 8、成本比較之敏感度分析.....	35
表 9、財務影響分析.....	37

摘要

目的：評估與「經導管心律調節器置放或置換術」相關之「Micra 無導線節律系統」的相對療效與安全性表現，並執行符合我國國情之本土經濟分析和財務影響分析。

方法：療效評估在 Cochrane Library、PubMed、Embase、國家圖書館《台灣期刊論文索引系統》與《台灣碩博士論文知識加值系統》、《AiritiLibrary 華藝線上圖書館》、《萬方數據庫》等大型電子資料庫進行文獻搜尋；此外，亦搜尋世界各國的醫療科技評估報告，並經由 INAHTA 國際 HTA 組織會員間的內部聯絡網發放問卷，進一步探詢各國給付的細節內容。經濟評估部分，首先進行經濟評估文獻回顧、隨後針對國內「經導管心律調節器置放或置換術」執行成本分析、本土經濟評估及財務影響分析。

結果：在相對療效與安全性部分，納入十篇臨床試驗文獻源自 Micra 心律調節器之多國多中心樞紐試驗、全球上市後登錄系統，以及單一中心之臨床使用現況分析。這些試驗皆為單臂試驗 (single-arm study)，部分研究之相對療效對照組皆取自過往有導線心律調節器試驗數據，追蹤時間最長者約兩年。

針對電學參數與電池續航力等療效分析結果，皆顯示 Micra 心律調節器之表現皆符合標準。針對主要併發症的安全性分析，源自 Micra TP study 試驗 (726 人) 與 Micra TPS CA study 試驗 (269 人) 的結果分別顯示 4% 與 1.5% 之主要併發症發生率。術後 12 個月的事後分析，相較於有導線雙腔節律器 (2,667 人)，有較低之主要併發症發生率 (4% vs. 7.4% ，hazard ratio 0.49，95%CI 0.33-0.75； $P=0.001$)。全球登錄系統內，1575 位接受 Micra 心律調節器植入手術的病人，共有四例與手術過程相關之死亡案件發生。36 位日本病人的次族群分析與其他國家病人的分析結果方向一致，惟住院時間較短、病人滿意度較低。

在執行本土經濟分析部分採用最低成本分析法，結果顯示無導線較有導線心律調節器置放或置換術之總手術住院成本高 4,957 元；若以健保整體觀點來看，目前心律調節器採自付差額情形，此部分不產生新的健保支出。在考量有導線心律調節器所需要的其他電極導線及導線導引器支付費用，則無導線較有導線心律調節器置放或置換術之總成本低 2,804 元。敏感度分析顯示住

院天數的差異及可能額外的健保自付差額支付點數，也是導致最低成本分析呈現不同結果的重要因素。

財務影響分析結果顯示，若將該術式納入健保給付後，未來五年整體之財務影響為第一年約 65 萬元至第五年約 112 萬元之間。由於無導線醫材持續發展中，若提高相關術式之取代率及醫材自付差額支付點數等相關敏感度分析，則財務影響可能提高為 486 萬元至 1,035 萬元之間。

結論：總結來說，目前與 Micra 心律調節器相關之臨床試驗皆無對照組，追蹤時間少於兩年，與有導線心律調節器的相對比較皆為事後分析，實證資料仍不穩健。採用最低成本分析法之本土經濟評估，基於國內尚未針對無導線心律調節器植入術式之給付適應症範圍與相關醫材給付標準達成共識，且與兩項術式相關之各類併發症，並無適切之本土流行病學資料可以援引，故而，本研究無法明確給予何項植入心律調節器術式具有最低成本的結論。

然基於 Micra 無導線心律調節器可以降低主要併發症發生率之優點，國內病人亦須負擔醫材費用臨床過度濫用之可能性低，倘若給付，對於健保整體預算衝擊不大。或者，署方可以考慮初步先准予「無導線心律調節器植入術式」用於「會出現併發症的高風險族群」，讓臨床醫師與病人有多一項治療方案可以選擇，待三至五年後，國際間有更長期之追蹤數據發表，再根據我國之給付申報狀況，審視是否有調整給付範圍之必要。

INAHTA 的網路問卷結果顯示，芬蘭已給付，而澳洲尚未有全國性之全面給付(其中昆士蘭省之公立醫院有給付)。美國醫療保險和醫療補助服務中心 (Centers for Medicare and Medicaid Services) 則以有條件方式給付 (Coverage with Evidence Development)，用於年長、殘疾或貧窮的病人。另一方面，奧地利基於實證資料不充分未進一步進行成本效益分析、挪威基於遞增成本效果比值 (ICER) 不符合成本效益，兩國經審議皆未准予給付¹。

關鍵字：pacemaker、leadless pacemaker、Micra、無導線心律調節器、最低成本分析、財務影響分析

¹ 值得注意之處是，挪威進行之成本效益評估所使用的各項成本與我國情境不同(如後所列)，其計算邏輯亦未涵蓋病人部份負擔之條件。Micra 心律調節器之價格為 63,000 挪威幣(約 234,360 台幣)、有導線心律調節器價格為 6016 挪威幣(約 22,380 台幣)，植入無/有導線心律調節器後的併發症費用為 1200/42950 挪威幣(約 4464/159,774 台幣)。

壹、報告本文

一、疾病簡介

人體的循環系統包含心血管循環以及淋巴循環兩大系統。其中，心血管循環系統涵蓋心臟、血管與血液，主要工作是運輸養分和廢物。

心臟由心肌組成，包含四個腔室，即左心房、左心室、右心房、右心室。右心房接收來自靜脈的缺氧血，經由右心室進入肺臟進行氣體交換，左心房則接收來自肺臟之含氧血，經由左心室匯入主動脈運行全身。

心臟跳動係由右心房上方可以產生電衝動的心肌組織竇房結（sinoatrial node）掌控，即竇房結自發性地產生電波並導致心房收縮，之後，此一電衝動經由房室結、希氏束、柏金氏纖維等傳導路徑下傳至整個心臟，並造成心室收縮，如圖 1 所示。心肌的收縮與舒張形成心跳，身體處於靜止情況下，正常的心臟跳動頻率為每分鐘 60~100 次。當心臟跳動速率、頻率、竇房結或電衝動傳導路徑之任何一項功能出現異常時，即可稱為心律不整（cardiac arrhythmia）。

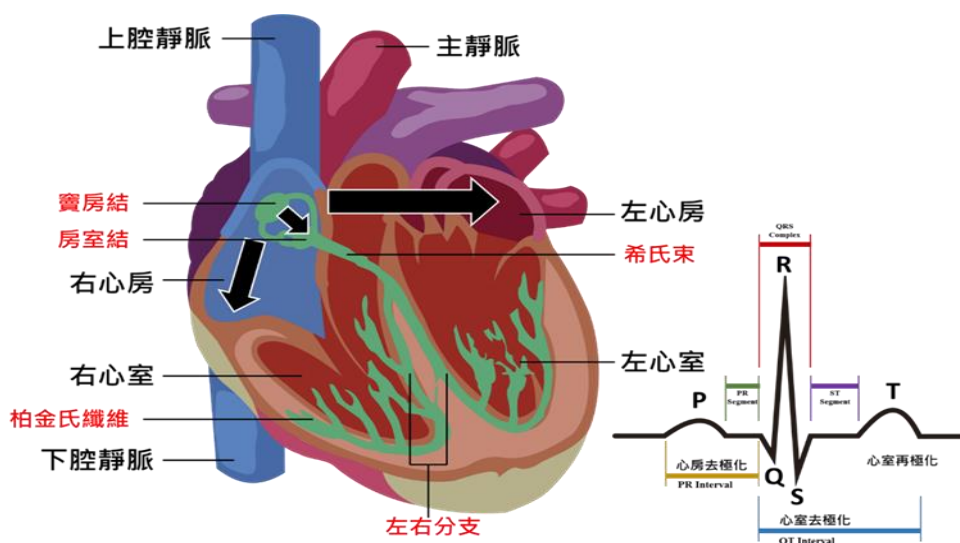


圖 1、心臟傳導系統示意圖

心律不整的原因可以分為生理性、心理性及其他原因導致的心律不整。「生理性的心律不整」係指各種心臟疾病導致的心律不整，例如先天性心臟病、冠狀動脈心臟病、風溼性心臟病、心臟瓣膜疾病、心肌病變等；「心理性的心律不整」指因壓力、緊張、情緒失控等原因導致的心律不整；而「其他原因導致的心律不整」則包含由藥物、含有咖啡因的飲料、新陳代謝異常等因素導致心律不整。除此之外，心律失常亦可能在急性心肌梗塞（acute myocardial infarction, AMI）發病後一至兩週內出現。

依照發病機制、發病部位及心率快慢分類，心律不整的類型如表 1 所示。簡單來說，心律不整主要分為心搏過慢（每分鐘心跳小於 60 次）與心搏過速（每分鐘心跳大於 100 次）兩種情況。

表1、心律不整的類型

發病部位	<u>竇性</u> ²
	竇性心搏過速（sinus tachycardia）
	竇性心搏過緩（sinus bradycardia）
	竇性停搏（sinus arrest） 竇房阻滯（sinoatrial block）
	<u>心房性</u> ³
	心房早期收縮（atrial premature beat）
	心房心搏過速（atrial tachycardia）
	心房顫動（atrial fibrillation）
	心房撲動（atrial flutter）
	心房靜止（atrial standstill）
	<u>房室聯結區性</u>
	房室聯結區性早期收縮（junctional premature beat）
	房室聯結區性心搏過速(junctional tachycardia)
	房室聯結逃脫節律（junctional escape）
	房室聯結區性心律（junctional rhythm）
	<u>心室性</u>
	心室早期收縮（ventricular premature beat）
	心室心搏過速（ventricular tachycardia）
	心室顫動（ventricular fibrillation）

² 指竇房結(sinus node)區域。

³ 指心房心室交界區域。

	心室撲動 (ventricular flutter) 心室逃脫節律 (ventricular escape)
發病機制	脈衝產生異常：因自律性升高導致的心搏過速
	脈衝傳導異常：各種傳導阻滯、心搏過速、顫動、撲動
心律快慢	快速心律不整：各種早期收縮、心搏過速、顫動、撲動
	緩慢心律不整：各種心搏過緩、傳導阻滯

心律不整引起的症狀包括心悸、頭暈、呼吸窘迫、胸悶、胸痛、乏力、暈厥、心臟衰竭、猝死等⁴。由於每位病人對於心律異常的感覺差異懸殊，某些病人對嚴重心律不整完全沒有感覺，但是某些病人則連不成熟的電脈衝 (premature impulse) 都有感覺，因此，醫師除了詳細詢問病人病史之外，臨床常用的診斷方法有心電圖、電氣生理檢查、胸部 X 光檢查等。其中，心電圖是最簡單的檢查方法，目的是希望在檢查過程中記錄到心律不整的發作情形，做為判斷心律不整類別與嚴重度的依據，可分為常規心電圖、24 小時心電圖以及運動心電圖等。

一般而言，心律不整的治療涵蓋系統性的處置⁵ (general systemic intervention)、藥物治療、經導管燒灼術 (catheter ablation)、手術處置⁶、植入電子裝置 (electronic devices) 等。其中，植入之電子裝置可分為暫時性使用與長期使用兩種情況，有導線與無導線兩類，單腔或雙腔節律等兩種。本案所研究之「美敦力脈克拉無導線節律系統」屬於無導線、單腔室、長期使用之永久性心律調節器 (pacemaker)。

⁴ 所謂「心因性猝死 (sudden cardiac death, SCD)」係指症狀開始後一個小時內病人死亡，而死亡原因係肇因於心臟疾病[1]。惟有些社區型研究所採用的猝死定義較為寬鬆，即症狀開始後 24 小時內死亡者皆納入猝死的定義中[2]。

⁵ 一般系統性處置包括呼吸支持、血流動力學的支持、新陳代謝及電解質的控制、神經生理學的控制。

⁶ 手術處置包括抗心律不整手術、抗缺氧手術、結構性心臟病手術。

二、 醫材與術式簡介

心律調節器 (pacemaker) 是透過外科手術植入，提供電刺激來治療不規則心跳、停滯心跳之醫療器材[3]。歷史上最早的心律調節器是在 1932 年由美國生理學者 Albert Hyman 研發，如圖 2 所示。藉由手搖式發電對患者進行「體外的」心臟電刺激，當時的機器就像發電機一樣大，直到 1956 年蓄電裝置進步，1958 年才有世界第一台完全植入式心律調節器 (implantable pacemaker) [4, 5]。

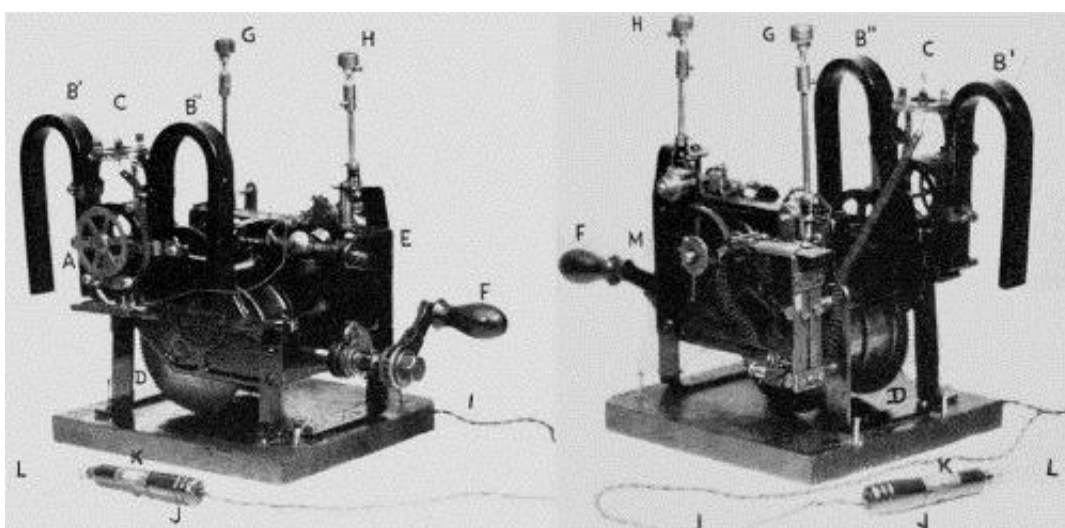


圖2、1932 年之手搖式心律調節器[5]

全球第一例心律調節器手術於 1958 年在瑞典完成，隨後，在 1960 年，美國也完成該國第一例之心律調節器手術，台大醫院則於 1968 年完成首例臨時性心律調節器手術。時至今日，全球每年約有一百萬例植入式心律調節器置入[6]。

心律調節器是一項置入性的電子醫療器材，由內置的電池供電，經由包含電極 (electrode) 的導線 (lead) 與心臟連接，具有偵測心率和刺激心肌的功能，亦即，當心肌電活動過慢或未產生電活動時，它可以反覆提供一定頻率的電刺激造成心肌收縮，使心臟恢復正常心跳，讓身體獲得足夠的血液、氧氣和養份如圖 3 所示。

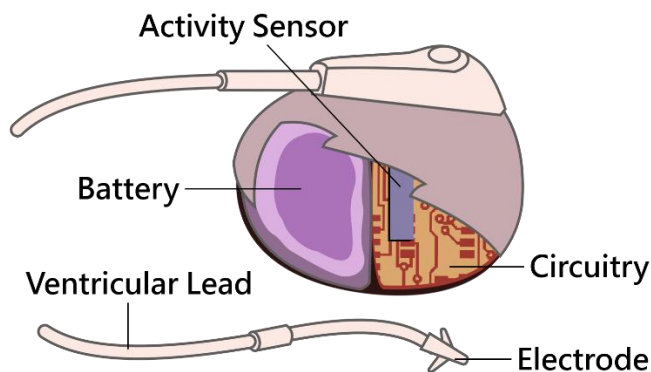


圖3、心律調節器示意圖

現今常規使用之有導線心律調節器包含心律調節器(pulse generator)、電極與導線三個部分。電極的前端依病況需求置於心臟不同的腔室⁷，並經由導線連結心律調節器。置於鎖骨附近皮下之心律調節器，藉由導線傳導，將一定速度的電刺激傳至電極所在位置，協助導正病人心律不整等病況。一般正常使用情況下，心律調節器的電池電力可維持約 10 年至 12 年。

與過往之心律調節器相比，醫療科技在縮減心律調節器大小、延長電池續航力、可同時多腔室調控心律、增設調控心律快慢與速率反應等模式選擇、可與核磁共振儀器 (MRI conditional pacemaker) 相容、遠端監測(remote monitoring)等各方面，雖已有不可同日而語之長足進步，但是仍存在一些不足之處。根據荷蘭 FOLLOWPACE 這項大型、前瞻性、多中心的世代研究結果顯示，各類併發症的發生率在術後五年可達 20%⁸，包括心律調節器皮下裝置處傷口感染⁹或血腫、心內膜炎、心臟穿孔、心包積液、導線脫位/斷裂/耗損、機器功能不良、手術過程造成氣胸或血胸、靜脈阻塞等問題[7]。此外，傳統有導線心律調節器置放於胸部，對於某些靜脈通路無法使用、先天性異常、上腔靜脈阻塞、具其他共病、節律器置放處反覆感染的病人，將無法進行手術。為了試圖解決上述各項可能的臨床問題，無導線心律調節器於焉產生。

⁷ 依據個別病人的病況需求，醫師可能選擇給予單腔（一條導線、一個電極，置於右心室）或雙腔（兩條導線、兩個電極，置於右心房和右心室）心律調節器。

⁸ 其中，約有 11%與起搏導線相關、8%與鎖骨下 3 公分置放心律調節器的口袋相關。

⁹ 傷口大小約 5 公分，需兩週時間才可以拆線。

在 2016 年，美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA) 核准第一個無導線之心律調節器，即美敦力公司(Medtronic，美商)的 Micra 節律系統¹⁰。截至 2017 年 3 月份為止，歐盟地區也已經通過三項無導線節律系統(leadless pacing system)。其中聖猷達公司(St. Jude Medica，美商)的 Nanostim 以及美敦力公司的 Micra 等兩項節律系統，皆為經股靜脈置入右心室之心律調節器/除顫器(pacemaker[PM]/implantable cardioverter defibrillator[ICD])。EBR Systems 公司(美商)的 WICS 節律系統，則再增加心臟再同步化治療(cardiac resynchronization therapy, CRT)的功能。

在我國，基於目前僅有美敦力公司之 Micra 心律調節器一項無導線心律調節器獲得上市許可，而且，聖猷達公司在 2016 年 10 月間表示，因為 Nanostim 心律調節器出現電池失效等問題，暫時中止申請 USFDA 上市許可之臨床試驗，至今尚未獲得認證核准上市。故而，我們在表 2 所呈現者為 Micra 無導線心律調節器與現階段常規使用之有導線心律調節器的異同點。

表2、單腔之無導線心律調節器與有導線心律調節器比較表¹¹

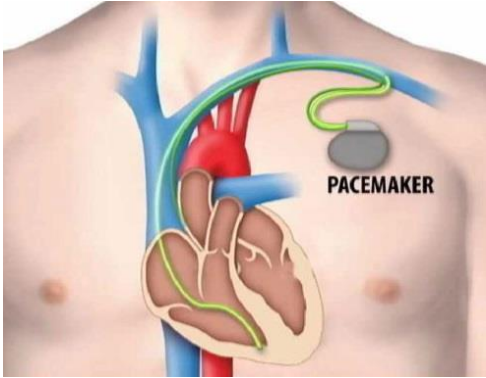
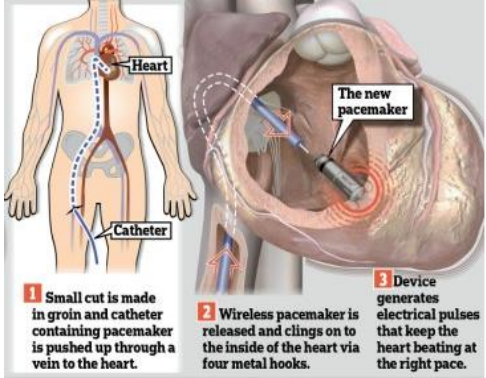

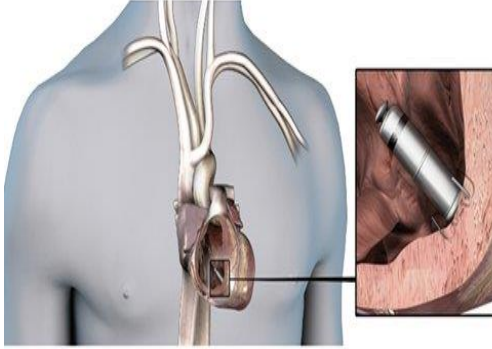
比較項目	有導線心律調節器 (安信諾單腔核磁共振心律調節器) Ensura	無導線心律調節器 (脈克拉無導線節律系統) Micra
適應症	(1) 本產品適用於恢復生理性心跳速率、改善心輸出量、預防症狀、或避免與心臟脈衝形成或傳導障礙有關的心律不整。 (2) 本產品適用於需要速率反應來進行節律的病患使用，以提供在不同活動中所需的心輸出量。	(1) 本裝置用於改善心輸出量、預防症狀，或避免心臟脈衝形成或傳導失常有關的心律不整。 (2) 本裝置適用於出現運動不耐症或與心律不整有關之運動限制的病患。使用速率反應模式可回復心律隨運動量變化及改善心輸出量。

¹⁰ USFDA 核准之適應症為 Micra Model MC1VR01 is indicated for use in patients who have experienced one or more of the following conditions: (1) symptomatic paroxysmal or permanent high-grade AV block in the presence of AF; (2) symptomatic paroxysmal or permanent high-grade AV block in the absence of AF, as an alternative to dual chamber pacing, when atrial lead placement is considered difficult, high risk, or not deemed necessary for effective therapy; (3) symptomatic bradycardia - tachycardia syndrome or sinus node dysfunction (sinus bradycardia or sinus pauses), as an alternative to atrial or dual chamber pacing, when atrial lead placement is considered difficult, high risk, or not deemed necessary for effective therapy. Rate-responsive pacing is indicated to provide increased heart rate appropriate to increasing levels of activity.

¹¹ 基於非常緊迫的工作時間，無法在食藥署網頁逐一搜尋比對，以確認廠商送審資料中所選擇之比較品是否合適。但基於比較之公平性，初步選擇廠商醫材送審資料所提出之比較品“美敦力安信諾核磁共振植入式單腔心律調節器”做為比較品。表中關於有導線心律調節器之部分資料直接擷取自廠商資料。

比較項目	有導線心律調節器 (安信諾單腔核磁共振心律調節器) Ensura	無導線心律調節器 (脈克拉無導線節律系統) Micra
	(有效日期：2023 年 1 月 3 日)	(3) 本裝置只能植入右心室。 (有效日期:2022 年 1 月 18 日)
材質	鈦、聚氨酯、矽橡膠	鈦、氮化鈦、鎳鈦合金
規格(mm)	高 x 寬 x 深 45 x 51 x 8	長度 25.9、外徑 6.7
體積(cm ³)	12.70	1.00
重量(g)	22.00	1.75
組件	節律器+電極+導線	無導線節律系統+血管導引鞘
醫材給付	97208 點 (81477+14946+785) ¹²	376,000 元(廠商建議價)
術式給付	插入或置換永久性心律調節器 單導線：5484 點 多導線：7174 點	尚未審議
外觀	 (圖片引用自[8])	 (圖片引用自[9])
兩者比較	 (圖片引用自[10])	
術式	於鎖骨下 3 公分處之皮下，切	在股靜脈進行穿刺後，將導引

¹² 此處所顯示之金額(97208 點=81477 點[節律器]+14946 點[電極]+785 點[導線])係指「安信諾心律調節器」之健保給付價格。目前臨床上，所有已給付之單腔節律器的申報價格範圍在 54633 點至 81477 點之間。臨床上，各種心律調節器的定價若高於健保給付價，差額將由病人負擔。

比較項目	有導線心律調節器 (安信諾單腔核磁共振心律調節器) Ensura	無導線心律調節器 (脈克拉無導線節律系統) Micra
(簡略描述)	<p>開一個約 5-10 公分大小的傷口，先藉導線導引器經同側鎖骨下靜脈將電極置於右心室，再連結導線與心律調節器，並將心律調節器置於傷口處之皮下或肌肉層內。</p>  <p>(圖片引用自[11])</p>	<p>鞘一路推行至上腔靜脈直到抵達右心室。將心律調節器置於心臟適當位置，由調控儀調整心律調節器參數後手術即完成。</p>  <p>(圖片引用自[12])</p>
裝置後外觀	 <p>(圖片引用自[13])</p>	 <p>(圖片引用自[14])</p>
電池年限 ¹³	約 10 年	約 12 年
心律調節器是否可取出 ¹⁴	是	否 ¹⁵
診療項目碼	68012B	無

¹³ 心律調節器之電池使用年限會因病人病況嚴重程度而有所差異。此處所提供之資料，係以一般病況估計之數據。

¹⁴ 心律調節器可因電池沒電、機械故障、感染等問題而需要更換。

¹⁵ 雖然根據廠商建議，機器如果失效毋須取出，將之棄放於原處。然臨床有某些特殊情況，如血管內感染、機器栓塞(device embolization)，仍需要將機器取出。Afzal 等人 2017 年 12 月在 Heart Rhythm 期刊發表的研究[15]，呈現全球 40 例成功取出 Micra 心律調節器之研究結果。

根據美國心臟病學會基金會（ACCF）/美國心臟學會（AHA）/歐洲心臟雜誌（ESC）2013年聯名發表用於心律不整的電子裝置治療（device therapy）指引[16]建議，心律調節器主要用於竇房結功能障礙（sinus node dysfunction）、後天性房室傳導阻滯（acquired atrioventricular block）、心肌梗塞後（post myocardial infarction）、神經心因性暈厥（neurocardiogenic syncope）等症狀/疾病。其中，單腔室之心室心律調節器主要用於持續性心動過緩、持續性心房顫動與房室傳導阻滯等病人。

在我國，根據健保署公告之「全民健康保險特殊材料給付規定[17]」，人工心律調節器的給付規定為「須附心電圖報告專案報備使用（不須事前審查）」，惟目前僅給付傳統「有導線」之單腔或雙腔心律調節器，具有調節心率功能、與核磁共振相容等較新型心律調節器，病人若欲使用皆需自付差額，額度依各家醫院報價高低差異在台幣 17,000~93,000 之間。無導線心律調節器的給付案件則尚未審議。

三、 研究目的

醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)曾於 2015 年承辦健保署「科學及技術類委託研究計畫」，針對「心臟整流去顫器之猝死初級預防」此項議題，進行完整之醫療科技評估作業。

今年三月間，本中心再次接獲健保署委託，希望針對醫管組提出之「無導線心律調節器置入術式」進行醫療科技評估。據此，本中心將以「經導管心律調節器置放或置換術」作為研究主題，並設定以下兩項研究子題：

1. 評估與「經導管心律調節器置放或置換術」相關之「Micra 無導線心律調節器」的相對療效與安全性表現，以及各國之醫療科技評估與給付概況。
2. 針對「經導管心律調節器置放或置換術」，執行符合我國國情之本土經濟分析和財務影響分析。

本報告將以實證資料為依據，以系統性文獻回顧的方法，蒐集國內外執行 Micra 無導線心律調節器的療效和經濟研究，並進行符合我國情境之最低成本與財務影響分析(Budget Impact Analysis, BIA)。最後，根據評估結果完成報告一份，以期能對健保署多元支付制度下，是否新增「經導管心律調節器置放或置換術」，或者，未來是否給付該術式搭配使用之相關特材討論有所助益。

四、研究方法

(一) 療效評估

1. 系統性文獻回顧之搜尋方法

根據事先設定的研究子題「Micra 無導線心律調節器」，本報告將進行相對療效之文獻搜尋步驟。我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等各大電子資料庫之搜尋方法說明如下：

實證資料搜尋之 PICOS，即病人群(population)、治療方法(intervention)、對照治療(comparator)、療效測量指標(outcomes)及研究設計與方法(study design)定義如表 3 所示。

表3、實證資料搜尋範圍

Population	納入條件：需要接受單腔室心律調節器的成年病人 排除條件：需要接受單腔室心律調節器的孩童病人
Intervention	Micra 無導線心律調節器
Comparator ¹⁶	有導線之單腔室心律調節器，或者，沒有比較品
Outcome	未設定
Study design	(1) 系統性文獻回顧/統合分析類文獻 (2) 臨床試驗類文獻

基於初步的文獻搜尋結果我們瞭解到，奧地利與挪威兩個醫療科技評估組織已進行完整之系統性文獻回顧兩次，故而，本研究之系統性文獻搜尋，將聚焦於其文獻搜尋截止日 2017 年 8 月 31 日後，新發表之相關文獻。此外，為求廣泛搜尋各種可能的實證資料，我們也同時使用國家圖書館《台灣期刊論文索引系統》與《台灣碩博士論文知識加值系統》、《AiritiLibrary 華藝線上圖書館》、《萬方數據庫》等資料庫，搜尋以中文發表的研究。中文文獻的搜

¹⁶ 目前國際間較著名之無導線心律調節器有美敦力公司的 Micra 以及聖猷達公司的 Nanostim。此二者皆為經股靜脈置入右心室之心律調節器，皆屬 VVIR 模式，主要差異點在於 Micra 的體積更小、目前已獲得 USFDA 上市許可，而 Nanostim 的優點在於心律調節器可取出，惟目前尚待 USFDA 給予上市許可。故而，在比較品的選擇上，我們將略過 Nanostim 此一品項。

尋將不以發表日期作為篩選依據之一。

2. 各國之醫療科技評估組織的評估結果與各國之給付狀況

針對世界各個醫療科技評估(HTA)組織之評估狀況與世界各國之給付狀況，我們將以兩個面向進行資訊蒐集步驟。

首先，以(leadless pacemaker)、(Micra)等關鍵字，搜尋國際性醫療科技評估組織，包括 International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)、Health Technology Assessment International (HTAi)、European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)、World Health Organization-Health Evidence Network (WHO-HEN)、Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)等國際 HTA 組織網站，以及英國、加拿大、澳洲、法國、德國、丹麥、瑞典、荷蘭、比利時、奧地利、紐西蘭、南韓、馬來西亞、泰國等 20 餘國的國家 HTA 相關組織網站，進行醫療科技評估報告的搜尋步驟，以瞭解無導線心律調節器及其術式在這些國家的評估或使用情況。

其次，藉助全球性 INAHTA 組織會員間的內部聯絡網，收集各國目前針對 leadless cardiac pacemaker 的最新給付情況及細部資料。

(二) 經濟評估

1. 經濟評估文獻回顧

本研究之經濟評估文獻回顧包含分為二部分：1.國際 HTA 機構報告，搜尋加拿大、澳洲、及英國等之醫藥科技評估機構對無導線心律調節器置放或置換術（Transcatheter Insertion or Replacement of Permanent Leadless Pacemaker）所作的經濟評估報告；2. 電子資料庫文獻，搜尋 PubMed、EMBASE、Cochrane Library 等關於無導線心律調節器置放或置換術之經濟評估文獻。

2. 成本分析

成本分析包括手術成本及病人手術期間的住院成本，主要目的為推估不同手術方法在病人接受該手術的整體醫療成本。推估過程也一併討論提案單位所提供之成本分析表。

3. 成本效益分析

依據目前療效證據及可收集到之模型參數，再進一步決定所需進行的經濟評估類型，如同時考量不同治療策略之成本及效益，則可採用成本效果分析（cost-effectiveness analysis）、成本效用分析（cost-utility analysis）、或成本效益分析（cost-benefit analysis）等方法。若無實證療效資料，則採最低成本分析法（cost-minimization analysis）。

4. 財務影響分析

對心律調節器置放或置換術若納入健保給付後，與現行健保有給付之服務項目進行財務影響分析。本研究將推估符合適應症的目標使用量、可能的使用率、每年使用新術式人次、醫療成本及財務影響。

五、研究結果

(一) 臨床療效評估

1. 各國之 HTA 組織的評估結果

2018 年 10 月 26 日，我們在 20 個世界著名 HTA 組織/機構網頁¹⁷搜尋與本案相關的資訊。根據預設之關鍵字，我們僅尋獲一份由加拿大 CADTH 公告的醫療科技早期預警(horizon scanning)報告，以及一份由英國 NICE 在今年八月更新的介入術式指引(interventional procedure guidance, IPG 626)，查無與本案給付相關之醫療科技評估報告可以參考。

另一方面，我們亦經由 Google 電子引擎搜尋其他可能的醫療科技評估報告。在鍵入關鍵字後，共搜尋到三份資料，包含兩份醫療科技評估報告與一份給付決策公告。其中，兩份醫療科技評估報告分別為挪威 Norwegian Institute of Public Health(NIPH)在今年六月份公告，針對本報告研議醫材(Micra)進行的醫療科技評估報告[18]，以及奧地利 Ludwig Boltzmann Institute Health Technology Assessment(LBI-HTA)在 2017 年七月份公告，針對無導線心律調節器更新的評估結果[19]；另外一份給付決策公告，則為美國醫療保險和醫療補助服務中心(Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS)在今年元月 18 公告的給付決議[10]。這三份報告的重點內容摘要於附錄二。

總結來說，奧地利基於實證資料不充分未進一步進行成本效益分析、挪威則基於遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)不符合成本效益，兩國經審議皆未准予給付¹⁸；但是，美國醫療保險和醫療補助服務中心則以有條件方式給付(Coverage with Evidence Development)，用於年長、殘疾或貧窮的病人。

2. 電子資料庫搜尋結果

¹⁷ 詳如附錄一。

¹⁸ 值得注意之處是，挪威進行之成本效益評估所使用的各項成本與我國情境不同(如後所列)，其計算邏輯亦未涵蓋病人部份負擔之條件。Micra 心律調節器之價格為 63,000 挪威幣(約 234,360 台幣)、有導線心律調節器價格為 6016 挪威幣(約 22,380 台幣)，植入無導線心律調節器後的併發症費用為 1200 挪威幣(約 4464 台幣)、植入有導線心律調節器後的併發症費用為 42,950 挪威幣(約 159,774 台幣)。

依照事先設定之 PICOS 條件，透過 Cochrane Library、PubMed、Embase、國家圖書館《台灣期刊論文索引系統》與《台灣碩博士論文知識加值系統》、《AiritiLibrary 華藝線上圖書館》、《萬方數據庫》等大型電子資料庫，於 2018 年 10 月 27 日，以(leadless pacemaker)、(Micra)、(無導線心律調節器)、(脈克拉無導線節律系統)做為主要關鍵字進行文獻搜尋，搜尋策略如附錄三，搜尋結果統整如下。

(1) Cochrane Library

2018 年 10 月 27 日，在 Cochrane Library 網頁，依照設定之 PICOS 條件與關鍵字搜尋，共得到 33 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有三篇文獻與本研究主題較相關，惟皆非屬相對療效研究，或者，研究標的非 Micra 無導線心律調節器。所排除者，包含研究標的為 Nanostim 無導線心律調節器、研究主題與本報告主題不同者，以及尚未於同儕審閱之期刊發表之研討會摘要。

(2) PubMed

2018 年 10 月 27 日，在 PubMed 網頁，依照設定之 PICOS 條件與不同關鍵字組合搜尋，共得到 64 篇文獻。其中，以英文發表、研究對象為人類的文獻有 28 篇。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有十篇[20-29]文獻與本研究主題較相關被納入進一步彙整。所排除者，包含原文非英語、研究標的為 Nanostim 無導線心律調節器、研究主題與本報告主題不同等非屬相對療效之文獻，以及尚未於同儕審閱之期刊發表之研討會摘要。

(3) Embase

2018 年 10 月 27 日，在 Embase 網頁，依照設定之 PICOS 條件與不同關鍵字組合搜尋，共得到 485 篇文獻。其中，以英文發表且研究對象為人類者，包含四篇系統性文獻回顧/統合分析類研究與 14 篇隨機分派試驗/對照研究。再者，485 篇文獻中，屬文獻類(article)者有 145 篇。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有四篇[15, 30-32]文獻與本研究主題較相關被納入進一步彙整。所

排除者，包含與 PubMed 搜尋結果重複者[20-23, 25, 29]、原文非英語、研究標的為 Nanostim 無導線心律調節器、研究主題與本報告主題不同等非屬相對療效之文獻，以及尚未於同儕審閱之期刊發表之研討會摘要。

(4) 國家圖書館《台灣期刊論文索引系統》

2018 年 10 月 27 日，在國家圖書館的《台灣期刊論文索引系統》分別鍵入(pacemaker)、(Micra)、(無導線心律調節器)、(脈克拉無導線節律系統)等關鍵字，共搜尋到 208 篇文獻。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，並未尋獲任何與本研究主題相關之文獻。

(5) 國家圖書館《台灣碩博士論文知識加值系統》

2018 年 10 月 27 日，在國家圖書館的《台灣碩博士論文知識加值系統》分別鍵入(pacemaker)、(Micra)、(無導線心律調節器)、(脈克拉無導線節律系統)等關鍵字，共搜尋到 99 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，並未尋獲任何與本研究主題相關之文獻。

(6) 《AiritiLibrary 華藝線上圖書館》

2018 年 10 月 27 日，在《AiritiLibrary 華藝線上圖書館》網頁，分別鍵入等關鍵字，共搜尋到 30 筆以繁/簡體中文發表的文獻。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，並未尋獲任何與本研究主題相關之文獻。

(7) 《萬方數據庫》

2018 年 10 月 27 日，在《萬方數據庫》網頁，分別鍵入(關節置換)、(機器)等關鍵字，共搜尋到 433 筆以繁/簡體中文發表的期刊研究或學位論文。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，並未尋獲任何與本研究主題相關之文獻。

(8) 電子資料庫搜尋綜整

根據預設的 PICOS 條件與關鍵字，我們在 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、國家圖書館《台灣期刊論文索引系統》與《台灣碩博士論文知識

加值系統》、《AiritiLibrary 華藝線上圖書館》、《萬方數據庫》等國內外大型電子資料庫，共搜尋到 994 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有 13 篇文獻被納入進一步彙整。其中，包括三篇[30-32]系統性文獻回顧/統合分析類文獻以及十篇[20-22, 24-28, 33, 34]臨床試驗類文獻。將這個結果與兩份公告於 2017 年至 2018 年間之醫療科技評估報告的系統性文獻搜尋結果比對，差異之處僅在本研究納入之三篇系統性文獻回顧與一篇針對日本病人之次族群研究。被排除的文獻包含原文非英語、研究標的為 Nanostim 無導線心律調節器、研究主題與本報告主題不同等非屬相對療效之文獻，以及尚未於同儕審閱之期刊發表之研討會摘要。

納入之 13 篇文獻皆以英文發表，其中，包含八篇由廠商支持完成或者揭露作者與廠商利益衝突之臨床試驗類研究，與一篇未提供相關資訊之統合分析研究。

基於納入之三篇系統性文獻回顧/統合分析類文獻所研究者，皆包含他牌之無導線心律調節器(如 Nanostim)數據，本研究將聚焦於十篇 Micra 臨床試驗類文獻的結果，以勾勒出 Micra 無導線心律調節器之療效與安全性表現。

經由電子資料庫文獻搜尋步驟我們瞭解到，截至目前為止，沒有針對兩種不同無導線心律調節器¹⁹直接比較的相對療效研究發表。所有研究皆為單臂(single-arm)試驗無對照組，某些研究運用過往有導線心律調節器之數據進行事後分析²⁰，某些研究為單一中心之小樣本研究²¹，這些情形皆有可能為研究結果偏差之來源，故而，解讀以下結論時宜謹慎。所有納入文獻之重點內容摘要附錄四。

(9) 臨床療效總結

A. 臨床試驗類文獻

納入之十篇臨床試驗類文獻可以被歸類為四種類型，即 Micra 心律調節器

¹⁹ 例如 Micra 無導線心律調節器與 Nanostim 無導線心律調節器。

²⁰ 進行相對療效比較之各篇研究，其比較品皆為傳統之有導線心律調節器，惟無特定廠牌、型號。

²¹ 納入分析之人數在 14 人至 30 人間。

之多國多中心樞紐試驗與全球上市後登錄系統之相關研究，以及單一中心之臨床現況研究。各項試驗之簡要介紹如表 4 所示。

表 4、系統性文獻回顧所納入之十篇臨床試驗類文獻簡要介紹表

作者/發表年代	納入之病人特徵	評估指標	比較品
Micra TP 試驗			
Ritter 等人 June 2015	Micra TP 試驗之 早期結果 140 人 / 76.8±9.9 歲	安全性(主要併發症) 療效(電學相關參數) 追蹤期 1.9±1.8 個月	無
Reynolds 等人 Nov. 2015	Micra TP 試驗之 期中結果 725 人 / 75.9±10.9 歲	安全性與療效指標同 上 追蹤期 6 個月	過往有導線心律調節 器試驗數據 (2667 人)
Lloyd 等人 Nov. 2016	Micra TP 試驗之 起搏系統評估 42 人 / 75.5±5.3 歲	運動心電圖測試	無
Piccini 等人 Jan. 2017	Micra TP 試驗之 長期結果 83 人 / 75.8±11.0 歲	比較節律閾值	Capture study(538 人)
Duray 等人 May 2017	Micra TP 試驗之 長期結果 726 人 / 75.9±10.9 歲	安全性(主要併發症) 療效(電學相關參數) 追蹤期 12 個月	過往有導線心律調節 器試驗數據 (2667 人)
Soejima 等人 May 2017	Micra TP 試驗之 日本病人結果 38 人 / 78.2±10.0 歲	安全性與療效指標同 上	樞紐試驗之其他病人
Micra TPS 上市後登錄系統研究			
Roberts 等人 Sep. 2017	Micra TPS 上市後登錄系統研 究 795 人 / 75.2±14.2 歲	與機器本身、手術相 關之主要併發症 追蹤期 30 天	無
Micra TPS CA 試驗			
Grubman 等人 March 2017	Micra TP study 720 人 Micra TPS CA study 269 人	心律調節器需要調整 的狀況	過往有導線心律調節 器試驗數據 (2667 人)

作者/發表年代	納入之病人特徵	評估指標	比較品
單一中心研究			
Martinez-Sande 等人 Sep. 2016	適合植入單腔室心律調節器之病人 30 人 / 79.4±6.4 歲	安全性(主要併發症) 療效(電學相關參數) 追蹤期 5.3±3.3 個月	無
Da Costa 等人 Nov. 2016	無法接受傳統有導線心律調節器或屬於使用禁忌之病人 14 人 / 75±10 歲	植入可行性、安全性 與療效評估 追蹤 3 個月	無

(A) 療效評估

療效評估主要分析 Micra 心律調節器是否可以依照病人身體狀況需要，提供足夠之脈衝刺激心臟，分「電學相關參數」、「電池續航力」、「起搏系統配合工作量之反應」等三個面向進行評估：

(a) 電學相關參數

節律閾值(pacing threshold)係指心律調節器刺激心臟收縮產生心跳時，所需要的最低輸出電壓，而觀察心臟本身發出之電子訊號則為 R 波振幅。

根據廠商資料，Micra 心律調節器之電力標準數據如下：

- 節律閾值：在一個脈衝之 0.24 毫秒內，節律閾值 \leq 1.00V。
- R 波振幅 \geq 5V
- 電阻：400-1500 Ω

納入之九篇臨床試驗結果皆顯示，所有病人之心律調節器電學參數平均值皆落於標準數據值範圍內，且在追蹤期間亦維持穩定。

若從個別試驗來看，Micra TP study 試驗術後追蹤 24 個月，有 93% 的病人的節律閾值符合標準[24]，而 Micra TPS post-approval Registry 登錄系統追蹤術後六個月的結果，則有 87.2% 的病人其節律閾值符合標準[22]。

Piccini 等人在 2017 年發表的研究[25]，比較 Micra TP study 試驗與 Capture

study 試驗病人數據，結果顯示，11.7%(N=711)植入 Micra 心律調節器的病人與 9.3%(N=538)植入 EnPulse 雙腔有導線心律調節器的病人，植入時出現大於標準之 1V 的節律閾值，惟此狀況在術後六個月皆顯著下降。總結來說，兩者表現相近。

(b) 電池續航力

共有兩篇發表於 2017 年的文獻探討 Micra 心律調節器的電池續航力問題。

Duray 等人根據 Micra TP study 試驗，720 位成功完成手術病人術後 12 個月時的數據，估計電池電力可達 12.1 年，89% 的病人電池電力將可使用超過 10 年[24]。

Roberts 等人根據 Micra TPS post-approval Registry 登錄系統追蹤 792 位病人術後六個月的結果，估計電池電力可達 14.9 年[22]。

(c) 依病人日常工作量所需之心率快慢，觀察起搏系統的速率反應(rate response)表現

被植入之心律調節器需要針對病人日常生活步調快慢，迅速且適當地調整心律調節器之起搏。大部分之心律調節器皆置有速率反應裝置，以符合各種情況之需求。

Lloyd 等人在 2017 年發表的研究[34]，主要分析 Micra TP study 試驗中，願意進行運動心電圖測試的 42 位病人的速率反應數據。根據 Kay-Wilkoff model 模型，座標之 X 軸設定為正常工作量、座標 Y 軸則為正常之感應率，一個正常人的適當心律調節器起搏(adaptive pacing)的定義為 K-W 模型之曲線斜率等於 1，且曲線與 Y 軸相交於 y=0 處。斜率大於 1 代表心律調節器過快達到所感應之上限心率(upper sensor rate)，而斜率小於 1 則代表在最大工作量測試時，心律調節器仍未達到應感應之上限心率。

根據 20 位病人完整完成四個階段的 30 次測試結果，平均斜率為 0.86(95%CI 0.77-0.96)，亦即，大部分植入 Micra 心律調節器的病人，其

心律調節器皆能按照工作量大小給予適當地起搏電位。

(B) 安全性評估

安全性評估皆以主要併發症為評估基準，包含死亡、與機器或術式相關之併發症。基於所有研究皆為單臂試驗或屬登錄系統沒有對照組，所以，針對主要安全性評估指標「主要併發症發生率」，會將 Micra TP 試驗結果與過往有導線心律調節器之試驗數據比較，或者，將 Micra TPS 上市後登錄系統研究之分析結果與 Micra TP 試驗結果比較，用以呈現相對安全性的表現差異。

(a) 死亡率

共有兩篇發表於 2017 年的文獻探討死亡率與植入 Micra 心律調節器的關係。

Duray 等人根據 Micra TP study 試驗，726 位完成植入手術的病人數據，共有 78 例死亡。其中，有一例與手術過程相關，其餘有 10 例心因性猝死、22 例非心因性猝死、43 例非心因性死亡、兩例原因不明[24]。

Roberts 等人根據 Micra TPS post-approval Registry 登錄系統追蹤 795 位植入病人的數據，僅有一例與手術過程相關[22]。

另外，根據挪威的醫療科技評估組織自廠商處獲得的資料顯示[18]，截至 2017 年 7 月 31 日止，廠商共呈報四例與手術過程相關之死亡案例給 USFDA。亦即，在 2,131 位植入 Micra 心律調節器的病人中，出現四例²²與手術過程相關之死亡。這四例死亡案例中，有三例在手術隔天死亡、一例在術後 22 天死亡。

(b) 主要併發症發生率

與 Micra 心律調節器或術式相關之主要併發症，包含導致死亡、因機械或

²² 一例為 77 歲腎臟衰竭需要洗腎病人，同時進行房室節燒灼術，分析最有可能死亡原因為手術時間延長導致代謝性酸中毒(原計畫當天進行洗腎)。一例為 96 歲手術隔天出現肺水腫，心肺復甦未救回，心律調節器運行正常。另外兩例(92 歲與 76 歲)死亡資訊尚未正式公布。

電力問題導致機器永久失去功能、住院、延長住院至少 48 小時、再置換心律調節器的事件。一位病人可能會出現不只一項併發症。

共有兩篇分別發表於 2015 年及 2017 年之文獻，探討 Micra 心律調節器的併發症發生率問題。

Reynolds 等人的研究，呈現 Micra TP study 試驗之期中分析結果[27]。源自 19 個國家、56 個臨床試驗中心的 744 位病人，由 94 位醫師完成手術，平均追蹤時間為四個月(範圍 0-14 個月)。對照組為源自過往六項有導線、雙腔心律調節器試驗的 2667 位病人數據²³。

事後分析結果顯示，術後 12 個月時，植入 Micra 無導線心律調節器有較低之主要併發症發生率(4% vs. 7.4%，hazard ratio 0.49，95%CI 0.33-0.75； $P=0.001$)。術後 6 個月時，心律調節器位移的比例亦為 Micra 組較低(0% [0.0-1.2%] vs. 1.5% [1.1-2.1%]； $p=0.011$)。

(c) 與心律調節器機器本身相關之併發症發生率

■ 需要調整機器的比例

僅有一篇發表於 2017 年的文獻探討 Micra 心律調節器需要調整的問題。

Grubman 等人合併 Micra TP study 試驗以及 Micra TPS CA study 試驗數據，分析病人手術後需要調整機器的比例與原因，共納入 989 位病人(兩項試驗分別納入 720/269 人)，平均追蹤時間為 12.6 ± 7.6 個月²⁴。

共有 10 位病人進行 11 次系統調整，代表有 1.4% 的節律器系統調整比例。其中，有七例的機器失效並置放於原處未取出。與置放有導線節律器的病人數據相比(5.3%²⁵)，降低 75% 心律調節器需要調整的比例(hazard ratio 0.25，95% CI 0.13-0.47； $P<0.001$)。

²³ 作者主要排除與右心房導線相關之併發症數據。

²⁴ 其中，Micra TP study 試驗追蹤 16.4 ± 4.9 個月，Micra TPS CA study 試驗追蹤 2.4 ± 2.4 個月。

²⁵ 共有 117 位/2667 病人進行 123 次調整。

■ 植入手術成功的比例

沒有研究探討無導線心律調節器與有導線心律調節器的植入手術成功比例。

Micra TP study 試驗針對 140 位病人的早期²⁶結果顯示，手術成功率為 100% [29]，長期追蹤²⁷725 位病人的結果則顯示 99.2% 的手術成功率[24]。71.1% 的植入手術醫師需要兩次(含)以下的嘗試，將心律調節器置放在妥適的位置。

Micra TPS post-approval Registry 登錄系統追蹤 795 位植入病人的結果則顯示，手術成功率為 99.6% [22]。77% 的植入手術醫師需要兩次(含)以下的嘗試，將心律調節器置放在妥適的位置。

兩項小樣本²⁸之單一中心研究的手術成功率皆為 100% [26, 33]。

■ 病人滿意度評估

沒有文獻探討此一指標。

B. 系統性文獻回顧/統合分析類文獻

三篇發表於 2018 年間的系統性文獻回顧/統合分析，探討主題包含「整體比較有導線與無導線心律調節器[30]」、「有導線心律調節器之導線脫位發生率以及無導線心律調節器之位移發生率[32]」、「植入手術造成心臟穿孔的發生率[31]」等。

第一項研究主題之資料源自於荷蘭一項大規模之世代研究 (FOLLOWPACE study) 以及 Nanostim 與 Micra 無導線心律調節器之樞紐試驗，共納入 440 位²⁹病人並以傾向分數方法(propensity score matching)配對、追蹤 800 天。第二項與第三項研究主題則皆在 Cochrane Library、PubMed、Embase

²⁶ 平均追蹤時間 1.9±1.8 個月。

²⁷ 平均追蹤時間為 16.4±4.9 個月。

²⁸ 分析人數為 30 人與 14 人。

²⁹ 包含無導線心律調節器組 220 人、有導線心律調節器組 220 人。

三大電子資料庫，搜尋 1990 年至 2015/2018 年間，以英文撰寫、具全文、經同儕審閱之期刊發表、探討植入心律調節器造成心臟穿孔的相關研究；兩篇文獻分別納入 18/28 篇研究，涵蓋 19,367/61,995³⁰位病人的數據結果。

總結來說，我們可以獲得以下結論：

- (A) 以傾向分數方法配對 400 位植入心律調節器病人的分析結果顯示，在 800 天的追蹤期間內，併發症的發生率以無導線心律調節器組較低(P=0.02)。

無導線組：0.9% (95%CI 0-2.2%)

有導線組：4.7% (95%CI 1.8-7.6%)

當評估指標納入「突發性電池故障」數據時，則上述兩組具統計顯著差異之結果便不復存在(p=0.063)。

無導線組：10.9% (95%CI 4.8-16.5%)

有導線組：4.7% (95%CI 1.8-7.6%)

- (B) 根據三篇探討無導線心律調節器的文獻研究結果，Micra 心律調節器植入後之位移比例在 0% 至 1.1% 間，Nanostim 心律調節器植入後之位移比例則為 1.1%。

根據 15 篇探討有導線心律調節器導線脫位之文獻研究結果，導線脫位發生率在 1% 至 2.69% 間(平均值 1.63%、中位數 1.60%)。

- (C) 根據兩篇探討無導線心律調節器的文獻研究結果，植入 Micra 心律調節器導致心臟穿孔與植入 Nanostim 心律調節器之比例相同，皆為 1.52%。

根據 26 篇探討有導線心律調節器的文獻研究結果，心臟穿孔發生率在 0% 至 6.37% 間(平均值 0.82%、中位數 0.40%)。

³⁰ 第二項研究納入之 19367 人中，包含 17321 位接受單腔或雙腔有導線心律調節器的病人以及 2046 位接受無導線心律調節器的病人；納入之 18 篇文獻，僅有一項隨機分派試驗，其餘皆為隨機分派試驗之事後分析或者觀察性研究(包含前瞻性與回溯性)；有七項試驗屬單一中心之研究；每項研究對於導線脫位的定義不盡相同；探討無導線心律調節器之文獻共有三篇。第三項研究納入之 61995 人中，包含 60744 位接受單腔或雙腔有導線心律調節器的病人以及 1251 位接受無導線心律調節器的病人；納入之 28 篇文獻，僅有一項隨機分派試驗，其餘皆為隨機分派試驗之事後分析或者觀察性研究(包含前瞻性與回溯性)；有八項試驗屬多中心之研究；每項研究對於心臟穿孔的定義不盡相同；探討無導線心律調節器之文獻共有兩篇。

(二) 國外給付情形

查驗中心藉由 INAHTA 網絡發出 email 問卷自 2018 年 6 月 11 日至 10 月 11 日止，共收到來自芬蘭 (FinCCHTA)、德國 (G-BA)、蘇格蘭 (HIS (SHTG) Scotland)、韓國 (NECA) 義大利 (UVT)、澳洲 (Health PACT_Queensland、Victoria、Western Australia) 等六個國家的九個 HTA 組織回覆。

目前在回覆問卷的國家中，僅芬蘭已給付，而澳洲尚未有全國性之全面給付(其中昆士蘭省之公立醫院有給付)；其他細部資料因考量問卷回覆內容為會員組織間之內部共享資訊，本報告不在此公開。

(三) 經濟評估文獻回顧

1. 國際 HTA 機構報告

(1) 加拿大

截至 2018 年 10 月，本研究於加拿大 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 網站並未尋獲到相關科技評估報告。此外，CADTH 於 2015 年公告一篇「Issues in Emerging Health Technologies」，以同儕評閱文獻評估 (Peer-reviewed literature search) 來看以無導線心律調節器治療心律不整 (Cardiac arrhythmias) 的效益證據。結論提及以無導線心律調節器相較於現行傳統的心律調節器，在長期效能、併發症發生率及成本效益等，是未來需要進行評估的項目[35]。

(2) 澳洲

截至 2018 年 10 月，本研究於澳洲 Medical Services Advisory Committee (MSAC) 網站並未尋獲到相關科技評估報告。

(3) 英國

截至 2018 年 10 月，本研究於英國 National Institute for Health and Care

Excellence (NICE) 及 National Institute for Health Research (NIHR) 網站並未尋獲到相關科技評估報告。外，NICE 於 2018 年公告一份介入操作指南 (Interventional procedures guidance, IPG626)，評估以無導線心律調節器來治療緩慢性心律不整 (Bradyarrhythmias)。委員會認為主要效益指標應包括適當的節律表現及有品質的生活，由於目前無導線心律調節器只能用在右心室，且不適合需要持續節律器或需要雙腔型節律器的個案，現有相關產品尚缺乏量與質的等級證據[36]。

(4) 奧地利(Ludwig Boltzmann Institut)

奧地利 Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA) 於 2017 公告更新一份科技評估報告，為針對右心室使用無導線心律調節器的系統性文獻回顧 (Systematic review)，該份報告無經濟評估部分。LBI-HTA 提出相較於傳統的心律調節器，無導線心律調節器在效益及安全性結果上，證據等級皆不足，故結論認為未來需要針對以無導線心律調節器相較於傳統的心律調節器進行病例對照研究，以確認無導線心律調節器在臨床效益、併發症發生率的長期效果[37]。

(5) 挪威

挪威公共衛生研究所 (Norwegian Institute of Public Health, NIPH) 於 2018 年公告一份關於 MicraTM 心臟節律系統用於有單腔型心室節律器植入需求病人的單技術科技評估 (Single-technology assessment, STA)。NIPH 認為目前無證據證明無導線心律調節器相較於傳統心室節律器在併發症發生方面的效益，且在經濟分析上不具成本效益。經濟評估摘要如下[38]：

廠商提交一份成本效用分析 (Cost-utility analysis, CUA) 的評估，比較 MicraTM 無導線心律調節器相較於傳統單腔型心室節律器。研究採用健康照護者的觀點，主要評估之個案為併發症高危險族群，起始年齡平均 77 歲。該分析使用馬可夫模型 (Markov model)，以每個月為 1 週期，評估時程為 10 年。研究結果以遞增成本效果比 (Incremental cost-effectiveness, ICER) 做為

預測效果指標，效用單位以經健康生活品質校正生命年(Quality-adjust life-year, QALY)分析每增加1個QALY所需之成本，效益與成本皆使用4%折扣率估算。

廠商分析結果顯示，與傳統單腔型心室節律器相較，使用MicraTM可多增加0.164個QALY，其ICER值為103,760挪威幣/QALY(折合約12,451美金/QALY、1挪威幣=0.12美金)，若以500,000挪威幣/QALY的成本效益閾值(Cost-effectiveness threshold)來看，該研究認為使用MicraTM於高危險群病人具有其成本效益。

NIPH將廠商模型部分參數進行調整，包括以挪威2016年死亡率替代原模型所採用的日本文獻死亡率、增加傳統有導線心室節律器植入費用及移除傳統有導線節律器相關之3倍感染相關死亡率等，則ICER值增加至1,077,363挪威幣/QALY。另外，NIPH認為並非只有高併發症個案可能使用此項醫材，所有符合適應症者都需納入模型中；故NIPH依據外部專家的建議認為廠商估計之高危險群約占挪威全人口的10-30%，調整模型至全人口後ICER值推估為1,686,825挪威幣/QALY。2種情境重新估計的結果皆高於挪威的成本效益閾值(500,000挪威幣/QALY)，故NIPH認為MicraTM無導線心律調節器不具其成本效益。

2. 電子資料庫文獻搜尋

本研究於2018年7月於Pubmed、EMBASE及Cochrane Library進行無導線心律調節器置放或置換術之經濟評估文獻。搜尋到的英文文獻中，經由標題及摘要閱讀後，查無與本術式或醫材相關之成本效益研究，經濟文獻搜尋條件及參見下表、搜尋紀錄附參見附錄五。

表5、經濟評估文獻搜尋條件

Population	不設限
Intervention	無導線心律調節器置放或置換術(Transcatheter insertion or replacement of permanent leadless pacemaker)
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	成本效果分析(Cost-effectiveness analysis)、成本效用分析(Cost-utility analysis)、成本效益分析(Cost-benefit analysis)、最小成本分析(Cost-minimum analysis)、財務影響分析(Budget impact analysis)、經濟分析(Economic analysis)

(四) 成本分析

以下接續進行無導線心律調節器置放或置換術與有導線心律調節器置放或置換術的成本分析。在手術成本推估上，無導線心律調節器置放或置換術成本推估主要參考健保診療項目成本分析表之架構，將手術服務成本分為直接成本（包括用人成本、不計價材料或藥品成本、設備費用、房屋折舊及維修費用等）及間接成本（包括作業及管理費用）。有導線心律調節器置放或置換術則是以健保支付之醫療服務費用計算。本報告估算之成本僅列入手術所需使用的基本儀器、器械或材料等，其他視病人情況或偏好以及醫師使用習慣所使用之自費項目，本報告並未將其納入成本推估中。

在住院成本推估上，推估方式則參考專家意見、文獻資料及全民健康保險資料庫分析之結果，推估病人的住院天數及平均每日住院費用，以計算病人手術住院期間不含手術費用的住院費用。

1. 無導線心律調節置放或置換術

接續進行無導線心律調節置放或置換術之成本分析，成本推估包含手術成本、病人手術期間住院成本。

其中在手術成本的推估上，依據申請單位提出之成本分析表，共納入用人成本、不計價特材及藥品成本、設備費用、房屋折舊、維修費用、作業管理費用等，因細部資料涉及建議者機密，本報告不予呈現，相關資訊將另於健保署審議會議中呈現。而本報告經諮詢相關臨床專家，並檢視建議者成本分析之合理性後，校正各項參數後，估計手術總成本為 20,442 元

而在無導線心律調節置放或置換術的住院費用上，根據諮詢臨床專業醫師的意見，假設住院天數應需要 3 天，目的在觀察置入後病人的生理功能與適應情況。後續依據本團隊以健保資料估算相關手術每日平均住院費用為 4,434 元，推估病人手術期間的住院費用為 13,302 元。

綜合上述 2 項推估結果，無導線心律調節置放或置換術每位病人的手術成本為 20,442 元、住院成本為 13,302 元，合計每次手術總成本為 33,744 元。

2. 有導線心律調節器置放或置換術

目前健保有給付「插入或置換永久性節律器—單導線」及「插入或置換永久性節律器—多導線」兩項診療項目於有導線心律調節器置放或置換術。經由文獻回顧及諮詢臨床專家意見後，本研究認為無導線心律調節器置放或置換術只適用於單腔型心律調節器置入，故在有導線心律調節器置放或置換術上採用健保給付「插入或置換永久性節律器—單導線」價格計算手術成本約 8,391 元（參見下表）。

表6、有導線心律調節器置放或置換術手術成本

健保支付標準編號	診療項目	支付點數	手術一般材料費	合計點數
68012B	插入或置換永久性節律器—單導線	5,484	2,907	8,391

在有導線心律調節器置放或置換術的住院費用上，本研究依據健保資料庫分析「插入或置換永久性節律器—單導線」的住院情形，結果顯示有導線心律調節器置放或置換術的平均住院天數約 4.6 天，每日平均住院費用為 4,434 元，故推估病人手術期間的住院費用為 20,396 元。

綜合上述 2 項推估結果，有導線心律調節器置放或置換術每位病人的手術成本為 8,391 元、住院成本為 20,396 元，合計每次手術總成本為 28,787 元。

(五) 最低成本分析

由於目前臨床療效實證資料有限，且諮詢臨床專家後意見有異質性，對於無導線心律調節置放或置換術相較於有導線心律調節器置放或置換術的相對療效仍不確定，因此本研究在假設兩術式療效相當的基礎下，選擇最低成本分析（Cost-minimum analysis）來作為無導線心律調節器置放或置換術的經濟評估方法。

1. 最低成本分析

本研究將心律調節器置放或置換術之手術總成本分為「手術成本」及「住院成本」，結果顯示無導線心律調節置放或置換在手術成本方面，高於有導線心律調節器置放或置換術 12,052 元；但在住院費用上，因假設無導線心律調節置放或置換之病人住院天數較短（3 天 vs. 4.6 天），所以住院成本較有導線心律調節器置放或置換術低 7,094 元。最後在整體總成本上，無導線較有導線心律調節器置放或置換術之總手術住院成本高 4,957 元。

此外，基於目前健保給付中，心律調節器醫材部分採用自付差額形式的健保部分給付，故本研究假設無導線心律調節置放或置換術所使用的新型心律調節器醫材費用依循此原則，比照單腔型心律調節器的支付點數，應不產生新的健保醫療支出。另外，傳統有導線心律調節器在其他醫材部分尚包括電極導線與導引器費用，根據健保支付標準，植入式電極導線支付點數在 6,976 點至 14,946 點之間、導線導引器支付點數為 785 點，兩者相加後之最低健保支付點數為 7,761 點。故在估算其他計價醫材後，無導線較有導線心律調節器置放或置換術之總成本低 2,804 元。2 種手術方法之成本比較結果參見表 7。

由於無導線心律調節器與已給付之有導線心律調節器，目前在相對療效與安全性比較之實證資料仍不穩健，故本研究暫不進行相關併發症發生率、再置換率、死亡率等可能的成本進行估算，待未來較明確的療效證據提供下，或可作進一步的本土成本效益分析研究。

表7、無導線與有導線心律調節器置放或置換術之最低成本分析

	無導線心律調節 置放或置換術	有導線心律調節 器置放或置換術	成本差異
手術成本	20,442	8,391	12,052
住院成本	13,302	20,396	-7,094
不計醫材費用之 每位病人總平均成本	33,744	28,787	4,957
計價心律調節器費用①	71,478	71,478	0
計價導線與導引器費用②	0	7,761	-7,761
包含醫材費用之 每位病人總平均成本	105,222	108,026	-2,804

① 假設無導線心律調節置放或置換術之醫材採用自付差額形式，並以 2013-2017 年健保支付單腔型心律調節器之平均點數 71,478 點估計。

② 採用植入式電極導線與導線導引器最低健保支付點數共計 7,761 點。

2. 敏感度分析

前述最低成本分析中部分參數存在不確定性，例如兩種術式住院天數的差異、新型心律調節器醫材可能衍生的額外健保支付費用或其他計價醫材支付點數範圍；故針對相關參數進行敏感度分析，結果參見下表。

(1) 住院天數單因子敏感度分析：假設兩術式之住院天數沒有差異，則整體成本上無導線較有導線心律調節器置放或置換術之總成本高 12,051 元。假設無導線較有導線心律調節器置放或置換術可減少住院天數 3 天以上，則無導線較有導線心律調節器置放或置換術之總手術住院成本低 1,251 元。

(2) 節律器健保額外支付單因子敏感度分析：以健保署的觀點來看，本術式搭配之計價節律器，若於自負差額部分採用比現行高的健保支付點數標準，則可能提高健保署於給付計價醫材時的成本。假設此新型態醫材與雙腔型心率調節器之最高支付點數相同（93,833 點），所衍生出額外成本費用顯示無導線較有導線心律調節器置放或置換術之總成本高 19,551 元。

(3)其他醫材雙因子敏感度分析：接續上述節律器額外費用後，假設於有導線之心率調節器計價電極導線與導引器費用採最高健保支付點數為15,731點(14,946+785點)，則無導線較有導線心律調節器置放或置換術之總成本高11,581元。

表8、成本比較之敏感度分析

情境	無導線 vs. 有導線 心律調節器置放或置換術成本差異
基礎值(不計醫材費用)	4,957
住院成本(Base case：無導線3天、傳統4.6天) 假設住院天數相同	12,051
假設無導線較有導線可減少住院3天	-1,251
基礎值(包含醫材費用)	-2,804
醫材額外費用(Base case：節律器採相同自付差額) 假設無導線心率調節器採最高支付點數	19,551
假設有導線之導線與導引器採最高支付點數	11,581

(六) 財務影響分析

申請單位依據 2016 年亞太心律醫學會 (Asia Pacific Heart Rhythm Society, APHRS) 的統計資料參數[39]及單腔節律器之健保統計植入量[40]，並考量新植入技術和醫材所需之醫師資格與手術訓練等因素後，預估新技術每年使用次數約 1,700 人次。建議者預計新術式未來五年 (2019-2023 年) 的取代率約在 8-15% 之間，最後推估可能使用的次數約為第一年 140 人次至第五年 260 人次間。申請單位並未說明其未來五年總次數與總人數相差約 3 倍左右的推估依據 (申請單位估計約為第一年 40 人至第五年 90 人之間)，且未估算其財務影響。

1. 財務影響分析

本研究認為此術式與相關醫材尚在發展階段，每年執行次數有其發展空間；再者，若無設定適應症目標族群的給付規範，執行狀況可能會高於申請單位所設定的取代率。本研究根據 2013-2017 年健保資料庫，分析執行診療項目代碼 68012B (插入或置換永久性節律器—單導線) 的使用情形，以平均成長率推估未來五年 (2019-2023 年) 國內可能的使用次數，推估 2019-2023 年的手術人次約 1,600 人至 1,500 人之間；估算在原情境下，有導線心律調節器置放或置換術每年總手術住院成本為 4 千 7 百萬至 4 千 3 百萬元之間。

假設暫依據申請單位的無導線心律調節器置放或置換術取代率估算，則未來五年可能使用的次數約為第一年 130 人次至第五年 220 人次間。本研究推估若健保將無導線心律調節器置放或置換術納入給付，未來五年整體之財務影響為第一年約 65 萬元至第五年約 112 萬元之間。相關結果參見表 9。

與最低成本分析法之理由相同，由於目前無導線與已給付之有導線心律調節器比較之實證資料不明確，財務影響部分暫不針對兩術式可能造成的健保花費進行估算。

表9、財務影響分析

項目	第一年 (2019)	第二年 (2020)	第三年 (2021)	第四年 (2022)	第五年 (2023)	項目說明	
可能的市場規模(次數)(a)	1,657	1,620	1,583	1,547	1,512	依據 2013-2017 年健保資料庫分析診療項目 68012B，以平均成長率做推估	
原 情 境 費 用	手術比例(b)	100%	100%	100%	100%	100%	
	有導線手術人次(c)	1,657	1,620	1,583	1,547	1,512	$c=a*b$
	有導線手術成本(d)	8,391	8,391	8,391	8,391	8,391	健保支付標準
	有導線平均住院天數(e)	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	以健保資料庫推估
	有導線平均每日住院成本(f)	4,434	4,434	4,434	4,434	4,434	以健保資料庫推估
	原情境手術住院總成本(g)	47,709,789	46,629,449	45,573,572	44,541,605	43,533,005	$g=c*(d+e*f)$
新 情 境 費 用	有導線手術比例(b1)	92%	90%	88%	86%	85%	
	有導線手術人次(c1)	1,525	1,458	1,393	1,331	1,285	$c1=a*b1$
	有導線手術成本(d1)	8,391	8,391	8,391	8,391	8,391	健保支付標準
	有導線平均住院天數(e1)	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	以健保資料庫推估
	有導線平均每日住院成本(f1)	4,434	4,434	4,434	4,434	4,434	以健保資料庫推估
	有導線手術住院總成本(g1)	43,893,006	41,966,504	40,104,744	38,305,780	37,003,054	$g1=c1*(d1+e1*f1)$
	無導線手術比例(b2)	8%	10%	12%	14%	15%	
	無導線手術人次(c2)	133	162	190	217	227	$c2=a*b2$
	無導線手術成本(d2)	20,442	20,442	20,442	20,442	20,442	本研究推估
	無導線平均住院天數(e2)	3	3	3	3	3	以健保資料庫推估
	無導線平均每日住院成本(f2)	4,434	4,434	4,434	4,434	4,434	以健保資料庫推估
	無導線手術總成本(g2)	4,473,955	5,465,808	6,410,449	7,309,506	7,654,274	$g2=c2*(d2+e2*f2)$
	新情境手術總成本(gg)	48,366,961	47,432,313	46,515,192	45,615,286	44,657,329	$gg=g1+g2$
財務影響(BIA)	657,172	802,864	941,620	1,073,681	1,124,324	BIA=gg-g	

2. 敏感度分析

如上所述，在無相關進一步的證據以及給付規範訂定前，本術式之取代率具有不確定性；另外，若以健保署總額觀點來看，本術式搭配之醫材於自負差額部分採用較高的健保支付點數標準及有導線之其他醫材費用，則可能衍生出額外的財務影響。因此，本研究進一步針對上述參數進行敏感度分析，檢視相關因子對健保之財務影響：

- (1) 取代率單因子敏感度分析：本研究將無導線心律調節器置放或置換術之取代率由 15% 開始逐年提高至 35%，預估未來第一年至第五年可能為健保帶來的財務影響約 123 萬元至 262 萬元之間。
- (2) 醫材健保費用單因子敏感度分析：以健保署角度考量可能增加之計價醫材支付點數，假設此新型態醫材的自付差額非採單腔型，而是採雙腔型心率調節器之最高支付點數（93,833 點），且考量有導線心率調節器之其他醫材費用，預估未來第一年至第五年可能為健保帶來的財務影響約 259 萬元至 443 萬元之間。
- (3) 雙因子敏感度分析：將上述參數同時進行敏感度分析，則納入健保給付後，預估未來第一年至第五年可能為健保帶來的財務影響約 486 萬元至 1,035 萬元之間。

六、 討論

本中心自三月中旬接獲健保署委託開始進行本案，至十月底完成報告為止，實際可執行研究時間約七個月。執行研究的困難之處、研究限制與未來可以進行的研究方向概略陳述如下：

(一) 執行研究的困難之處

Micra 無導線節律系統自 2016 年獲得 USFDA 上市許可以來，臨床使用經驗近兩年。根據一項歐洲地區大規模的問卷結果顯示，在沒有保險給付的助力之下，臨床醫師選擇無導線節律系統的比例不高，超過八成醫院在過往一年給予病人無導線心律調節器療法的人數在 30 人以下，而且，臨床醫師對於適合此類醫材的適應症也有很嚴格的限制，只有 5% 的醫院會將之視為處置之第一選項。國內雖已引進 Micra 無導線系統，惟費用昂貴，醫學會是否已有共識同意給付，或者限縮至特定目標族群給付，不得而知。

於此其況下，又基於本組每個月僅能向健保署整合中心³³提出健保資料庫申請兩次，且資料庫缺乏各類臨床指標數據，故而，在估算給付之目標族群時，我們僅以目前申報之單腔有導線心律調節器總人數作為推算基礎，並未進一步擴及併發症發生率、再置換率等龐雜因素的影響。希望在諸多不確定因素之下，仍提供相對穩健的數據做為會議討論或未來進一步研究之基礎。

(二) 研究限制

1. 療效部分

本案之相對療效實證資料蒐集過程，雖然以系統性文獻回顧方式進行，但是，仍有幾個面向可以改進：

(1) 搜尋資訊的來源

為廣泛搜尋所有可能的實證資料，本次所納入之大型電子資料庫已算完

³³ 全名為「全民健康保險保險人資訊整合應用服務中心」

整，而且，也在 Micra 醫材廠商之網頁搜尋相關資料。不過，對於其他可能的資訊來源，如紙本文獻、gray literature、醫學會年會或研討會報告等，已無暇再進行相關資料的搜尋步驟。

(2) PICO 搜尋條件設定

本研究之主題係「經導管心律調節器置放或置換術」。國際間可以使用此類手術置放之無導線心律調節器尚有 Nanostim 系統以及 WICS 節律系統。基於時間限制，且此兩項系統目前尚未獲得國內之上市許可，故而，本報告並未將之作為比較品，進行相對療效評估。

(3) 文獻篩選步驟

進行文獻篩選步驟時，礙於有限人力，我們無法同時以兩位研究員對納入之文獻進行篩選結果的交叉比對；又為時間所迫，也無法由同一位研究員前後進行兩次文獻篩選步驟，並交叉比對結果，以期做到最好品質的文獻篩選步驟。

(4) 品質評估

此次電子資料庫的搜尋結果，我們共納入了 10 篇臨床試驗類文獻。這些研究與挪威及奧地利的醫療科技評估報告所納入之文獻相同。基於這兩份研究皆已進行完整之文獻品質評估，本報告將此一步驟予以略過。

2. 經濟部分

受限於目前相關術式及新式無導線心律調節器醫材的療效研究證據等級尚未充足，故在執行國內本土經濟研究暫以最低成本分析法，進行無導線及有導線心律調節器置放或置換術的比較，若將來在相關併發症發生率、再置換率、死亡率等較明確的療效證據提供下，或可針對該術式作進一步的本土成本效益分析研究。

(三) 本次研究結果討論

1. 療效部分

- (1) 根據本報告的系統性文獻搜尋結果顯示，截至目前為止，沒有針對兩種不同無導線心律調節器直接比較的相對療效研究發表。所有研究皆為單臂試驗無對照組，某些研究運用過往有導線心律調節器之數據進行事後分析，某些研究為單一中心之小樣本研究，這些情形皆有可能為研究結果偏差之來源。此外，評估指標之最長追蹤時間約兩年。亦即，目前之實證資料雖然顯示 Micra 心律調節器可以降低部分併發症發生率，惟其實證等級不高，有待更長期之追蹤數據發表，始得對其臨床表現做出更為穩健之結論。
- (2) 與 Micra 心律調節器相關之臨床試驗中，僅有一篇[21]文獻分析 36 位日本病人的使用數據。大部分分析結果雖與主要試驗結果方向一致，惟住院時間較短、病人滿意度較低³⁴，此一結果外推至我國病人是否合宜，值得進一步觀察。

2. 經濟部分

- (1) 最低成本分析：本研究結果顯示，若考量心律調節器置放或置換術之總手術及住院成本，則無導線較有導線心律調節器置放或置換術之總手術住院成本高 4,957 元。若以健保整體觀點考量有導線心律調節器所需要的其他電極導線及導線導引器支付費用，則無導線較有導線心律調節器置放或置換術之總成本低 2,804 元。敏感度分析後發現，住院天數的差異及可能額外的健保自付差額支付點數，也是導致最低成本分析呈現不同結果的重要因素，顯示目前在心律調節器置放或置換術上，無導線或有導線的方式

³⁴ 日本病人與樞紐試驗中其他國家病人的數據比較，平均住院時間較短(2.0±2.7 天 vs. 5.1±1.8 天; $P<0.001$)、病人滿意度也較低(74.3% vs. 91.8%; $P=0.002$)。在病人滿意度部分，於術後三個月進行的問卷調查，內容分為「復原狀況(recovery)」、「外觀(cosmetic appearance)」以及「活動度(level of activity)」等三類，選項有非常滿意、滿意、不好不壞(neutral)、不滿意、非常不滿意等五種。35 位日本病人的問卷結果相對於 658 位其他國家病人的結果顯示，針對「復原」此一問題，表達滿意/非常滿意的日本病人占 74.3%、不好不壞 20.0%，其他國家病人則為 91.8%與 5.2%，差異達統計顯著標準($P=0.002$)。針對「活動度」的問卷結果，表達滿意/非常滿意的日本病人占 60%、不好不壞 34.3%，其他國家病人則為 74.9%與 19.9%，差異未達統計顯著標準($P=0.090$)。

的經濟評估尚無法提供哪項術式具最低成本的明確結論，需未來進一步納入具證據等級的指標後再行評估。

- (2) 財務影響分析：研究結果顯示暫不考量相關計價醫材的費用下，若健保將無導線心律調節器置放或置換術納入給付，未來五年整體之財務影響為第一年約 65 萬元至第五年約 112 萬元之間。但由於此術式與相關醫材尚在發展階段，每年執行次數有其發展空間，再加上可能衍生的額外醫材費用部分，敏感度分析後財務影響可提高至 486 萬元至 1,035 萬元之間，顯示若取代率在無設定適應症給付規範下的快速成長，以及醫材自付差額支付點數的訂定，是造成該術式納入健保給付後，財務影響可從百萬到千萬間變動的重要因素。

(四) 未來可以進行研究的方向

基於本次系統性文獻搜尋的結果我們瞭解到，未來可以執行研究的方向有：

1. 健保署若同意新增「經導管心律調節器置放或置換術」，之後，針對與之配合使用的「美敦力脈克拉(Micra)無導線節律系統」，若經專家會議審議達成共識，僅開放用於部分次族群病人，例如「植入傳統有導線心律調節器會有高風險出現併發症的病人」，則可以聚焦此群病人進一步進行相對療效與預算衝擊之剖析。
2. 針對可能於近期獲得上市許可之其他無導線心律調節器，如 Nanostim，進行相對療效與預算衝擊之研究。

七、 結論

本研究在療效與安全性評估部分，使用 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、國家圖書館《台灣期刊論文索引系統》與《台灣碩博士論文知識加值系統》、《AiritiLibrary 華藝線上圖書館》、《萬方數據庫》等國內外大型電子資料庫，綜合檢視與本研究子題「Micra 無導線心律調節器」相關之各類文獻，共搜尋到 994 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入三篇系統性文獻回顧/統合分析類文獻以及十篇臨床試驗類文獻。

十篇臨床試驗文獻源自 Micra 心律調節器之多國多中心樞紐試驗、全球上市後登錄系統，以及單一中心之臨床使用現況分析。這些試驗皆為單臂試驗 (single-arm study)，部分文獻之相對療效對照組皆取自過往多項有導線心律調節器試驗數據，追蹤時間最長者約兩年。

針對電學相關參數與電池續航力等療效分析結果，皆顯示 Micra 心律調節器之表現皆符合標準。針對主要併發症的安全性分析，源自 Micra TP study 試驗(726 人)與 Micra TPS CA study 試驗(269 人)的結果分別顯示 4% 與 1.5% 之主要併發症發生率。追蹤術後 12 個月的事後分析，相較於有導線雙腔心律調節器(2,667 人)，Micra 心律調節器有較低之主要併發症發生率(4% vs. 7.4% ，hazard ratio 0.49，95%CI 0.33-0.75； $P=0.001$)。全球 2131 位接受 Micra 心律調節器植入手術的病人，共有四例與手術過程相關之死亡案件發生。樞紐試驗中，36 位日本病人的次族群分析與其他國家病人的分析結果方向一致，日本病人皆未出現主要併發症，心律調節器之節律閾值低且穩定，惟住院時間較短、病人滿意度較低³⁵。

採用最低成本分析法之本土經濟分析結果顯示，無導線較有導線心律調節器置放或置換術之總手術住院成本高 4,957 元；若以健保整體觀點來看，考量有導線心律調節器所需要的其他電極導線及導線導引器支付費用，則無導線較有導線心律調節器置放或置換術之總成本低 2,804 元。敏感度分析顯示住院天數的差異及可能額外的健保自付差額支付點數，也是導致最低成本分析

³⁵ 日本病人與樞紐試驗中其他國家病人的數據比較，平均住院時間較短(2.0±2.7 天 vs. 5.1±1.8 天； $P<0.001$)、病人滿意度也較低(74.3% vs. 91.8； $P=0.002$)。

呈現不同結果的重要因素。

財務影響結果顯示若將該術式納入健保給付後，未來五年整體之財務影響為第一年約 65 萬元至第五年約 112 萬元之間。但由於此術式與相關醫材尚在發展階段，若提高無導線心律調節器置放或置換術之取代率及醫材自付差額支付點數等敏感度分析，則財務影響可能提高為 486 萬元至 1,035 萬元之間。

總結來說，目前與 Micra 心律調節器相關之臨床試驗皆無對照組，追蹤時間少於兩年，與已給付之有導線心律調節器的相對療效與安全性比較皆為事後分析，實證資料仍不穩健。採用最低成本分析法之本土經濟評估，基於國內尚未針對無導線心律調節器植入術式之給付適應症範圍與相關醫材給付標準達成共識，且與兩項術式相關之各類併發症，並無適切之本土流行病學資料可以援引，故而，本研究無法明確給予何項植入心律調節器術式具有最低成本的結論。

然基於 Micra 無導線心律調節器可以降低主要併發症發生率之優點，國內病人亦須負擔醫材費用臨床過度濫用之可能性低，倘若給付，對於健保整體預算衝擊不大。或者，署方可以考慮初步先准予「無導線心律調節器植入術式」用於「會出現併發症的高風險族群」，讓臨床醫師與病人有多一項治療方案可以選擇，待三至五年後，國際間有更長期之追蹤數據發表，再根據我國之給付申報狀況，審視是否有調整給付範圍之必要。

INAHTA 國際 HTA 組織的網路問卷結果顯示，芬蘭已給付，而澳洲尚未有全國性之全面給付(其中昆士蘭省之公立醫院有給付)³⁶。美國醫療保險和醫療補助服務中心(Centers for Medicare and Medicaid Services)則以有條件方式給付(Coverage with Evidence Development)，用於年長、殘疾或貧窮的病人。另一方面，奧地利基於實證資料不充分未進一步進行成本效益分析、挪威基於遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)不符合成本效益，兩國經審議皆未准予給付³⁷。

³⁶ 其他細部資料因考量問卷回覆內容為會員組織間之內部共享資訊，本報告不在此公開。

³⁷ 值得注意之處是，挪威進行之成本效益評估所使用的各項成本與我國情境不同(如後所列)，其計算邏輯亦未涵蓋病人部份負擔之條件。Micra 心律調節器之價格為 63,000 挪威幣(約 234,360 台幣)、有導線心律調節器價格為 6016 挪威幣(約 22,380 台幣)，植入無導線心律調節器後的併發症費用為 1200 挪威幣(約 4464 台幣)、植入有導線心律調節器後的併發症費用為 42,950 挪威幣(約 159,774 台幣)。

貳、參考文獻

1. Jeffrey J. Goldberger, Michael E. Cain, Stefan H. Hohnloser, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(14): 1179-1199.
2. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30(6): 1500-1505.
3. 林昱豪. 美國 FDA 於 2016 年 4 月核准「用於治療心律異常支吾導線心臟節律器 (pacemaker)」上市. 財團法人醫藥品查驗中心.
<http://www.cde.org.tw/Content/Files/Knowledge/8b10c402-1db8-4525-80fb-0a0a027056d3.pdf>. Published 2016. Accessed March 31, 2018.
4. 廖若男. 認識心律調節器. 台北榮民總醫院.
<https://zh-tw.facebook.com/vghtpe/posts/360862490770388>. Published 2015. Accessed March 30, 2018.
5. Aquilina O. A brief history of cardiac pacing. *Images Paediatr Cardiol* 2006; 8(2): 17-81.
6. FDA Executive Summary Memorandum : General Issues - Leadless pacemaker devices. U.S. Food & Drug Administration.
<https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/CirculatorySystemDevicesPanel/UCM485093.pdf>. Published 2016. Accessed March 30, 2018.
7. Udo EO, Zuithoff NP, van Hemel NM, et al. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm* 2012; 9(5): 728-735.
8. Medtronic Ensura MRI SureScan Pacer Gets EU Green Light. Medgadget.
https://www.medgadget.com/2010/07/medtronic_ensura_mri_surescan.html. Published 2010. Accessed March 31, 2018.
9. Liao JN, Chao TF, Tuan TC, Kong CW, Chen SA. Long-term outcome in patients receiving permanent pacemaker implantation for atrioventricular block: Comparison of VDD and DDD pacing. *Medicine* 2016; 95(35): e4668.
10. National Coverage Determination for Leadless Pacemakers. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS).
[https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/shared/handlers/highwire.ashx?url=https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx@@@NCAId\\$\\$\\$285***type\\$\\$\\$article***page\\$\\$\\$results_index.asp***from\\$\\$\\$%2527articlestate%2527***contractor_name\\$\\$\\$BlueCross%25252520BlueShield%25252520of%252525](https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/shared/handlers/highwire.ashx?url=https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx@@@NCAId$$$285***type$$$article***page$$$results_index.asp***from$$$%2527articlestate%2527***contractor_name$$$BlueCross%25252520BlueShield%25252520of%252525)

- 20Tennessee%25252520(Riverbend%25252520Government%25252520Benefits%25252520Administrator)%25252520(00390,%25252520FI)***contractor_number\$\$\$59***article_id\$\$\$36502***article_version\$\$\$2***letter_range\$\$\$4***retired\$\$\$***basket\$\$\$article*3a\$36502*3a\$2*3a\$CPT+Codes+86592%2525257C%2525257C86593%2525257C%2525257C86781+(Syphillis+Qualitative%2525257C%2525257CQuantitative+and+Antibody*3a\$FI*3a\$BlueCross+BlueShield+of+Tennessee+(Riverbend+Government+Benefits+Administrator)+(00390)***bc\$\$\$gIAAAAAACAAAAA\$\$\$\$\$\$\$***&session=hvnfts13tdzmeajsojznc55&kq=1745662592. Published 2017. Accessed Oct. 23th 2018.
11. Pacemaker Implants. FreeDoctorHelpLine.
<https://www.freedoctorhelpline.com/pacemaker-implants/>. Published 2017. Accessed March 30, 2018.
 12. Tiny lifeline, the wireless pacemaker that's just an inch long: Tablet-sized device is placed inside the heart in operations described as 'milestone moment'. MailOnline.
<http://www.dailymail.co.uk/health/article-2653342/Tiny-lifeline-wireless-pacemaker-that-s-just-inch-long-Tablet-sized-device-placed-inside-heart-operations-described-milestone-moment.html>. Published 2014. Accessed March 31, 2018.
 13. 衛生福利部中央健康保險署. 2014年版_ICD-9-CM2001年版與ICD-10-CM/PCS對應檔(106.07.19更新).
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=C1C92AB9ED30A9FD&topn=D39E2B72B0BDFA15. Published 2017. Accessed 9 March, 2018.
 14. Matthew A. Bernabei. The Micra Transcatheter Pacing Study: The Making of a Revolution in Pacemaking The Journal of Lancaster General Hospital.
<http://www.jlgh.org/Past-Issues/Volume-9---Issue-3/Micra-Transcatheter-Pacing-Study.aspx>. Published 2014. Accessed Oct. 26th 2018.
 15. Afzal M.R., Daoud E.G., Cunnane R., et al. Techniques for successful early retrieval of the Micra transcatheter pacing system: A worldwide experience. *Heart Rhythm* 2018; 15(6): 841-846.
 16. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2012; 126(14): 1784-1800.
 17. 全民健康保險特殊材料給付規定. 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=4F1351AAFD265BCA&topn=3FC7D09599D25979&upn=C0D8E0134E541E3A. Published 2018. Accessed Oct. 26th, 2018.
 18. The Micra TM Transcatheter Pacing System, a leadless pacemaker, in patients indicated for single-chamber ventricular pacemaker implantations. Norwegian Institute of Public Health.
<https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/the-micratm-transcathete>

- [r-pacing-system-rapport-2018-m-norsk.pdf](#). Published 2018. Accessed Oct. 23th 2018.
19. Leadless pacemakers for right ventricle pacing. Ludwig Boltzmann Institut. http://eprints.hta.lbg.ac.at/1127/1/DSD_97_Update2017.pdf. Published 2017. Accessed March 26, 2018.
 20. Eric Grubman, Philippe Ritter, R. Ellis, et al. To retrieve, or not to retrieve: System revisions with the Micra transcatheter pacemaker. *Heart Rhythm* 2017; 14(12): 1801-1806.
 21. Soejima K, Asano T, Ishikawa T, et al. Performance of Leadless Pacemaker in Japanese Patients vs. Rest of the World - Results From a Global Clinical Trial. *Circ J* 2017; 81(11): 1589-1595.
 22. Roberts PR, Clementy N, Al Samadi F, et al. A leadless pacemaker in the real-world setting: The Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry. *Heart Rhythm* 2017; 14(9): 1375-1379.
 23. El-Chami M, Kowal RC, Soejima K, et al. Impact of operator experience and training strategy on procedural outcomes with leadless pacing: Insights from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017; 40(7): 834-842.
 24. Duray GZ, Ritter P, El-Chami M, et al. Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-Month results from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Heart Rhythm* 2017; 14(5): 702-709.
 25. Piccini JP, Stromberg K, Jackson KP, et al. Long-term outcomes in leadless Micra transcatheter pacemakers with elevated thresholds at implantation: Results from the Micra Transcatheter Pacing System Global Clinical Trial. *Heart Rhythm* 2017; 14(5): 685-691.
 26. Da Costa A, Axiotis A, Romeyer-Bouchard C, et al. Transcatheter leadless cardiac pacing: The new alternative solution. *Int J Cardiol* 2017; 227: 122-126.
 27. Dwight Reynolds, Gabor Z. Duray, Razali Omar, et al. A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. *The New England Journal of Medicine* 2015; 374(26): 2604-2605.
 28. Philippe Ritter, Gabor Z. Duray, Clemens Steinwender, et al. Early performance of a miniaturized leadless cardiac pacemaker: the Micra Transcatheter Pacing Study. *European Heart Journal* 2015; 36(37): 2510-2519.
 29. Ritter P, Duray GZ, Zhang S, et al. The rationale and design of the Micra Transcatheter Pacing Study: safety and efficacy of a novel miniaturized pacemaker. *Europace* 2015; 17(5): 807-813.
 30. Tjong F.V.Y., Knops R.E., Udo E.O., et al. Leadless pacemaker versus transvenous single-chamber pacemaker therapy: A propensity score-matched analysis. *Heart Rhythm* 2018; 15(9): 1387-1393.
 31. Vamos M, Erath JW, Benz AP, Bari Z, Duray GZ, Hohnloser SH. Incidence of Cardiac Perforation With Conventional and With Leadless Pacemaker Systems: A Systematic

- Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017; 28(3): 336-346.
32. Wang Y., Hou W., Zhou C., et al. Meta-analysis of the incidence of lead dislodgement with conventional and leadless pacemaker systems. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology* 2018; 41(10): 1365-1371.
33. Martínez-Sande JL, García-Seara J, Rodríguez-Mañero M, et al. The Micra Leadless Transcatheter Pacemaker. Implantation and Mid-term Follow-up Results in a Single Center. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70(4): 275-281.
34. Lloyd M, Reynolds D, Sheldon T, et al. Rate adaptive pacing in an intracardiac pacemaker. *Heart Rhythm* 2017; 14(2): 200-205.
35. CADTH. Leadless Pacemakers for the Treatment of Cardiac Arrhythmias. <https://www.cadth.ca/leadless-pacemakers-treatment-cardiac-arrhythmias>. Published 2015. Accessed 30 March, 2018.
36. NICE. Leadless cardiac pacemaker implantation for bradyarrhythmias. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg626>. Published 2018. Accessed 23 Oct, 2018.
37. (LBI-HTA) LBI-HTA. Leadless pacemakers for right ventricle pacing. http://eprints.hta.lbg.ac.at/1127/1/DSD_97_Update2017.pdf. Published 2017. Accessed 30 March, 2018.
38. Health NIOP. The Micra™ Transcatheter Pacing System, a leadless pacemaker, in patients indicated for single- chamber ventricular pacemaker implantation: A single technology assessment. [https://www.fhi.no/en/publ/2018/The-Micra™-Transcatheter-pacing-System-A-single-technology-assessment/](https://www.fhi.no/en/publ/2018/The-MicraTM-Transcatheter-pacing-System-A-single-technology-assessment/). Published 2018. Accessed 23 Oct, 2018.
39. Society APHR. APHRS White Book 2017. <http://www.aphrs.org/publications/the-aphrs-white-book>. Published 2017. Accessed July 17, 2018.
40. 衛生福利部中央健康保險署. 特材使用量分析. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E21C53D09D2D4F2B&topn=3FC7D09599D25979. Published 2016. Accessed.

參、附 件

附錄一、全球各 HTA 組織網址

1. International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
<http://www.inahta.org>
2. Health Technology Assessment International (HTAi)
<http://www.htai.org>
3. European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)
<https://www.eunethta.eu/>
4. WHO HEN
<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/health-evidence-network-hen/search-hen>
5. US AHRQ
<http://www.ahrq.gov>
6. 加拿大 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
<https://www.cadth.ca/>
7. 英國 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
<https://www.nice.org.uk/>
8. 法國 French National Authority for Health (HAS)
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5443/english?cid=c_5443
9. 德國 Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)
<https://www.iqwig.de/index.2.en.html>
10. 丹麥 Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA)
<http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx>
11. 瑞典 Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)
<http://www.sbu.se/en/>
12. 荷蘭 Health Council of the Netherlands (Gezondheidsraad)
<http://www.gezondheidsraad.nl/en>
13. 比利時 Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)
<https://kce.fgov.be/>
14. 奧地利 Health Technology Assessment at ITA (iTA)
<http://www.oeaw.ac.at/ita/hta/>
15. 澳洲 Medical Services Advisory Committee (MSAC)
<http://msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/about-msac>
16. 紐西蘭 New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)
<http://www.otago.ac.nz/christchurch/research/nzhta/>
17. 南韓 Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA)
http://www.hira.or.kr/cms/rb/rbb_english/index.html

18. 南韓 National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA)
http://neca.re.kr/eng/publication/report_list.jsp?boardNo=EE
19. 馬來西亞 Malaysian Health Technology Assessment (MaHTAS)
<http://medicaldev.moh.gov.my/v2/>
20. 泰國 Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP)
<http://www.hitap.net/en>

附錄二、醫療科技評估報告彙整表(依照公告日期前後排序)

單位/公告日期	主題	研究內容簡要總結
<p>Ludwig Boltzmann Institut (HTA)</p> <p>奧地利</p> <p>July 2017</p> <p>[19]</p>	<p>右心室之無導線心律調節器置放評估</p>	<p>LBI 機構曾於 2016 年 3 月間發表本研究主題之第一份系統性文獻回顧結果，並總結認為當時可以獲得的實證資料(2015 年 12 月 9 日前發表者)，無法充分證明無導線心律調節器之療效與有導線心律調節器(VVI 類)相當而安全性較佳。而未來發表的新研究結果將影響最終的評估建議方向。</p> <p>本報告為 2017 年 7 月發表之更新結果(納入 2017 年 4 月 7 日前發表的所有文獻)。</p> <p><u>研究問題</u>：與有導線心律調節器相比，在療效與安全性等指標上，無導線心律調節器的表現是否與之相近，而在改善併發症與病人生活品質指標上，無導線心律調節器的表現是否較佳？</p> <p><u>比較項目</u>：無導線心律調節器 → Micra 與 Nanostim</p> <p>有導線心律調節器 → VVI(R)心律調節器</p> <p><u>文獻篩選</u>：療效部分指標僅納入隨機分派試驗與前瞻性非隨機分派試驗。安全性部分指標則多納入前瞻性之病例系列研究(case series)或登錄系統之研究結果。</p> <p><u>電子資料庫</u>：Cochrane Library、PubMed、Embase、Medline、CRD</p> <p><u>研究結果</u>：</p> <p>查無直接比較研究可以參考。其他與研究主題相關之文獻皆由廠商支持完成。經 GRADE 標準評估，文獻品質皆非常低。查無上市後之登錄系統分析結果。總結來說，根據目前可以獲得的實證資料，無法充分證明無導線心律調節器之療效與有導線之心律調節器(VVI 類)相當而安全性較佳。故而，<u>不建議給付無導線心律調節器</u>。</p>
<p>United Health Care</p>	<p>United Health Care Medicare Advantage policy</p>	<p>2017 年元月 18 日，美國醫療保險和醫療補助服務中心(CMS)將無導線心律調節器納入其給付範圍，惟廠商須提供相關實證資料(包含三項上市後之臨床試驗)，用以說明 Micra 心</p>

單位/公告日期	主題	研究內容簡要總結
美國 Jan. 2018 [10]	guideline - 無導線心律調節器	<p>律調節器之手術中/術後併發症、長期療效表現以及針對病人年齡/性別/併發症等進行之分析。(Coverage with Evidence Development, CED)</p> <p>CMS 會常態性檢視已給付項目之臨床實證資料，並適當修改已給付項目。</p>
Norwegian Institute of Public Health 挪威 June 2018 [18]	Micra transcatheter pacing system 無導線節律系統作為心室單腔心律調節器的醫療科技評估	<p><u>研究問題</u>：評估 Micra 心律調節器的療效、安全性與成本效益。</p> <p><u>目標族群</u>：(1)需要接受單腔心室心律調節器的病人； (2)需要接受單腔心室心律調節器，但是手術後可能出現併發症的高風險病人。</p> <p><u>比較項目</u>：傳統有導線心律調節器，或者沒有比較品。</p> <p><u>文獻篩選</u>：排除醫療科技評估報告、單一案例研究。</p> <p><u>電子資料庫</u>：Cochrane Library、PubMed、Embase、Medline、CRD、ClinicalTrial.gov、NICE、CADTH、SBU 等。</p> <p><u>文獻發表時間</u>：2017 年 8 月 30 日之前發表之文獻。</p> <p><u>研究結果</u>：</p> <p>共納入七篇文獻呈現三項大型多中心臨床試驗結果，以及三篇小樣本單一中心之病歷系列研究。這些研究皆為前瞻性、單臂之試驗，所以被視為具有高偏差風險。總結來說，目前的實證資料尚不充分，用以證明與傳統心律調節器相比，使用 Micra 心律調節器有較少之併發症發生。但是，實證資料的確顯示，Micra 心律調節器因為不具有導線，所以可以降低 2.5% 至 5.5% 與導線或鎖骨下置放之口袋(pocket)相關的併發症。相關死亡率為 4/1575。</p> <p>如果以所有使用單腔室心律調節器的病人作為計算標的，則其 ICER 值不符挪威的標準。如果，將目標族群設限在會發生併發症的高風險族群，則可能的使用人數約為前述人數之 10% 到 30%，惟校正部分參數後，ICER 值仍不具成本效益。</p>

附錄三、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2018	20181027	#1 MeSH descriptor : [Pacemaker, Artificial] explode all trees	691
		#2 leadless	18
		#3 micra	655
		#4 micra pacing system	4
		#5 #1 and #2	1
		#6 #1 and #3	0
		#7 micra pacing	5
		#8 #3 and #8	5
PubMed 1950-2018	20181027	("pacemaker, artificial" [MeSH Terms] OR ("pacemaker" [All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "artificial pacemaker"[All Fields] OR "pacemaker"[All Fields]) AND leadless[All Fields]	271
		((("pacemaker, artificial" [MeSH Terms] OR ("pacemaker" [All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "artificial pacemaker"[All Fields] OR "pacemaker"[All Fields]) AND leadless[All Fields]) AND micra[All Fields])	64
EMBASE 1950-2018	20181027	#1 pacemaker	70696
		#2 leadless	597
		#3 #1 and #2	485
		#4 #3 AND [humans]/lim AND [english]/lim	390
		#5 #4 AND ([systematic review] / lim OR [meta analysis] / lim)	4
		#6 #5 AND 'article'/it	145
台灣期刊論文索引系統	20181027	查詢值 pacemaker	202
		查詢值 micra	6
		查詢值 無導線心律調節器	0
		查詢值 脈克拉無導線節律系統	0
台灣碩博士論文知識 加值系統	20181027	檢索策略："pacemaker".ti,kw,ab(精準)	97
		檢索策略："micra".ti,kw,ab(精準)	2
		檢索策略："無導線心律調節器".ti,kw,ab(精準)	0
		檢索策略："脈克拉無導線節律系統".ti,kw,ab(精準)	0
華藝 線上圖書館	20181027	#1 查詢 (心律調節器)= 所有欄位 查詢表達式：[ALL]:心律調節器 地區：台灣、中國大陸(含港澳) 語言：繁體中文、簡體中文	18

		#2 查詢 (無导线起搏器)= 所有欄位 查詢表達式:[ALL]:無导线起搏器 地區:台灣、中國大陸(含港澳) 語言:繁體中文、簡體中文	12
萬方數據庫	20181027	#1 主題:(無导线起搏器)*Date:-2018	433

附錄四、電子資料庫文獻搜尋結果彙整表(按照發表年代先後順序排列)

作者/發表年代/ 利益衝突關係	研究目的	研究方法	研究結果	結論
系統性文獻回顧類研究				
(1) Tjong 等人 Jan. 2018 研究基金 [30]	本研究以傾向分數配對 (Propensity score matching) 方法，比較無導線心律調節器與經靜脈之單腔有導線心律調節器的表現。	將荷蘭三個有經驗置放無導線心律調節器的臨床中心病人與荷蘭全國性的心律調節器世代研究病人相配對(VVI-R)。主要療效指標為期中追蹤時，病人因為心律調節器相關併發症需要侵入性治療的比例。 納入之無導線心律調節器包括 Nanostim 與 Micra 兩種及其相關樞紐試驗 LEADLESS trial、Leadless IDE Trial、Leadless Observational Study、MICRA TPS study、Micra TPS Post - approval registry。傳統心律調節器組則以 FOLLOWPACE 研究結果為數據。advisory-related complication 指突發性電池故障。	共有 635 位病人符合配對條件(無導線心律調節器組 254 人、有導線心律調節器組 381 人)。經過配對後，共有 440 位病人配對成功(無導線心律調節器組 220 人、有導線心律調節器組 220 人)。 在 800 天的追蹤期間內，與心律調節器相關之併發症發生率以無導線組較低 (P=0.02)。 無導線組：0.9% (95%CI 0-2.2%) 有導線組：4.7% (95%CI 1.8-7.6%) 若評估指標也納入 advisory-related complication 時，則上述兩組具統計顯著差異之結果便不復存在(p=0.063)。 無導線組：10.9% (95%CI 4.8-16.5%) 有導線組： 4.7% (95%CI 1.8-7.6%)	在 800 天的追蹤期間內，併發症的發生率以無導線心律調節器組具統計顯著差異較低。惟這樣的結果會因為納入突發性電池故障之併發症，使得有導線組與無導線組的表現沒有差異。
(2) Yan 等人 Oct. 2018 未提供資訊 [32]	本研究將以系統性文獻回顧方法，評估有導線與無導線心律調節器之導線脫位(lead dislodgement)或位移	在 PubMed、Cochrane Library、Google Scholar database 等電子資料庫，搜尋 1990-2018 年間以英文發表、具全文、經同儕審閱、探討導線相關併發症之文獻，並進行品	共納入 18 篇探討有導線心律調節器之文獻以及三篇討論無導線心律調節器之文獻被納入分析，包含 17321 位接受單腔或雙腔心律調節器的病人與 2046 位接受無導線心律調節器病人。被納入文獻中	分析結果顯示，有導線心律調節器有較高之導線脫位比例，惟發生率各研究不同。無導線心律調

作者/發表年代/ 利益衝突關係	研究目的	研究方法	研究結果	結論
	(device dislodgement) 的發生率。	質評估。 P ：需置放傳統心律調節器之病人 I ：包含置放在心房/心室、主動/被動固定方式、MRI 相容/不相容導線 C ：無 Q ：導線脫位(定義為經 X 光造影肉眼可視/未見之導線位置改變，並造成節律器無法恰當地感應)	僅有一篇隨機分派試驗研究，其餘皆為隨機分派試驗之事後分析，或者觀察性研究(包括前瞻性與回溯性)。有七項試驗屬單中心之研究，其餘皆為多中心研究。每項研究對於導線脫位之定義不盡相同。 有導線心律調節器的導線脫位發生率在 1% 至 2.69% 間，平均值 1.63%，中位數 1.60%。 (1)與心室的導線脫位比例相比，心房導線脫位的比例較高(OR 3.56；95%CI 1.90-6.70；P=0.60；I ² =0%)，惟兩者差異未達統計顯著。 (2)與 MRI 不相容心律調節器相比，與 MRI 相容者的導線脫位比例較高(OR 2.79；95%CI 1.30-5.99；P=0.16；I ² =46%)，惟兩者差異未達統計顯著。 (3)Micra 節律器之位移比例在 0~1.1% 間，Nanostim 節律器之位移比例為 1.1%。	節器較少出現調節器位移的情況。
(3) Vamos 等人 March 2018 部分作者揭露 其與廠商之	本研究利用系統性文獻回顧彙整相關文獻，分析置放有導線或無導線心律調節器，導致心臟穿孔的發生率。	在 PubMed、Cochrane Library、Google Scholar database 等電子資料庫，搜尋 1990-2015 年間以英文發表、具全文、經同儕審閱、探討導線相關之心臟穿孔發生率之文獻，並進行品質評估。	共納入 28 篇探討有導線心律調節器之文獻以及兩篇討論無導線心律調節器之文獻被納入分析，包含 60744 位接受單腔或雙腔心律調節器的病人與 1251 位接受無導線心律調節器病人(526 位置放 Nanostim 節律器、725 位置放 Micra 節律	分析結果顯示，裝置有導線心律調節器出現心臟穿孔的發生率低，惟各項研究之結果不盡相同。裝置無導線心律調節

作者/發表年代/ 利益衝突關係	研究目的	研究方法	研究結果	結論
利益衝突關係 [31]		<p>P：需置放有導線心律調節器之病人</p> <p>I：有/無導線心律調節器</p> <p>C：無</p> <p>Q：心臟穿孔發生率(心臟穿孔的定義為手術期間之心包膜炎、沒有症狀之心包膜積水、因為導線造成之心包填塞(pericardial tamponade)。</p>	<p>器)。被納入文獻中僅有一篇隨機分派試驗研究，其餘皆為隨機分派試驗之事後分析，或者觀察性研究(包括前瞻性與回溯性)。有八項試驗屬多中心之研究，其餘皆為單一中心研究(其中亦包含兩篇全國性/廠商設置之登錄系統研究)。每項研究對於心臟穿孔的定義不盡相同。</p> <p>裝置有導線心律調節器導致心臟穿孔的發生率在 0~6.37% 間，平均值 0.82%，中位數為 0.40%。</p> <p>(1) 節律器置放在心房或心室導致心臟穿孔的比例相近(Peto OR 0.72；95%CI 0.28-1.87；P=0.50)。</p> <p>(2) 節律器是否與 MRI 不相容，導致心臟穿孔的比例亦無差異(Peto OR 5.93；95%CI 0.72-48.76；P=0.10)。</p> <p>(3) 裝置 Micra 或 Nanostim 節律器造成心臟穿孔的發生率皆為 1.52%。</p>	器出現心臟穿孔的發生率稍高，可能恰好反映出一項新醫療科技的學習曲線效應。
臨床試驗類研究				
(4) Ritter 等人 June 2015 廠商支持	有導線心律調節器之常見併發症多與導線和置放口袋(pocket)有關。本研究主要呈現 Micra 無導線心律調節	本研究為一前瞻性、多國多中心、單臂(single-arm)之臨床試驗，會納入至多 70 個中心的 720 位病人。所有納入之病人皆為符合需要置放心律調節器標準(Class I or II	本試驗自 2013 年 12 月 5 日開始，至 2014 年 8 月 11 日第 60 位病人第三個月的追蹤完成，此時，已有 140 完成 Micra 心律調節器置放。這 140 位病人源自 11 個國家的 23 個臨床試驗中心，由 37 位醫師	Micra 無導線心律調節器之早期試驗結果顯示，此項醫材可以被安全與有效地使用。也可以自本研

作者/發表年代/ 利益衝突關係	研究目的	研究方法	研究結果	結論
[28]	<p>器 (Micra transcatheter pacing system) 相關研究之早期結果。</p> <p>本研究結果為申請歐盟上市許可 (CE mark) 之用。</p> <p>(Micra TP study – 早期結果)</p>	<p>indication for VVI)。不良事件與心律調節器之評估在病人出院後 1、3、6、12 個月進行；病人的評估則每半年進行一次直到試驗結束。</p> <p>分析在第 60 位病人結束其術後三個月的追蹤開始；早期安全性指標為超過 85% 病人沒有出現未預期之嚴重不良事件，早期療效指標則為 pulse duration 為 0.24 msec 時，平均 pacing capture 顯著小於 2V。</p>	<p>完成置放手術，平均追蹤時間為 1.9±1.8 個月 (範圍 0-6.5 個月)。60% 的病人為男性、平均年齡 77.0±10.2 歲，需要置放節律器最常見的原因為房室傳導阻滯 (66%，93/140) 與具症狀之竇房結功能異常 (29%，40/140)。所有病人之心律調節器置放手術皆成功。</p> <p>(1) 在平均追蹤時間 1.9±1.8 個月內，<u>早期安全性指標</u> 達標，且沒有嚴重不良事件出現。出現 30 例之不良事件多導因於暫時性心律不整或股靜脈通路相關併發症。</p> <p>(2) <u>早期療效指標</u> 部分，60 位追蹤三個月的病人，其 mean pacing threshold 為 0.51±0.22V，沒有個案之數值大於 2V，所以達到療效指標之標準 (P<0.001)。</p>	<p>究結果確認 Micra 心律調節器之效益。長期效益評估會再持續進行。</p>
<p>(5) Reynolds 等人 Nov. 2015 廠商支持 [27]</p>	<p>本研究為 Micra TP study 研究的期中分析結果。</p> <p>(Micra TP study – 期中結果)</p>	<p>主要研究方法同上。差異之處在於</p> <p>(1) 數據分析始於術後追蹤六個月，病人數達 300 人時。</p> <p>(2) 安全性指標為未出現與 Micra 機器本身或術式相關之併發症，包含死亡、因機械或電力問題導致機器永久失去功能、住院、延長住院至少 48 小時、再置換節律器等。</p>	<p>本試驗自 2013 年 12 月 5 日開始至 2015 年 5 月，已納入來自北美、歐亞非、澳洲等 19 個國家、56 個臨床試驗中心的 744 位病人。最終有 725 位病人進行 Micra 心律調節器置放手術。60% 的病人為男性、平均年齡 75.9±10.9 歲 (範圍 19-94 歲)，置放節律器的原因主要為持續性心房心搏過速 (64%) 與竇房結功能異常 (17.5%)。這些病人中，99.2% 病人由 94 位醫師順利完成手術。六位手術失敗者的原因包括三位心臟穿孔、一位</p>	<p>與過往之臨床試驗數據相比，Micra 心律調節器的安全性及療效評估皆達到預先設定之標準。其安全性表現與有導線節律器表現相近，但是提供一個較低且穩定之節律閾</p>

作者/發表年代/ 利益衝突關係	研究目的	研究方法	研究結果	結論
		<p>(3)另增一項療效指標，即置放心律調節器六個月時，pacing capture thresholds 增加之數值少於等於 1.5V。</p> <p>(4)所有療效與安全性分析結果，皆與歷史性資料進行<u>對照比較</u>--- 安全性評估援引過往六項心律調節器 977 位病人的數據做比較基準，Micra 組病人的達標率需達 83%；療效評估部分則援引 Medtronic CareLink database 中 322 位病人的數據進行比較。Micra 組病人的達標率需達 80%。</p> <p>(5)本研究額外進行一項事後分析，即將本試驗六個月時病人的數據，與過往六項試驗之 2667 位病人的數據進行比較。</p>	<p>心包膜積水、一位靜脈解剖學異常、一位之節律器 pacing capture threshold 無法調整成病人滿意的數值。順利完成手術者之平均追蹤時間為四個月(範圍 0-14 個月)。</p> <p>以 Kaplan-Meier 法估算的結果顯示---</p> <p>(1) 主要 <u>安全性評估</u> 的達標率為 96.0%(95%CI 93.9-97.3；P<0.001)；725 位病人中共有 25 位病人發生 28 件併發症，沒有節律器位移出現。</p> <p>(2) 主要 <u>療效評估</u> 指標的達標率為 98.3%(95%CI 96.1-99.5)。雖然有 28 件併發症發生，但是與歷史數據比較，此一比例具統計顯著較低(hazard-ratio 0.49，95%CI 0.33-0.75，P=0.001)。</p> <p><u>事後分析</u>結果顯示，與歷史對照組相比，Micra 組有較低之併發症發生率(4% vs 7.4%，hazard ratio 0.49，95% CI 0.33-0.75，P=0.001)。</p>	<p>值 (pacing threshold)。</p>
<p>(6) Lloyd 等人 Nov. 2016 廠商支持 [34]</p>	<p>本研究之主要目的係針對 Micra TP study 中，部分願意接受運動心電圖測試的病人，分析 Micra 心律調節器由心率快慢調節起搏系統(rate adaptive pacing)的表現。</p>	<p>病人在術後三或六個月時，在醫師監護下進行運動心電圖測試。正常之感應率(sensor rate)相對於節律器設定之最大感應率，將以測試時，正常代謝當量 (metabolic equivalent)相對於最大代謝當量之值為標準。</p> <p>代謝當量與感應率之正常值將以每</p>	<p>共有 42 位病人在術後三或六個月時進行 69 次的運動心電圖測試。</p> <p>其中，20 位病人的 30 項測試完成超過四個階段(每個階段一分鐘)，工作量的感應率(斜率)為 0.86 (90%CI 0.77-0.96)；若針對個人表現進行評估，83.3%的病人具有正常感應率(斜率)，耐受範圍在 (0.46-1.08)之間。</p>	<p>試驗結果顯示，Micra 心律調節器的加速計式感應心律系統可以隨運動量大小正確調整起搏。</p>

作者/發表年代/ 利益衝突關係	研究目的	研究方法	研究結果	結論
	(Micra TP study)	個一分鐘運動心電圖之最末值為準 (each 1-minute treadmill stage)。 而每個工作量的感應率(以斜率表示)將與先前預定好之耐受範圍 (0.65-1.35)進行比較。		
(7) Piccini 等人 Jan. 2017 部分作者揭露 其與廠商之 利益衝突關係 [25]	本研究為 Micra TP study 研究的長期分析結果，主要目的係探討置放 Micra 心律調節器時，提升的節律閾值 (pacing threshold，在 0.4 msec 時)會在術後改善，且與有導線節律器之數值相當。 (Micra TP study – 長期結果)	主要研究方法同上。納入分析者為 711 位手術成功者。此外，為了與有導線節律器的節律閾值(在 0.4 msec 時)進行比較，將援引 Capture study 的 538 位病人數據為對照組。這些病人皆置放 EnPulse 雙腔心律調節器(DDD 或 DDD-R)。	在 711 位置放 Micra 節律器病人中，11.7% (83 人)的 implant threshold 大於 1V (0.24msec 時)，而 Capture 試驗的 538 位病人中，則有 9.3% (50 人)的 implant threshold 大於 50V (0.40msec 時)。 兩項試驗病人 implant threshold 大於 1V 者，後續數值下降皆明顯(P<0.001)；Micra 組病人置放時有高或非常高閾值者，術後一個月此值下降明顯(P<0.01)，至術後六個月時，分別下降 87% 和 85%；而 Capture 試驗病人，如果置放節律器時閾值大於 2V，則術後六個月時，僅有 18.2%病人此數值會降至 1V 以下，45.5%病人的閾值仍大於 2V。	根據試驗結果顯示，置放 Micra 心律調節器者，若置放時節律閾值在 1-2V 者，3/4 病人的數值會在術後六個月降至 1V 以下。據此，置放時節律閾值只要小於 2V，或許毋須調整 Micra 節律器位置。
(8) Duray 等人	本研究為 Micra TP study 研究的長期分析結果，主要目的係探討	主要研究方法同上。 本研究之對照組援引自過往六項試驗之 2667 位病人的數據。	共有 720 位(99.2%)病人成功完成手術，平均追蹤時間為 16.4±4.9 個月。 術後 12 個月時，病人未出現主要併發症	本研究結果顯示，Micra 心律調節器的長期表現仍延續先

作者/發表年代/ 利益衝突關係	研究目的	研究方法	研究結果	結論
May 2017 廠商支持 [24]	置放 Micra 心律調節器 12 個月時之安全性表現，以及 24 個月時，其電池電力的表現。 (Micra TP study – 長期結果)	安全性指標為與 Micra 心律調節器或術式相關之主要併發症，包含導致死亡、因機械或電力問題導致機器永久失去功能、住院、延長住院至少 48 小時、再置換節律器的事件。	的比例達 96%(95%CI 94.2%-97.2%；與對照組比較差異 $P<0.0001$)。術後 12 個月時，Micra 組病人出現併發症的風險較對照組少 48%(hazard ratio 0.52；95%CI 0.35-0.77； $P=0.001$)。 針對年齡、性別、共病等變相進行的次族群分析結果顯示，亦獲得與主要分析方向一致的結果。 至術後第二年時，Micra 心律調節器的電力比現良好，估計可使用 12.1 年。	前之短期結果。術後 12 個月時，病人未出現主要併發症的比例達 96%，出現併發症的風險較對照組少 48%，並減少 82%再置換率、減少 47%住院比例。
(9) Soejima 等人 May 2017 廠商支持 [21]	本研究之主要目的係評估 Micra TP study 試驗中，日本病人的安全性與療效表現。 (Micra TP study – 日本病人結果)	將試驗中，日本病人的數據與非日本病人的數據進行比較。	在試驗納入之 745 位病人中，共包含 38 位源自四個日本臨床試驗中心的病人。其中，有 36 位病人由 6 位醫師完成 Micra 心律調節器置放手術。 分析結果顯示，在病人基礎特徵(身高、體重與 BMI 值)、手術方式與病人接受度等面向，日本病人的表現與其他國家病人的表現不同。病人平均年齡 78.2 ± 10.0 (範圍 31-91)歲、66.7%為男性。 雖然出現五項與節律器或術式相關之併發症(暈厥、切口血腫、切口出血、心包	分析結果顯示，雖然在病人基礎特徵(身高、體重與 BMI 值)與手術方式(抗凝血方式與住院時間)等部分，日本病人的表現與其他國家病人的表現不同，但是，安全性與療效評估指標的比現則與主

作者/發表年代/ 利益衝突關係	研究目的	研究方法	研究結果	結論
			<p>膜積水、低血壓)，但是，並未包含在試驗定義之併發症範圍內。術後 12 個月時，日本病人未出現主要併發症的比例與其他病人表現相近(100% vs. 95.7%，P=0.211)。術後追蹤期間，節律器之節律閾值低且穩定。</p> <p>惟日本病人之滿意度偏低(74.3% vs. 91.8%；P=0.002)；平均住院時間也較短(5.1±1.8 vs. 2.0±2.7；P<0.001)。</p>	<p>要試驗結果方向一致。。</p>
<p>(10) Grubman 等人 March 2017 部分作者揭露 其與廠商之 利益衝突關係 [20]</p>	<p>本研究的主要目的係呈現置放 Micra 心律調節器後，病人需要調整機器的原因、頻率和調整成功的比例。 (Micra TP study & TPS CA study)</p>	<p>本研究分析的病人數據主要源自 Micra TP study 與 Micra TPS CA study 試驗。</p> <p>進行 Micra TPS CA study 試驗是為了在 USFDA 暫停審查時，美國病人仍舊可以使用 Micra 心律調節器。這些病人皆源自於進行 Micra TP study 的試驗中心。</p> <p>評估指標除了包含調整節律器的情況外，也會將調整 Micra 的比例與原本試驗中選定之有導線節律器進行機器調整之數據相互比較。</p> <p>調整節律器包含需要取出 Micra、復位、再置換或任何原因導致電力</p>	<p>共納入 989 位病人，包含 720 位 Micra TP study 的病人以及 269 位 Micra TPS CA study 的病人，平均追蹤時間為 12.6±7.6 個月(TP study 追蹤 16.4±4.9 個月，TPS CA study 追蹤 2.4±2.4 個月)。</p> <p>這些病人中，共有 10 位病人進行 11 次系統調整，(有四位為女性，平均年齡為 71.1±14.6 歲(43-92 歲))，代表著在 24 個月的追蹤期間，有 1.4%(95%CI 0.7%~2.6%)的節律器系統調整比例。與置放有導線節律器的病人數據相比(5.3%(117 位/2667 病人進行 123 次調整))，降低 75%的節律器調整比例(95%CI 53%~87%；P<0.001)。</p>	<p>經過 24 個月的追蹤期，989 位已置放之 Micra 心律調節器中，1.4%需要進行調整。此一數據與有導線節律器的數據相比，降低調整比例達 75%。需調整之 Micra 節律器案例中，64%之節律器滯留原處未取出，經皮下取出者係於術後 14 個月時進行。</p>

作者/發表年代/ 利益衝突關係	研究目的	研究方法	研究結果	結論
		<p>消失。</p> <p>對照組援引自過往六項試驗之 2667 位病人的數據，並經由傾向分數方法配對。</p>	<p>Micra 機器調整發生在術後第 5-430 天，原因包含節律閾值高、需要其他處置、節律器症候群、心內膜炎等。沒有因為節律器位移或感染導致之調整發生。11 例中有 7 例的節律器失效並置放於原處未取出、3 例經皮下取出、1 例在進行主動脈瓣手術時順便取出。</p>	
<p>(11) Roberts 等人 Sep. 2017 廠商支持 [22]</p>	<p>雖然 Micra TP study 顯示出 Micra 心律調節器與有導線心律調節器相比，有較低之主要併發症發生率與較高之手術成功率，而且沒有節律器位移或感染的問題出現，但是，仍有諸多疑慮待解，特別是臨床實務病人實際使用的狀況，其安全性表現是否一如臨床試驗結果。故而，本研究係呈現全球登錄系統中，首批病人的實際使用狀況。</p> <p>主要研究目的係評估</p>	<p>本研究為一前瞻性、非隨機分派、多國多中心之上市後登錄系統研究。所有置放 Micra 心律調節器之病人的數據皆可納入本研究中，病人與節律器的狀況在置放手術時、術後 30 天以及每年呈報一次的方式持續收集九年。</p> <p>主要研究目的係評估術後 30 天，與節律器或術式相關之主要併發症發生率，定義為導致死亡、因機械或電力問題導致機器永久失去功能、住院、延長住院至少 48 小時、調整節律器的事件。節律器電力的表現亦在置放時與出院前進行評估。</p>	<p>在 2015 年 7 月間，源自全球 20 個國家、96 個臨床試驗中心的 795 位病人已完成首次 Micra 心律調節器的置放手術。這些病人的資料在 2017 年元月 31 日被凍結，並且開始進行分析。</p> <p>共有 792 位病人經由 149 位醫師成功完成手術，86.6% 為先前未曾置放過 Micra 的病人。77.3% 的置放需要進行兩次或以下的嘗試。62.3% 為男性、平均年齡為 75.1±14.2 歲，13.1% 的病人先前已經置放過節律器，這些病人是被排除在 Micra TP 試驗之外者。已置放過的節律器包含有導線心律調節器(73 人)、ICD(13 人)、心外膜整率系統(11 人)、Micra(1 人)、植入式心內監測系統(6 人)。另外，有 166(20.9%) 位病人有出現超過一次之症狀使其無法置放有導線節律器。平均追蹤時間為 1.8±2.9 個月(0-14.9 個月)。</p> <p>術後 30 天時，共有 12 位病人出現 13 項主要併發症，發生率為 1.51%(95%CI</p>	<p>Micra 心律調節器之全球登錄系統之最初分析結果顯示，手術置放成功率高(99.6%)、術後 30 天之主要併發症發生率低(1.51%)。特別之處在於，病人出現心臟穿孔(5 例，無人死亡，3 例毋須處置)、節律器位移或感染症狀的比例低。</p>

作者/發表年代/ 利益衝突關係	研究目的	研究方法	研究結果	結論
	Micra 心律調節器之即時與長期安全性表現。 (Micra TPS post - approval registry)		0.78-2.62%)。經校正病人基礎值之差異，登錄系統中病人的併發症發生率較臨床試驗為低(odds ratio 0.58，95%CI 0.27-1.25；P=0.16)。節律閾值低且穩定。根據 54 人至少 180 天的追蹤資料，預估 Micra 節律器電池電力可使用 14.9 年。	
(12) Martinez-Sande 等人 Sep. 2016 部分作者揭露 其與廠商之 利益衝突關係 [33]	為了改善有導線心律調節器之併發症，無導線心律調節器應運而生。惟目前多數之數據皆源自臨床試驗。故而，本研究呈現西班牙之單一中心的 Micra 心律調節器實際置放結果。 (單一中心研究)	本研究為一前瞻性之觀察性研究，在 2015 年 6 月 17 日至 2016 年 5 月 10 日間，納入年齡≥65 歲、需要接受單腔室心律調節器之連續 30 位病人，給予 Micra 心律調節器置放手術。 主要研究目的係評估與節律器或術式相關之主要併發症發生率，定義為導致死亡、因機械或電力問題導致機器永久失去功能、住院、延長住院至少 48 小時、調整節律器的事件。除了出院前所進行之相關監測，在術後 1、3、6、12 個月，接針對節律器與起搏相關參數進行評估。	納入分析之 30 位病人的平均年齡為 79.4±6.4(66-89) 歲、66.7%(20 位) 為男性，平均追蹤時間為 5.3±3.3 個月，有四位病人追蹤時間超過一年。28/30 位病人在手術時之診斷為永久性心房顫動。 分析結果顯示，有五位(16.6%)病人在心律調節器置放手術後立即進行房室節燒灼術(AV node ablation)，兩位病人則在經導管主動脈瓣膜植入術(transcatheter aortic valve implantation,TAVI)後進行心律調節器置放手術。 76.6%(23 人)的手術是在沒有中斷抗凝血治療的情況下完成。除了出現一例中度心包膜積水(未出現心包填塞)外，沒有其他嚴重併發症發生。	本研究結果顯示，Micra 心律調節器有良好的即時與短/中期表現，可以避免有導線心律調節器的併發症。此外，整個術式可以安全地與抗凝血療法同時併行，讓病人可以同時完成房室節燒灼術。惟在普及通用前，仍需等待長期數據結果以支持。
(13) Da Costa 等人 Nov. 2016	針對無法置放傳統有導線心律調節器或者屬於使用禁忌症的病人	本研究為一前瞻性之世代研究。連續納入的病人皆符合有導線心律調節器使用禁忌症之病人，包含上腔	2015 年 5 月至 2016 年 7 月間連續納入 14 位病人數據進行分析。這些病人的平均年齡為 75±10 歲、50% 為男性。初次接	本研究結果顯示，Micra 無導線節律器對於無法使用上腔

作者/發表年代/ 利益衝突關係	研究目的	研究方法	研究結果	結論
<p>部分作者揭露其與廠商之利益衝突關係 [26]</p>	<p>人，評估其接受 Micra 心律調節器療法的可行性、安全性以及療效。 (單一中心研究)</p>	<p>靜脈血栓形成或狹窄、靜脈通路無法使用、腎衰竭且靜脈通路有限、重度雙側心律調節器感染的病人。主要評估指標為植入手術成功率，以及心律調節器的表現(包括節律閾值、電池電力和 R 波振幅)。次要評估指標為至少三個月未出現嚴重不良事件。其他與手術過程、機器本身、心血管相關之不良事件亦會同時評估。</p>	<p>受心律調節器植入的適應症為房室傳導阻滯(atrioventricular block；71% (10 / 14))、無法控制的心房顫動需要接受房室節燒灼術者(21.5% (3/14))與心搏過緩(7% (1/14))。接受 Micra 植入的原因包括「先前植入或調整心律調節器導致靜脈通路阻塞(28.6%)、全靜脈阻塞(total vena cava occlusion, 21.4%)、晚期腎病持續洗腎且出現局部節律器感染或長期置放透析導管者(57%)。21.5%的病人先前出現胸部組織感染。</p> <p>所有病人的 Micra 植入手術皆成功，且心律調節器之相關參數皆維持穩定。除了一位病人在術後一天出現心室顫動外，沒有與心律調節器相關的不良事件發生。</p>	<p>靜脈通路的病人，或者屬於使用有導線心律調節器禁忌症的病人，依舊呈現穩定的表現。因此，可以做為「心外膜(epicardial)植入節律器」療法的替代選項。</p>

附錄五、經濟評估文獻搜尋紀錄

(1) 搜尋記錄	(2) 搜尋篇數		
	Pubmed	EMBASE	Cochrane Library
#1: Search leadless pacemaker	209	379	13
#2: Search (((((cost-effectiveness) OR cost-utility) OR cost-benefit) OR cost-minimum) OR budget impact) OR economic	870,343	534,963	46,274
#3: Search #1 & #2	0	3	0