

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：心臟整流去顫器放寬健保給付適應症

學名：N/A

事由：

衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）基於中華民國心臟學會再次建議放寬健保給付適應症於已給付之特殊材料「心臟整流去顫器（ICD）」一案，再次委託財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心），彙整 ICD 廠商（以下簡稱建議者）之相關資料，以作為 ICD 放寬健保給付適應症一案參考。查驗中心針對建議者所提供的 38 篇文獻進行整理，以提供後續會議參考之用。

完成時間：民國 107 年 12 月 06 日

評估結論

1. 此次建議者所提的療效相關文獻無新事證，相關內容皆已於查驗中心先前的相關研究案與醫療科技評估報告補充資料呈現，而由於相關試驗及系統性文獻回顧已被各篇臨床指引採摘，因此將不另做評估，各篇文獻的重點摘要如內文表 1 整理。
2. 各臨床指引皆建議缺血或非缺血性心肌病變合併左心室射出分率(LVEF)低於 35%及 NYHA 功能分級 II 或 III 級的病人，可使用 ICD 作為初級預防，惟針對缺血性心肌病變之病人，臨床指引皆額外限制病人須發生心肌梗塞後至少 40 天(或 6 週)方可使用 ICD，另外 2017 年的 AHA 心室性心律不整臨床指引(文獻編號 15)更額外限制病人須至少在血流重建手術(revascularization)後 90 天方可使用 ICD。
3. 針對缺血性心肌病變合併左心室射出分率低於 30%及 NYHA 功能分級 I 級的病人，2017 年 AHA 心室性心律不整臨床指引(文獻編號 15)也已建議可用 ICD 作為初級預防，但同樣限制病人須至少發生心肌梗塞後 40 天以及執行血管重建手術後 90 天方可使用。
4. 在經濟評估部分，本報告共彙整廠商所提供的 13 篇 ICD 初級預防相關之經濟文獻及 1 份 ICD 廠商的本土經濟評估報告。
5. 其中，在 13 篇初級預防相關之經濟文獻方面，主要比較的策略為傳統藥品治療，資料來源為臨床隨機對照試驗研究。研究對象設定依各研究目標而有所不同，包括是否曾經發生過 MI、缺血性或非缺血性病人、具冠心病及 NSVT 的無症狀者等。在 LVEF 方面，範圍介於 $\leq 30\%$ 至 $\leq 40\%$ 之間（大部分為 $\leq 35\%$ ）；NYHA Functional Class II 或 III。成本效益分析以馬可夫模型為主，評估指標包括 LY、

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

YOLS 或 QALY¹等。結果顯示 LY 的 ICER 值介於 27,000 美元/LY 至 50,500 美元/LY 間、YOLS 介於 78,600 美元/LYOS 至 235,000 美元/YOLS 間、QALY 介於 17,500 美元/QALY 至 74,400 美元/QALY 間。ICER 閾值若以美國 50,000 美金/QALY 的標準來看，13 篇經濟文獻中有 6 篇研究超出此閾值。

6. ICD 廠商所提供的本土經濟評估研究，其主要採用先文獻研究的馬可夫模型架構，病人條件包括慢性心臟衰竭、NYHA Functional Class II 或 III；或先前有 MI 的病人、NYHA Functional Class I 至 III；所有病人的 LVEF≤35%。ICD 廠商提供之本土經濟評估結果顯示，ICD 組相較於傳統治療組，折現後的 ICER 值為 708,711 台幣/QALY 及 512,937 台幣/LY，敏感度分析結果 ICER 值皆小於 3 倍台灣人均 GDP 成本效益閾值（210 萬台幣）。建議者認為植入 ICD 於缺血性或非缺血性猝死的初級預防是具成本效益的策略。
7. 在 14 篇相關經濟文獻或報告整體評估後，本報告認為成本效益分析的結果會因分析情境及閾值設定，而有不同的結論，是否具成本效益仍有待進一步考量；且仍須注意的是，研究族群定義上尚其他的條件（如先前有 MI 的病人），非單純缺血性或非缺血性病人的設定，此也與學會本次建議放寬健保給付適應症的病人條件上不完全相同。

¹ 獲得的生命年 (Life-year, LY)、拯救的生命年 (Years-of-life saved, YOLS)、經健康生活品質校正生命年 (Quality-adjust life year, QALY)

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

關於心臟整流去顫器用於猝死之初段預防相關臨床試驗文獻、統合分析文獻回顧及財務影響，查驗中心已於2015年執行國內「心臟脈衝產生器之成本效益評估」之研究計畫、2016年執行「心臟整流去顫器(ICD)、心房同步雙心室節律器(CRT-P)及去顫器結合心房同步雙心室節律器(CRT-D)」及2018年執行「心臟整流去顫器放寬健保給付適應症」之醫療科技評估，並將成果報告提交健保署參考。

中華民國心臟學會(以下簡稱學會)於2018年5月函文健保署，針對現行心臟整流去顫器(Implantable cardioverter defibrillator, ICD)之給付規定(B103-1)，建議進行部分條文修正，相關建議修訂給付條件對照表詳見附錄一；學會2016年及2018年建議修訂之內容摘要詳見附錄二。

查驗中心於2018年10月再度接獲健保署委託，針對ICD廠商(以下簡稱建議者)提供的文獻進行回顧，本報告將彙整建議者38篇文獻資料，以作為健保署針對學會建議ICD放寬健保給付適應症一案之整體考量。

二、療效評估

(一) 療效文獻彙整

建議者所提供的38篇文獻中(各篇文獻編號請參照參考資料)，其中有8篇文獻實為建議者健保給付擴增申請案由之引用文獻，包括2篇(2007年與2018年)美國心臟學會(American Heart Association, AHA)的心臟病與中風統計報告(文獻編號1、3)；1篇亞太心律學會(Asia Pacific Heart Rhythm Society, AHRs)2017年發表的白皮書(文獻編號4)；1篇英國國家健康與照顧卓越研究院(The National Institute for Health and Care Excellence, NICE)2014年發表的醫療科技評估報告(文獻編號2)；2篇ICD用於心室纖維顫動(ventricular fibrillation, VF)或心室心搏過速(ventricular tachycardia, VT)復甦(resuscitate)後作為次級預防(secondary prevention)的隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)(文獻編號5、6)；1篇ICD用於因持續性心室性心律不整(ventricular arrhythmia, VA)造成心搏停止(cardiac arrest)後作為次級預防的隨機對照試驗(文獻編號7)；1篇2010年發表的系統性文獻回顧(systematic review, SR)暨統合分析(meta-analysis, MA)研究(文獻編號8)。在臨床診療指引章節中，建議者引用了包括AHA與歐洲心臟病學會(European Society of Cardiology, ESC)共7篇臨床指引(文獻編號9-15)。在相對療效部分，建議者引用了共8篇ICD用於初級預防(primary prevention)之隨機對照試驗(文獻編號16-23)以及1篇美國衛生保健研究和質量監督局(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)2013年發表之醫療科技評估報告(文獻編號24)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

因本案之主要事由為評估 ICD 用於初級預防之健保給付規定修訂，因此在排除用於次級預防之 3 項 RCT (文獻編號 5-7) 以及 3 篇統計報告(文獻編號 1、3、4) 後，將各篇文獻中 ICD 用於初級預防之使用條件重點彙整於表 1。

(二) 療效結論

此次建議者所附之參考文獻中，包括各國醫療科技評估報告與臨床指引已呈現於 2015 年查驗中心執行計畫之「心臟脈衝產生器之成本效益評估」報告以及 2016 年和 2018 年的醫療科技評估報告補充資料中，而相關試驗文獻和系統性文獻回顧研究也皆有被各臨床指引納入評估，因此本告僅就各臨床指引中關於 ICD 用於初級預防的使用條件進行總結。

整體而言，各臨床指引皆建議缺血或非缺血性心肌病變合併左心室射出分率 (LVEF) 低於 35% 及 NYHA 功能分級 II 或 III 級的病人，可使用 ICD 作為初級預防，惟針對缺血性心肌病變之病人，臨床指引皆額外限制病人須發生心肌梗塞後至少 40 天(或 6 週) 方可使用 ICD，另外 2017 年的 AHA 心室性心律不整臨床指引(文獻編號 15) 更額外限定病人須至少在血流重建手術(revascularization) 後 90 天方可使用 ICD。而針對缺血性心肌病變合併左心室射出分率低於 30% 及 NYHA 功能分級 I 級的病人，2017 年 AHA 心室性心律不整臨床指引(文獻編號 15) 也已建議可用 ICD 作為初級預防，但同樣限制病人須至少發生心肌梗塞後 40 天以及執行血管重建手術後 90 天方可使用。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表 1、療效文獻摘要整理

臨床指引					
文獻	年代	指引名稱	初級預防使用建議 ¹	建議強度與證據等級	備註
9	2006	ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. ²	ICD therapy is recommended for primary prevention to reduce total mortality by a reduction in SCD in patients with: <ul style="list-style-type: none"> • LV dysfunction due to prior MI who are at least 40 d post-MI, • have an LVEF less than or equal to 30% to 40%, • are NYHA functional class II or III, • are receiving chronic optimal medical therapy, • and who have reasonable expectation of survival with a good functional status for more than 1 y. 	Class I, Level A	<ul style="list-style-type: none"> • 此份指引已摘錄於 104 年特材研究案報告。 • 此份指引已於 2017 年更新(文獻編號 15)。
			Implantation of an ICD is reasonable in patients with: <ul style="list-style-type: none"> • LV dysfunction due to prior MI who are at least 40 d post-MI, • have an LVEF of less than or equal to 30% to 35%, • are NYHA functional class I on chronic optimal medical therapy, • and who have reasonable expectation of survival with a good functional status for more than 1 y. 	Class IIa, Level B	

¹ 因各篇臨床指引之相關內容已於 104 年特材研究案報告摘錄，並分別於 105 年和 107 年補充報告予以更新，因此本報告之臨床指引相關建議將直接以原文進行彙整以供參考。

² 此份指引針對 ICD 用於「因心肌梗塞造成左心室收縮功能異常」、「擴張型心肌病變(非缺血性)」和「心臟衰竭」之初級預防分開建議，但由於使用條件及時機主要依照其屬於左心室收縮異常或擴張型心肌病變進行建議，因此本報告將僅針對此兩種使用條件進行歸納。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

			<p>ICD therapy is recommended for primary prevention to reduce total mortality by a reduction in SCD in patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>nonischemic heart disease</u> who have an <u>LVEF less than or equal to 30% to 35%</u>, • who are <u>NYHA functional class II</u> or <u>III</u>, • who are receiving chronic optimal medical therapy • and who have reasonable expectation of survival with a good functional status for more than 1 y. 	Class I, Level B	
10	2008	ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities.	ICD therapy is indicated in patients with <u>LVEF less than or equal to 35%</u> due to prior MI who are at least <u>40 days post-MI</u> and are in <u>NYHA functional Class II</u> or <u>III</u> .	Class I, Level A	• 此份指引已於 2012 年更新(文獻編號 11)。
			ICD therapy is indicated in patients with <u>nonischemic DCM</u> who have an <u>LVEF less than or equal to 35%</u> and who are in <u>NYHA functional Class II</u> or <u>III</u> .	Class I, Level B	
			ICD therapy is indicated in patients with <u>LV dysfunction</u> due to prior MI who are at least <u>40 days post-MI</u> , have an <u>LVEF less than or equal to 30%</u> , and are in <u>NYHA functional Class I</u> .	Class I, Level A	
			ICD therapy may be considered in patients with nonischemic heart disease who have an LVEF of less than or equal to 35% and who are in NYHA functional Class I.	Class IIb, Level C	
			ICD therapy is not indicated for patients who do not have a reasonable expectation of survival with an acceptable functional status for at least 1 year, even if they meet ICD implantation criteria specified in the Class I, IIa, and IIb recommendations.	Class III, Level C	

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

11	2012	2012 ACCF / AHA / HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF / AHA / HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities.	ICD therapy is indicated in patients with <u>LVEF less than or equal to 35%</u> due to prior MI who are at least <u>40 days post-MI</u> and are in <u>NYHA functional Class II</u> or <u>III</u> .	Class I, Level A	<ul style="list-style-type: none"> 此份指引已摘錄於104年特材研究案報告。 此份指引取代2008年的指引(文獻編號10)，但關於ICD初級預防使用條件之建議並未有更新。
			ICD therapy is indicated in patients with <u>nonischemic DCM</u> who have an <u>LVEF less than or equal to 35%</u> and who are in <u>NYHA functional Class II</u> or <u>III</u> .	Class I, Level B	
			ICD therapy is indicated in patients with <u>LV dysfunction</u> due to prior MI who are at least <u>40 days post-MI</u> , have an <u>LVEF less than or equal to 30%</u> , and are in <u>NYHA functional Class I</u> .	Class I, Level A	
			ICD therapy may be considered in patients with nonischemic heart disease who have an LVEF of less than or equal to 35% and who are in NYHA functional Class I.	Class IIb, Level C	
			ICD therapy is not indicated for patients who do not have a reasonable expectation of survival with an acceptable functional status for at least 1 year, even if they meet ICD implantation criteria specified in the Class I, IIa, and IIb recommendations.	Class III, Level C	
12	2013	2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure.	Stage B heart failure ³ : An ICD is reasonable in patients with asymptomatic ischemic cardiomyopathy who are at least 40 d post-MI, have an LVEF ≤ 30%, and on GDMT.	Class IIa, Level B	<ul style="list-style-type: none"> 此份指引已摘錄於104年特材研究案報告。
			Stage C heart failure ⁴ with HFrEF: ICD therapy is <u>recommended</u> for primary prevention of SCD to	Class I, Level A	

³ Stage B heart failure: Structural heart disease but without signs or symptoms of heart failure (NYHA class I).

⁴ Stage C heart failure: Structural heart disease with prior or current symptoms of heart failure (NYHA class I-IV).

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

			<p>reduce total mortality in selected patients with <u>nonischemic DCM</u> or <u>ischemic heart disease</u> at least <u>40 days post-MI</u> with <u>LVEF of 35% or less</u> and <u>NYHA class II or III</u> symptoms on chronic GDMT, who have reasonable expectation of meaningful survival for more than 1 year.</p>		
			<p>Stage C heart failure with HFrEF: ICD therapy is <u>recommended</u> for primary prevention of SCD to reduce total mortality in selected patients at least <u>40 days post-MI</u> with <u>LVEF of 30% or less</u>, and <u>NYHA class I</u> symptoms while receiving GDMT, who have reasonable expectation of meaningful survival for more than 1 year.</p>	Class I, Level B	
13	2015	2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.	<p>ICD therapy is <u>recommended</u> to reduce SCD in patients with symptomatic HF (<u>NYHA class II-III</u>) and <u>LVEF <35%</u> after ≥3 months of optimal medical therapy who are expected to survive for at least 1 year with good functional status:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ischaemic aetiology</u> (at least <u>6 weeks after myocardial infarction</u>) • <u>Non-ischaemic aetiology</u> 	Class I, Level A Class I, Level B	<ul style="list-style-type: none"> • 此份指引已摘錄於105年醫療科技評估補充報告中。
14	2016	2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.	<p>ICD is <u>recommended</u> in patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • With <u>asymptomatic</u> LV systolic dysfunction (<u>LVEF ≤ 30%</u>) of <u>ischaemic</u> origin, who are at least <u>40 days after acute myocardial infarction</u>, • With <u>asymptomatic non-ischaemic dilated cardiomyopathy</u> (<u>LVEF ≤ 30%</u>), who receive OMT 	Class I, Level B	<ul style="list-style-type: none"> • 此份指引已摘錄於107年醫療科技評估補充報告中。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

			therapy.		
			An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA Class II-III), and an LVEF ≤35% despite ≥3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than one year with good functional status, and they have:		
			<ul style="list-style-type: none"> • IHD (unless they have had an MI in the prior 40 days) • DCM 	Class I, Level A	
				Class I, Level B	
15	2017	2017 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death.	<p>Primary prevention of SCD in patients with IHD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients with LVEF of 35% or less that is due to ischemic heart disease who are at least 40 days' post-MI and at least 90 days postrevascularization, and with NYHA class II or III HF despite GDMT, an ICD is recommended if meaningful survival of greater than 1 year is expected. • In patients with LVEF of 30% or less that is due to ischemic heart disease who are at least 40 days' post-MI and at least 90 days postrevascularization, and with NYHA class I HF despite GDMT, an ICD is recommended if meaningful survival of greater than 1 year is expected. <p>Primary prevention of SCD in patients with NICM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients with NICM, HF with NYHA class II-III symptoms and an LVEF of 35% or less, despite GDMT, an 	Class I, Level A	<ul style="list-style-type: none"> • 此份指引已摘錄於 107 年醫療科技評估補充報告中。 • 此份指引取代 2006 年的指引(文獻編號 9)。
				Class I, Level A	
				Class I, Level A	

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

			<p>ICD is recommended if meaningful survival of greater than 1 year is expected.</p> <ul style="list-style-type: none"> In patients with NICM, HF with NYHA class I symptoms and an LVEF of 35% or less, despite GDMT, an ICD may be considered if meaningful survival of greater than 1 year is expected 		
				Class IIb, Level B-R	

ICD: implantable cardioverter defibrillator 心臟整流去顫器；SCD: sudden cardiac death 心因性猝死；LV: left ventricular 左心室；MI: myocardial infarction 心肌梗塞；LVEF: left ventricular ejection fraction 左心室射出分率；NYHA: New York Heart Association 紐約心臟協會；d: day；y: year；DCM: dilated cardiomyopathy 擴張型心肌病變；HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction 收縮功能不全心臟衰竭；GDMT: guideline-directed management and therapy 指引導向的處置和治療；HF: heart failure 心臟衰竭；OMT: optimal medical therapy 最佳藥物治療；IHD: ischaemic heart disease 缺血性心臟病；NICM: nonischemic cardiomyopathy 非缺血性心肌病變

國際主要醫療科技評估組織評估報告

文獻	年代	組織	建議內容	備註
2	2014	NICE	<p>建議 ICD 用於：</p> <ol style="list-style-type: none"> 先前曾有嚴重心室性心律不整(VA)的病人(無其他可治療因素)： <ol style="list-style-type: none"> 從心室心搏過速(VT)或心室纖維顫動(VF)造成的心搏停止中存活者， 或因自發性持續性心室心搏過速造成昏厥或具顯著的血液動力學異常(haemodynamic compromise)， 或持續性心室心搏過速，無昏厥或心搏停止，左心室射出分率(LVEF) ≤ 35%，NYHA 心臟衰竭功能分級不大於 class III。 因家族性心臟疾病而心因性猝死風險高的病人，例如長 QT 波症候群(long QT syndrome)、肥厚性心肌症(hypertrophic cardiomyopathy)、布魯格達氏症候群(Brugada syndrome)或心律失常性右心室心肌病變(arrhythmogenic right ventricular dysplasia)。 曾接受遺傳性心臟病的手術。 	<ul style="list-style-type: none"> 此份醫療科技評估報告已摘錄於 104 年特材研究案報告。 此份醫療科技評估報告取代 NICE 2006 年(TA95)和 2007 年(TA120)的醫療科技評估報告。
24	2013	AHRQ	<ul style="list-style-type: none"> 此份醫療科技評估報告主要為療效評估報告，相關實證結果請參考 104 年特材研究案報告。 	<ul style="list-style-type: none"> 已摘錄於 104 年特材研究案

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

		<ul style="list-style-type: none"> • 此份研究報告裡有摘錄美國聯邦醫療保險和醫療補助服務中心(Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS) 2005 年的國家給付標準⁵，但因此給付標準已非最新⁶，因此以下摘錄 2017 年國家給付標準的部分條件供參考： <p>Covered indication:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 略 2. Patients with a prior MI and a measured of LVEF ≤ 0.30. Patients must not have: <ul style="list-style-type: none"> • New York Heart Association (NYHA) classification IV; • Had a coronary artery bypass graft (CABG), or percutaneous coronary intervention (PCI) with angioplasty and/or stenting, within the past 3 months; or • Had a MI within the past 40 days; or • Clinical symptoms and findings that would make them a candidate for coronary revascularization 3. Patients who have severe ischemic and/or non-ischemic dilated cardiomyopathy but no prior personal history, NYHA Class II or III heart failure, left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤ 35%, been on optimal medical therapy for at least 3 months. Additionally, patients who have severe ischemic and/or non-ischemic dilated cardiomyopathy but no prior personal history must not have: <ul style="list-style-type: none"> • Had a coronary artery bypass graft (CABG), or percutaneous coronary intervention (PCI) with angioplasty and/or stenting, within the past 3 months; or • Had a MI within the past 40 days; or • Clinical symptoms and findings that would make them a candidate for coronary revascularization. 4. 略 5. 略 	<p>報告。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2017 年 CMS 的 ICD 給付標準非此份醫療科技評估報告內容，本報告僅就與本案相關之使用條件以原文摘錄。
--	--	---	---

⁵ Decision Memo for Implantable Defibrillators (CAG-00157R3)。

⁶ 目前較新的給付標準為 2017 年的 Proposed Decision Memo for Implantable Cardioverter Defibrillators (CAG-00157R4)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

隨機對照試驗						
文獻	年代	試驗名稱	介入策略	受試者納入條件	試驗結果	備註
Ischemic Cardiomyopathy 缺血性心肌病變						
16	1996	MADIT	<ul style="list-style-type: none"> • ICD vs. 常規藥品治療 (例如 amiodarone、beta-blocker) • 追蹤時間：27 個月 	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA class I-III • LVEF ≤ 35% • > 3 週 post-MI • > 2 個月 post-CABG • > 3 個月 post-PTCA 	ICD 組有較低的 ACM (HR: 0.46; 95% CI: 0.26 to 0.82; p=0.009)。	• 此試驗已被文獻編號 9、10、11、12、14、15 之臨床指引納入。
17	1997	CABG	<ul style="list-style-type: none"> • ICD vs. OMT (藥品 + revascularization 血流重建) • 平均追蹤時間：32 ± 16 個月 	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA class I-III • LVEF ≤ 36%⁷ • 預定接受 CABG 手術 	兩組 ACM 無統計顯著差異 (HR: 1.07; 95% CI: 0.81 to 1.42; p=0.64)。	• 此試驗已被文獻編號 9、10、11、15 之臨床指引納入。
18	1999	MUSTT	<ul style="list-style-type: none"> • ICD (electro-physiologically guided antiarrhythmic therapy) vs. 無抗心律不整治療 (no antiarrhythmic therapy) • 受試者皆可使用 ACEI、beta-blocker • 追蹤中位時間：39 個月 	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA class I-III • LVEF ≤ 40% • ≥ 4 天 post-MI 或血流重建手術 	使用 ICD 相較於無使用 ICD 有較低的 SCD 發生率 (RR: 0.24; 95% CI: 0.13 to 0.45; p<0.001)。	• 此試驗已被文獻編號 9、10、11、12、15 之臨床指引納入。
19	2002	MADIT II	<ul style="list-style-type: none"> • ICD vs. 常規藥品治療 • 試驗組與對照組皆可使用 ACEI、beta-blocker、降血脂藥。 • 平均追蹤時間：20 個月 	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA class I-III • LVEF ≤ 30% • > 1 個月 post-MI • 血流重建後 > 3 個月 	ICD 組有較低的 ACM (HR: 0.69; 95% CI: 0.51 to 0.93; p=0.016)。	• 此試驗已被文獻編號 9、10、11、12、13、14、15 之臨床指引納入。
22	2004	DINAMIT	<ul style="list-style-type: none"> • ICD vs. 常規藥品治療 	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA class I-III 	兩組 ACM 無統計顯著差異	• 此試驗已被文獻編號

⁷ 在其他文獻回顧中皆寫 35%，但本報告以原文獻所寫數據為主。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

			<ul style="list-style-type: none"> • 兩治療組別皆可服用 ACEI、beta-blocker、aspirin 和降血脂藥。 • 平均追蹤時間：30 ± 13 個月 	<ul style="list-style-type: none"> • LVEF ≤ 35% • 先前 6~40 天內有 MI 	(HR: 1.08; 95% CI: 0.76 to 1.55; p=0.66)。	9、10、11、12、13、14、15 之臨床指引納入。
23	2009	IRIS	<ul style="list-style-type: none"> • ICD vs. 常規藥品治療 • 平均追蹤時間：37 個月 	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA class I-III • 過去 5~31 天有 MI • LVEF ≤ 40% 	兩組 ACM 無統計顯著差異 (HR: 1.04; 95% CI: 0.81 to 1.35; p=0.78)。	• 此試驗已被文獻編號 13、14、15 之臨床指引納入。
Non-ischemic Cardiomyopathy 非缺血性心肌病變						
20	2004	DEFINITE	<ul style="list-style-type: none"> • ICD + 常規藥品治療 vs. 常規藥品治療 (ACEI、beta-blocker) • 平均追蹤時間：29 ± 14.4 個月 	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA class I-III • 因 NICM 導致 LVEF ≤ 36%⁸ 	兩組 ACM 無統計顯著差異 (HR: 0.65; 95% CI: 0.40 to 1.06; p=0.08)。	• 此試驗已被文獻編號 9、10、11、13、14、15 之臨床指引納入。
Ischemic Cardiomyopathy & Non-ischemic Cardiomyopathy 缺血性心肌病變與非缺血性心肌病變						
21	2005	SCD-HeFT	<ul style="list-style-type: none"> • ICD vs. amiodarone vs. placebo • 各組皆有接受常規藥品治療 • 追蹤中位時間：45.5 個月 	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA class II-III • 鬱血性心衰竭(CHF) • LVEF ≤ 35% 	ICD 組相較於安慰劑組能降低 ACM (HR: 0.77; 95% CI: 0.62 to 0.96; p=0.007)。	• 此試驗已被文獻編號 9、10、11、12、13、14、15 之臨床指引納入。
CABG: coronary artery bypass grafting 冠狀動脈繞道手術; PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty 經皮冠狀動脈血管成形術; ACM: all cause mortality 總(整體)死亡率; OMT: optimal medical therapy 最佳藥物治療; ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor 血管收縮素轉化酶抑制劑; SCD: sudden cardiac death 心因性猝死; NICM: Non-ischemic Cardiomyopathy 非缺血性心肌病變; CHF: congestive heart failure 鬱血性心衰竭						
系統性文獻回顧暨統合分析研究						
文獻	年代	納入試驗		研究結果		備註
8	2010	MADIT, 1996[16]、CABG, 1997[17]、CAT, 2002、MADIT		以 ICD 作為初級預防可顯著降低總死亡率(RR: 0.73; 95% CI:		• 此研究已被文獻編號 14 之

⁸ 同附註 7。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	II, 2012[19]、AMIOVIRT, 2003、DEFINITE, 2004[20]、DINAMIT, 2004[22]、SCD-HeFT, 2005[21] ⁹ 。	0.64-0.82; $p < 0.0001$; $I^2 = 0$) 。	臨床指引納入。
--	--	---	---------

⁹ CAT 和 AMIOVIRT 試驗的病人納入條件可參考附錄三。

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) 經濟文獻彙整

建議者所提供與經濟相關的文獻中，13篇為成本效益模型研究（文獻編號 25-37）、1份為建議者所提供之本土經濟評估（文獻編號 38）。另外，亞太心律學會 2017 年白皮書中各國 ICD 特材相關統計，已於 2018 年醫療科技評估報告中採用（文獻編號 4）。

本報告針對建議者之經濟文獻彙整如下（經濟文獻摘要整理參見表 2）：

在 13 篇有關 ICD 使用於初級預防（Primary prevention）的成本效益研究中，11 篇的比較策略為傳統藥品治療（文獻編號 25-27、29-30、32-37），其中的 4 篇為與 amiodarone（胺碘酮）藥物治療比較（文獻編號 25-27、37）、2 篇有進行與無治療組比較（文獻編號 26、37）。另外，1 篇是以微小 T 波變異（Microvolt T-wave alternans, MTWA）檢測進行病人危險分類的研究（文獻編號 28）、1 篇是 ICD 植入在初級預防與次級預防（Secondary prevention）應用時機的比較（文獻編號 31）。資料來源中有 7 篇採用隨機對照試驗（Randomized controlled trial, RCT）研究的結果，其中 1 篇分析 8 個 RCT 研究（文獻編號 27）、1 篇綜合 6 個 RCT 研究（文獻編號 29）、3 篇採用 MADIT-II 試驗（文獻編號 28、35、36）、1 篇採用 MADIT 試驗（文獻編號 34）及 1 篇採用 SCD-HeFT 試驗（文獻編號 37）的結果。

研究對象依各研究設定而有所不同，包括是否曾經有過心肌梗塞（Myocardial infarction, MI）、缺血性或非缺血性心肌病（Ischemic or non-ischemic cardiomyopathy）、具冠心病（Coronary disease）及非持續性室性心室顫動（Non-sustained ventricular tachycardia, NSVT）的無症狀者等。另外，大部分研究都有相關條件的設定，如左心室射出分率（Left ventricular ejection fraction, LVEF）及美國紐約心臟協會心臟衰竭分級（New York heart association functional class, NYHA）條件。在 LVEF 方面，設定範圍介於 $\leq 30\%$ 至 $\leq 40\%$ 之間，大部分為 $\leq 35\%$ ；NYHA Functional 大部分為 Class II 或 Class III；若是採用臨床試驗結果的研究，則研究對象為符合試驗條件的病人。經濟文獻中共提及 10 篇臨床隨機對照試驗研究，包括 AMIOVIRT、CABG、CAT、COMPANION、DEFINITE、DINAMIT、MADIT、MADIT-II、MUSTT 及 SCD-HeFT，相關試驗病人條件摘要參見附錄三。

研究觀點大都採用社會觀點，1 篇未說明；評估期間依各試驗設定有所不同，大部分為終身。評估採用馬可夫模型（Markov model）為主，評估指標主要為獲得的生命年（Life-year, LY）、拯救的生命年（Years-of-life saved, YOLS）、經健康生活品質校正生命年（Quality-adjust life year, QALY）等；結果以遞增成本效果比值（Incremental cost-effectiveness, ICER）或邊際成本效益（Marginal cost-effectiveness）呈現。結果顯示初級預防上的 ICD 植入策略，每獲得一個 LY 的 ICER 值介於 27,000 美元/LY 至 50,500 美元/LY 間、每增加一個 YOLS 的 ICER 值介於 78,600 美元/YOLS 至 235,000 美元/YOLS 間（文獻編號 35）、每增加一個 QALY 的 ICER 值介於 17,500

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

美元/QALY 至 74,400 美元/QALY 間。ICER 值因各研究設計及國家情境的不同，而有較大的變異，ICER 閾值 (Threshold) 若以美國 50,000 美金/QALY 的標準來看，13 篇經濟文獻中有 6 篇研究超出此閾值、而分析 8 個 RCT 研究 (文獻編號 27) 的經濟評估，則有 2 個 RCT 超過此閾值 (MUSTT 及 DINAMIT 研究)。

經濟分析結果會因評估觀點及模擬情境的不同，導致 ICER 呈現較大的差異，例如在不同射出分率族群 ($\leq 30\%$ 、31-40% 或 $> 40\%$) 的假設、模擬植入後 3 年或至 15 年的評估期間、設定不同風險比成長曲線情境 (Hazard ratios, HR)、或植入 ICD 所降低的死亡率設定 (20%-80%) 等；ICER 值最高可達 367,200 美元/LY、114,000 美元/LYOS 或 557,900 美元/QALY。敏感度分析發現幾個主要的影響結果的因子包括有 ICD 效力、替換時機、效用值 (Utility)、病人植入時的年齡、特材價格及電池替換頻率等。

接續，於建議者所提供的本土經濟評估研究，其主要採用文獻編號 29 的馬可夫模型架構，研究資料主要來自國外 6 個 RCT 研究。對象為符合 ACC/AHA/ESC 建議等級 Class I 或 IIa 者，條件包括有慢性心臟衰竭、NYHA Functional Class II 或 III；或先前有 MI 的病人、NYHA Functional Class I 至 III；所有病人的 LVEF $\leq 35\%$ 。比較策略為傳統藥物治療，研究觀點採用台灣健康照護者觀點，主要評估結果為 QALY 及 ICER。花費及效果之折現率採 1.375%。參數中死亡機率來自國外臨床試驗的統合分析結果 (Meta-analysis)、副作用的類型及機率來自臨床試驗或其他文獻、ICD 替換率來自廠商本身產品報告、ICD 特材費用則採用國內健保給付規定 (National health insurance administration, NHIA)。

建議者的本土經濟研究結果顯示，ICD 組相較於傳統治療組，折現後的 ICER 值為 708,711 台幣/QALY (約 21,261 美元/QALY；1 台幣 = 0.03 美元) 及 512,937 台幣/LY (約 15,388 美元/LY)。敏感度分析結果顯示，若以 3 倍台灣人均 GDP 當作成本效益閾值 (210 萬台幣、約 63,000 美元)，ICD 組具成本效益的機率為 98.8%。ICER 值折現後之 95% 信賴區間為 535,206 台幣/QALY (約 16,056 美元/QALY) 至 1,581,578 台幣/QALY (約 47,447 美元/QALY) 之間。若 ICER 閾值以 WHO 所建議 3 倍台灣人均 GDP 的標準，建議者認為植入 ICD 於缺血性或非缺血性猝死的初級預防是具成本效益的策略。須注意的是，建議者的本土經濟評估，於研究族群定義上尚有其他的條件 (如先前有 MI 的病人)，非單純缺血性或非缺血性病人的設定，也與學會本次建議放寬健保給付適應症不完全相同。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表2、經濟文獻摘要整理

文獻	年代	介入策略與資料	研究對象與觀點	評估方法	研究結果
25	1997	3 種策略：ICD 治療組、amiodarone 治療組（胺碘酮）、或先 amiodarone 後 ICD 組。	對象為 amiodarone 治療期間出現心律不整的病人。高度危險群定義為曾經發生過心臟驟停者；中度危險群定義為在心室心律不整（Ventricular arrhythmia）及非心律失常死亡（Nonarrhythmic cardiac death）的機率較高度危險群低 50% 者。研究採用社會觀點。	使用馬可夫模型，評估期間為終身。評估結果包括獲得的生命年（Life-year gained, LYG）、經健康生活品質校正生命年（Quality-adjust life year, QALY）、花費及邊際成本效益（Marginal cost-effectiveness）。	如果使用 ICD 可以降低 20% 的死亡率，則高度危險群接受 ICD 組可多獲得 4.18 個 QALY、終生花費為 88,400 美元。相較於 amiodarone 治療組的邊際成本效益為 74,400 美元/QALY。若使用 ICD 可以降低 40% 的死亡率，ICD 組相較於 amiodarone 治療組的邊際成本效益為 37,300 美元/QALY。
26	2001	3 種策略：ICD 治療組或無治療組。	對象為曾經有過心肌梗塞（Myocardial infarction, MI）的病人。研究採用社會觀點。	使用馬可夫模型，評估期間為終身。評估結果包括生命年、QALY、花費、需治療人數（Number needed to treat）及增加的成本效益。	與治療組相較，ICD 組有可獲得較多的 QALY 及較高的花費，amiodarone 治療組次之。如果要達到可接受的閾值（<75,000 美元/QALY），則 ICD 組必須降低 50% 的心律失常死亡、amiodarone 治療組必須降低 7% 因射出分率低下（Depressed ejection fraction）的整體死亡。如果以中等效力來看，在 ≤30%、31-40% 或 >40% 射出分率族群中，ICD 組較 amiodarone 治療組的 ICER 值分別為 71,800 美元/QALY、195,700 美元/QALY 及 557,900 美元/QALY。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

文獻	年代	介入策略與資料	研究對象與觀點	評估方法	研究結果
27	2005	2 種策略：ICD 組、amiodarone 治療組。資料採用 8 個初級預防隨機試驗結果①。	符合個別臨床試驗條件的病人；這些試驗主要目的為評估預防性 ICD 植入是否可增加因左心室收縮功能障礙（Left ventricular systolic dysfunction）猝死，但無生命危險之心律不整病人的存活。研究採用社會觀點。	使用馬可夫模型，評估期間為終身。基於這些試驗中病人的存活與死亡率類同，ICD 可能降低死亡的相對危險性採用個別試驗中之風險比（Hazard ratios, HR）。評估結果包括花費、QALY、存活率及遞增成本效果比值（Incremental cost-effectiveness, ICER）。	8 個試驗皆顯示 ICD 組會增加終生花費。2 個試驗（CABG 及 DINAMIT）發現 ICD 組並不能降低死亡風險，顯示 ICDE 組較控制組沒有效益又花費較高。其他 6 個試驗（MADIT、MADIT-II、MUSTT、DEFINITE、COMPANION 及 SCD-HeFT）認為，使用 ICD 組可增加 1.01 至 2.99 個 QALY、增加 68,300 美元至 101,500 美元的花費，其 ICER 值約 34,000 美元/QALY 至 70,200 美元/QALY。
28	2006	3 種策略：ICD 組、藥物治療組、microvolt T-wave alternant 組（MTWA，如果 negative 則藥物治療、positive 則植入 ICD）。資料採用 MADIT-II 隨機試驗結果。	符合 MADIT-II 試驗條件的病人，主要針對 65 歲以上有缺血性心臟病（Ischemic heart disease）及左心室射出分率（Left ventricular ejection fraction, LVEF）≤30% 的老人。研究採用社會觀點。	使用馬可夫模型，評估期間為終身。評估結果包括花費、QALY、存活率及 ICER 值。	MTWA 檢測異常後植入 ICD 組，與藥物治療組比較可多獲得 1.14 個 QALY 及多花費 \$55,700 美元，其 ICER 值為 48,700 美元/QALY。當 ICD 組與 MTWA 檢測組比較，其 ICER 值為 88,700 美元/QALY。影響此結果的敏感因子包括 MTWA 檢測分類的效力、MTWA 的 positive 篩檢率、ICD 的花費與治療效力、病人心律失常死亡的危險性。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

文獻	年代	介入策略與資料	研究對象與觀點	評估方法	研究結果
29	2009	2 種策略：ICD 組或傳統治療組。資料採用 6 個初級預防的隨機對照試驗 ^② 。	對象為已有慢性心臟衰竭，NYHA Functional Class II 或 III、或先前有 MI 的病人(不管有無心臟衰竭)，所有病人的 LVEF≤35%。排除已為 NYHA Functional Class IV 的病人。試驗平均年齡 58-64 歲、70% 為男性、NYHA Functional Class II 或 III 比例從 59% (MADIT-II) 至 100% (SCD-HeFT)，依各試驗而不同。研究採用歐盟健康照護系統觀點。	使用馬可夫模型，評估期間為終身。評估結果包括花費、LY、QALY。直接醫療花費參考比利時國家參考文獻、花費及效果分別採用 3% 及 1.5% 的年折現率。	與傳統治療比較 ICD 組會增加 46,413 歐元 (約 52,447 美元；1 歐元=1.13 美元) 的直接成本，多獲得平均 1.88 個 LY 及 1.57 個 QALY；ICER 值為 31,717 歐元/QALY (約 35,840 美元/QALY)。主要影響的因子包括 ICD 效力、替換時機、效用值 (Utility) 及病人植入時的年齡。
30	2011	2 種策略：ICD 組或傳統治療組。資料採用 MADIT-II 隨機試驗結果。	符合 MADIT-II 試驗條件的病人，對象為發生過 MI、LVEF≤30% 者。研究採用德國法定健康保險人 (Statutory health insurance) 觀點。	使用包含 7 個健康狀態的馬可夫模型，以試驗中 MI 後病人植入 ICD 追蹤 8 年的結果。	ICD 組相較於傳統治療組的 ICER 值為 44,736 歐元/QALY (約 50,552 美元/QALY)。模型指出如果每個病人有法定健康保險且符合 MADIT-II 條件可植入 ICD，則每年花費為 1.73 億歐元至 17 億歐元 (約 1.92 億至 19.21 億美元)。
31	2013	2 種策略：ICD 組 (初級預防) 或無 ICD 組 (於荷蘭 ICD 植入用	對象為有缺血性或非缺血性病病人，其 LVEF≤40%，有 LVEF 功能低下但先前沒有心律不整者。研究採用社會觀點。	使用馬可夫模型，評估期間為終身。評估結果包括長期存活率、QALY、終生花費。效益相關資料來自初級預防試驗的統合分析	無 ICD 組的終生花費及多獲得的 QALY 分別為 50,685 歐元 (約 57,274 美元) 及 6.26QALY、ICD 組為 86,759 歐元 (約 98,038 美元) 及 7.08 個 QALY。ICD 組相較無 ICD

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

文獻	年代	介入策略與資料	研究對象與觀點	評估方法	研究結果
		於次級預防)。		結果 (Meta-analysis)、花費資料來自微觀成本分析 (Micro-cost analysis), QALY 來自其他文獻。	組的 ICER 值為 43,993 歐元/QALY(約 49,712 美元/QALY)。如果願付值達 80,000 歐元/QALY (約 90,400 美元/QALY), 則 ICD 組具成本效益的機率為 65%。
32	2010	2 種策略: ICD 組或傳統治療組。	對象為慢性心臟衰竭病人, NYHA Functional Class II 或 III。研究採用巴西公共衛生系統的觀點。	使用馬可夫模型, 評估期間為 20 年。評估結果包括 QALY 及 ICER 值。效益相關資料來自文獻中臨床試驗或世代研究、花費資料根據公共衛生局 (PHS) 的行政申報資料, 並以購買力平價率 (Purchasing power parity conversion rate, PPP) 呈現。	ICD 組花費也高, 但也較具效益, 其 ICER 值為 PPP 50,345 美元/QALY。對結果具影響的敏感因子包括特材價格、起搏器提換頻率、及 ICD 效益。套用 MADIT 試驗結果進行模擬後發現, ICER 值為 PPP 17,494 美元/QALY 及 15,394 美元/生命年。
33	2010	2 種策略: ICD 組或傳統治療者。	對象為慢性心臟衰竭病人, 其 LVEF≤35%、NYHA Functional Class II 或 III。研究採用 2 種觀點, 巴西公共衛生系統以及輔助衛生系統私人 (Supplementary health systems) 觀點。	使用馬可夫模型, 評估結果以 QALY 呈現。效益與副作用相關資料來自文獻、花費資料擷取自公共及私人醫院的保險給付書。	以公共觀點的 ICER 值為 68,318 巴西幣/QALY(約 17,763 美元/QALY; 1 巴西幣=0.26 美元)、以私人觀點的 ICER 值為 90,942 巴西幣/QALY (約 23,645 美元/QALY)。這些結果都高於 WHO 所建議的 3 倍人均 GDP (Gross domestic product) 閾值、即 40,545 巴西幣 (約 10,542 美元)。對結果具影響的敏感因子包括特材價格、電池替換頻率、ICD 效力。套用 MADIT 試驗結果進行模擬後發現, 以公共觀點的 ICER 值為 23,739 巴西幣

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

文獻	年代	介入策略與資料	研究對象與觀點	評估方法	研究結果
					/QALY (約 6,172 美元/QALY)、以私人觀點的 ICER 值為 8,734 巴西幣/QALY (約 23,645 美元/QALY)。
34	1998	2 種策略: ICD 組或傳統治療組。資料採用 MADIT 隨機試驗結果。	符合 MADIT 試驗條件的病人, 對象為具冠心病 (Coronary disease) 及非持續性室性心室顫動 (Non-sustained ventricular tachycardia) 的無症狀者。未說明研究觀點。	評估結果以存活時間及 ICER 值呈現。收集病人於追蹤時期使用醫療的次數, 包括住院、就診、用藥、實驗室診斷等。評估結果包括花費、LY、ICER。	在 4 年追蹤期間內, 平均使用 ICD 組存活 3.66 年、淨花費 97,560 美元; 傳統治療組存活 2.88 年、淨花費 75,980 美元。ICD 組較傳統治療組的 ICER 值為 27,000 美元/LY。
35	2006	2 種策略: ICD 組或傳統治療組。資料採用 MADIT-II 隨機試驗結果。	符合 MADIT-II 試驗條件的病人, 對象為先前發生過 MI、LVEF \leq 30% 者。研究採用社會觀點。	評估結果以存活時間及 ICER 值呈現。基於試驗中的利用率、花費及存活資料。分析追蹤 3.5 年及預測 12 年的結果。評估結果包括花費、拯救的生命年 (Years-of-life saved, YOLS)、ICER。	在 3.5 年追蹤期間內, ICD 組較傳統治療組平均存活增加 0.167 年、額外花費 39,200 美元; ICER 值為 235,000 美元/YOLS。在 3 種不同情境下 (HR 不變、HR 在 3.5 年後線性成長、HR 在 3.5 年後急速成長) 預測 12 年的結果, ICER 值分別為 78,600 美元/YOLS、91,300 美元/YOLS、114,000 美元/YOLS。
36	2005	2 種策略: ICD 者或傳統治療者。資料採用 MADIT-II 隨機試驗結果。	符合 MADIT-II 試驗條件的病人, 收載於 1986/1/1-2001/12/31 杜克心血管資料庫中 (Duke cardiovascular database), 對象為先前發生過 MI、LVEF \leq 30% 者。研究採用社會觀點。	使用終生存活模型 (Lifetime survival model), 評估期間為終身。評估結果包括花費、LY、ICER。	與傳統治療相較, ICD 組 ICER 值為 50,500 美元/LY。成本效益結果因評估期間的不同而有較大變動, 若評估期間為 15 年、12 年、9 年、6 年或 3 年, 其 ICER 值分別為 \$67,800 美元/LY、79,900 美元/LY、100,000 美元/LY、167,900 美元/LY 及 367,200 美元/LY。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

文獻	年代	介入策略與資料	研究對象與觀點	評估方法	研究結果
37	2006	3 種策略：ICD 組、amiodarone 治療組、安慰組。資料採用 SCD-HeFT 隨機試驗結果。	符合 SCD-HeFT 試驗條件的病人，對象為已有慢性心臟衰竭，NYHA Functional Class II 或 III、LVEF≤35% 者。對象為穩定、中度心臟衰竭症狀的病人。研究採用社會觀點。	評估結果以 LY、QALY 及 ICER 值呈現。醫療花費以醫院賬單資料 (Hospital billing data) 及醫療保險報表 (Medicare fee schedule)。	在 5 年評估期間，ICD 組相較於 amiodarone 治療組的 ICER 值為 38,389 美元/LY、41,530 美元/QALY。ICER 值外推結果因評估期間的不同而有較大變動，評估 5 年、8 年、12 年的 ICER 值分別為 127,503 美元/LY、88,657 美元/LY、58,510 美元/LY。
38	2017	2 種策略：ICD 組或傳統治療組。資料參考 6 個初級預防的隨機對照試驗②。	對象為符合 ACC/AHA/ESC 建議等級 Class I 或 IIa 者，用於猝死的初級預防；主要條件為已有慢性心臟衰竭、NYHA Functional Class II 或 III；或先前有 MI 的病人、NYHA Functional Class I 至 III；所有病人的 LVEF≤35%。研究採用台灣健康照護者觀點。	使用文獻編號 29 所架構的馬可夫模型，評估期間為終身。主要評估結果為 QALY 及 ICER。花費及效果之折現率採 1.375%。	ICD 組相較於傳統治療組，折現後的 ICER 值為 708,711 台幣/QALY (約 21,261 美元/QALY; 1 台幣 =0.03 美元) 及 512,937 台幣/LY (約 15,388 美元/LY)。敏感度分析結果顯示，若以 3 倍台灣人均 GDP 當閾值 (210 萬台幣、約 63,000 美元)，ICD 組具成本效益的機率為 98.8%，ICER 值折現後 95% 信賴區間為 535,206 台幣/QALY (約 16,056 美元/QALY) 至 1,581,578 台幣/QALY (約 47,447 美元/QALY) 之間。

①8個隨機對照試驗：CABG、COMPANION、DEFINITE、DINAMIT、MADIT、MADIT-II、MUSTT及SCD-HeFT。

②6個隨機對照試驗：AMIOVIRT、CAT、DEFINITE、MADIT-I、MADIT-II及SCD-HeFT。

註：ACC/AHA/ESC：American College of Cardiology/American Heart Association/ European Society of Cardiology。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(二) 經濟評估結論

1. 本報告共彙整建議者所提供的 13 篇 ICD 初級預防相關之經濟文獻及 1 份建議者的本土經濟評估報告。
2. 在經濟文獻方面，主要比較的策略為傳統藥品治療，資料來源為臨床隨機對照試驗研究。研究對象設定依各研究目標而有所不同，包括是否曾經發生過 MI、缺血性或非缺血性病人、具冠心病及 NSVT 的無症狀者等。在 LVEF 方面，範圍介於 $\leq 30\%$ 至 $\leq 40\%$ 之間（大部分為 $\leq 35\%$ ）；NYHA Functional Class II 或 III。
3. 成本效益分析以馬可夫模型為主，評估指標包括 LY、YOLS 或 QALY 等。結果顯示 LY 的 ICER 值介於 27,000 美元/LY 至 50,500 美元/LY 間、YOLS 介於 78,600 美元/LYOS 至 235,000 美元/YOLS 間、QALY 介於 17,500 美元/QALY 至 74,400 美元/QALY 間。ICER 閾值若以美國 50,000 美金/QALY 的標準來看，13 篇經濟文獻中有 6 篇研究超出此閾值。
4. 經濟分析結果會依評估觀點及模擬情境的不同，ICER 呈現較大的差異，例如在不同射出分率族群的假設、評估期間的長短、設定不同風險比情境或植入 ICD 所降低的死亡率設定等。另外，其他可能影響經濟評估結果的因子包括有 ICD 效力、替換時機、效用值、病人植入時的年齡、特材價格及電池替換頻率等。
5. 在建議者所提供的本土經濟評估研究，其主要採用先文獻研究的馬可夫模型架構，病人條件包括慢性心臟衰竭、NYHA Functional Class II 或 III；或先前有 MI 的病人、NYHA Functional Class I 至 III；所有病人的 LVEF $\leq 35\%$ 。建議者提供之本土經濟評估結果顯示，ICD 組相較於傳統治療組，折現後的 ICER 值為 708,711 台幣/QALY 及 512,937 台幣/LY，敏感度分析結果 ICER 值皆小於 3 倍台灣人均 GDP 成本效益閾值（210 萬台幣）。建議者認為植入 ICD 於缺血性或非缺血性猝死的初級預防是具成本效益的策略。
6. 在 13 篇的經濟文獻彙整與 1 份建議者的本土經濟分析的整體評估後，查驗中心認為成本效益分析的結果會因分析情境及閾值設定，而有不同的結論，是否具成本效益仍有待進一步考量；且仍須注意的是，研究族群定義上尚其他的條件（如先前有 MI 的病人），非單純缺血性或非缺血性病人的設定，此也與學會本次建議放寬健保給付適應症的病人條件上不完全相同。

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. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137 (12) : e67-e492.
2. NICE. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy for arrhythmias and heart failure. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta314>. Published 2014. Accessed July 6, 2018.
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115 (5) : e69-171.
4. APHRS. APHRS White Book 2017. <http://www.aphrs.org/publications/the-aphrs-white-book>. Published 2017. Accessed July 17, 2018.
5. Investigators AvIDA. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *The New England journal of medicine* 1997; 337 (22) : 1576-1583.
6. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101 (11) : 1297-1302.
7. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) . *Circulation* 2000; 102 (7) : 748-754.
8. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2010; 12 (11) : 1564-1570.
9. Zipes DPea. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death—Executive Summary. *Circulation* 2006; 114 (10) : 1088-1132.
10. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) : developed in

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 117 (21) : e350-408.
11. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 61 (3) : e6-75.
 12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128 (16) : 1810-1852.
 13. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) . *European heart journal* 2015; 36 (41) : 2793-2867.
 14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2016; 37 (27) : 2129-2200.
 15. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart rhythm* 2018; 15 (10) : e190-e252.
 16. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *The New England journal of medicine* 1996; 335 (26) : 1933-1940.
 17. Bigger JT, Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *The New England journal of medicine* 1997; 337 (22) : 1569-1575.
 18. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *The New England*

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- journal of medicine* 1999; 341 (25) : 1882-1890.
19. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *The New England journal of medicine* 2002; 346 (12) : 877-883.
 20. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 2004; 350 (21) : 2151-2158.
 21. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England journal of medicine* 2005; 352 (3) : 225-237.
 22. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2004; 351 (24) : 2481-2488.
 23. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2009; 361 (15) : 1427-1436.
 24. Uhlig K, Balk EM, Earley A, et al. AHRQ Technology Assessments. In: Assessment on Implantable Defibrillators and the Evidence for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
 25. Owens DK, Sanders GD, Harris RA, et al. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators relative to amiodarone for prevention of sudden cardiac death. *Annals of internal medicine* 1997; 126 (1) : 1-12.
 26. Sanders GD, Hlatky MA, Every NR, et al. Potential cost-effectiveness of prophylactic use of the implantable cardioverter defibrillator or amiodarone after myocardial infarction. *Annals of internal medicine* 2001; 135 (10) : 870-883.
 27. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *The New England journal of medicine* 2005; 353 (14) : 1471-1480.
 28. Chan PS, Stein K, Chow T, Fendrick M, Bigger JT, Vijan S. Cost-effectiveness of a microvolt T-wave alternans screening strategy for implantable cardioverter-defibrillator placement in the MADIT-II-eligible population. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48 (1) : 112-121.
 29. Cowie MR, Marshall D, Drummond M, et al. Lifetime cost-effectiveness of prophylactic implantation of a cardioverter defibrillator in patients with reduced left ventricular systolic function: results of Markov modelling in a European population. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2009; 11 (6) : 716-726.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

30. Gandjour A, Holler A, Dipl Ges O, Adarkwah CC. Cost-effectiveness of implantable defibrillators after myocardial infarction based on 8-year follow-up data (MADIT II). *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2011; 14 (6) : 812-817.
31. Smith T, Jordaens L, Theuns DA, van Dessel PF, Wilde AA, Hunink MG. The cost-effectiveness of primary prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a European analysis. *European heart journal* 2013; 34 (3) : 211-219.
32. Ribeiro RA, Stella SF, Camey SA, et al. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators in Brazil: primary prevention analysis in the public sector. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2010; 13 (2) : 160-168.
33. Ribeiro RA, Stella SF, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in Brazil in the public and private sectors. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2010; 95 (5) : 577-586.
34. Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J, et al. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. *Circulation* 1998; 97 (21) : 2129-2135.
35. Zwanziger J, Hall WJ, Dick AW, et al. The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47 (11) : 2310-2318.
36. Al-Khatib SM, Anstrom KJ, Eisenstein EL, et al. Clinical and economic implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II. *Annals of internal medicine* 2005; 142 (8) : 593-600.
37. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, et al. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) . *Circulation* 2006; 114 (2) : 135-142.
38. Holbrook R, Wherry K, Gerritse B. Markov Model Evaluating the Cost-Effectiveness of ICD therapy for Primary Prevention in Taiwan; 2017 December 1, 2017.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄一、心臟整流去顫器健保給付規定 (B103-1) 及學會建議修訂給付條件對照表

現行健保給付條件	建議修訂內容
<p>95.11.1 生效,申報規範:1.操作醫院應事先報備作業流程及持續照護計畫。2.原則採事後逐案審查,個別醫院如經審查評估不符治療指引,則改採逐案事前審查。◎ 適應症 98 年 7 月 1 日修訂:</p> <p>(一) 嚴重心室頻脈、心室顫動導致猝死可能或昏迷。</p> <p>(二) 反覆發作之持續性心室頻脈。</p> <p>(三) 高危險性心臟血管疾病,如:曾經心肌梗塞併左心室射出分率$\leq 40\%$,肥厚性心肌症,擴張性心肌症,且合併心室快速不整脈者。</p> <p>(四) 高危險性心臟遺傳性疾病,如 long QT syndrome, short QT syndrome, Brugada syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, arrhythmogenic right ventricular dysplasia, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia 等,且合併心室快速不整脈或合併猝死症之家族史者。</p> <p>不宜列入項目:</p> <p>(一) 末期心臟衰竭,無法藥物控制又非心臟移植對象者。</p> <p>(二) 猝死可能經急救後,無意識恢復之患者。</p> <p>(三) 末期疾病患者且存活不足六個月者。</p> <p>(四) 惡性且任何治療無法控制 (intractable) 之心室頻脈或心室顫動。(依據「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」,自 101.9.1.解除登記列管。配合將操作醫院、醫師資格等刪除。)</p>	<p>(一) 嚴重心室頻脈、心室顫動導致猝死可能或昏迷。</p> <p>(二) 反覆發作之持續性心室頻脈。</p> <p>(三) 高危險性<u>心肌病變或心臟遺傳性疾病</u>,如 long QT syndrome, short QT syndrome, Brugada syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, arrhythmogenic right ventricular dysplasia, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia <u>等</u>,<u>肥厚性心肌症,且臨床合併心室快速不整脈或合併猝死症之家族史者。</u></p> <p>(四) 高危險性左心室收縮功能異常,符合以下高危險條件:</p> <p><u>1. 缺血或非缺血性心肌病變合併左心室射出分率低於 35% 及 NYHA Functional Class II or III。</u></p> <p><u>2. 缺血性心肌病變合併左心室射出分率低於 30% 及 NYHA Functional Class I。</u></p> <p>不宜列入項目:</p> <p>(一) 末期心臟衰竭,無法藥物控制又非心臟移植對象者。</p> <p>(二) 猝死可能經急救後,無意識恢復之患者。</p> <p>(三) 末期疾病患者且存活不足六個月者。</p> <p>(四) 惡性且任何治療無法控制 (intractable) 之心室頻脈或心室顫動。(依據「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」,自 101.9.1.解除登記列管。配合將操作醫院、醫師資格等刪除。)</p>

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、學會歷次建議修訂之內容摘要

105 年申請修訂之內容摘要	107 年申請修訂之內容摘要
<p>原高危險性心臟血管疾病（如曾經心肌梗塞併左心室射出分率$\leq 40\%$、肥厚性心肌症、擴張性心肌症，且合併心室快速不整脈者）改為：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 心肌梗塞後 40 天以上或擴張性心肌症，左心室射出分率$\leq 35\%$，NYHA Functional Class II, III 者。 2. 心肌梗塞後 40 天以上，左心室射出分率$\leq 30\%$，NYHA Functional Class I 者。 3. 心肌梗塞後 40 天以上，左心室射出分率$\leq 40\%$，有非持續性心室頻脈心律不整，且心臟電生理學檢查可誘發心室顫動或持續性心室頻脈者。 	<p>高危險性左心室收縮功能異常，符合以下高危險條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 缺血或非缺血性心肌病變合併左心室射出分率低於 35% 及 NYHA Functional Class II or III。 2. 缺血性心肌病變合併左心室射出分率低於 30% 及 NYHA Functional Class I。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄三、ICD臨床試驗病人條件摘要

臨床試驗	LVEF	NYHA	Other
AMIOVIRT	≤0.35	Class I-III	asymptomatic NSVT、NIDCM
CABG	≤0.35	Class I-III	abnormal SAECG
CAT	≤0.30	Class II-III	recent onset of DCM within 9 months
COMPANION	≤0.35	Class III-IV	Optimal pharmacologic therapy for heart failure
DEFINITE	≤0.35	Class I-III	NSVT、DCM
DINAMIT	≤0.35	Class I-III	abnormal HRV、within 6-40 days of MI
MADIT	≤0.35	Class I-III	NSVT、MI ≥3 weeks before entry
MADIT-II	≤0.30	Class I-III	NSVT、MI ≥1 month before entry
MUSTT	≤0.40	Class I-III	NSVT
SCD-HeFT	≤0.35	Class II-III	3 months optimal medical therapy

註1：臨床試驗

AMIOVIRT：Amiodarone versus implantable defibrillator；CABG：Coronary artery bypass graft patch trial；CAT：Cardiomyopathy trial；COMPANION：Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure；DEFINITE：Defibrillators in non-ischemic cardiomyopathy treatment evaluation；DINAMIT：Defibrillator in acute myocardial infarction trial；MADIT：Multicenter automatic defibrillator implantation trial；MADIT-II：Multicenter automatic defibrillator implantation trial II；MUSTT：Multicenter un-sustained tachycardia trial；SCD-HeFT：Sudden cardiac death in heart failure trial。

註2：DCM：Dilated cardiomyopathy；HRV：Heart rate variability；LVEF：Left ventricular ejection fraction；MI：Myocardial infarction；NIDCM：Non-ischemic dilated cardiomyopathy；NSVT：Non-sustained ventricular tachycardia；NYHA：New York heart association；SAECG：Signal-averaged ECG。