

出國報告（出國類別：國際會議）

參加 2010 年國際藥物流行病學與治療風險 年會

服務機關：行政院衛生署疾病管制局

姓名職稱：黃婉婷醫師

派赴國家：英國

出國期間：民國 99 年 8 月 18 日至 8 月 23 日

報告日期：民國 99 年 8 月 31 日

摘 要

如何快速評估 H1N1 新流感疫苗的安全是全球公共衛生界重視的議題。國際藥物流行病學與治療風險年會每年由國際藥物流行病學學會主辦，輪流於歐洲、北美洲地區國家舉行，參與者除國際知名學者外，也包括世界衛生組織與各國政府衛生代表，討論內容主要為藥物生物製劑（包括疫苗）之效益與安全議題。本年大會於英國布來頓舉辦，與疫苗相關議題計有：

“Vaccines in the H1N1 Era “、 “Optimizing global vaccine safety monitoring: lessons learned from H1N1 “、 “Observed vs expected methodologies in vaccine safety surveillance “、 “Moderate pandemic, not many dead: what should we do differently next time? “。此行除發表兩篇台灣 H1N1 新流感疫苗安全監測口述論文外，亦和與會人士分享我國疫苗安全監測與研究經驗，並討論未來進行國際合作之可能性。

目 次

	頁 碼
目的	1
過程	2
心得及建議	5

目 的

1. 參加 2010 年國際藥物流行病學與治療風險年會，觀摩研究方法及知識。
2. 進行兩篇 H1N1 新流感疫苗安全監測口述論文發表。

過 程

99年8月17日晚上10點45分由台灣桃園國際機場搭乘長榮航空班機，前往奧地利維也納國際機場，隨後轉機，於當地時間8月18日下午2點50分抵達倫敦希斯洛國際機場，並在8月19日中午抵達大會所在地布來頓（Brighton）。該地同時也是制定疫苗不良事件國際標準定義的布來頓合作聯盟（Brighton Collaboration）的發起地。

第一天：8月19日

下午參加大會舉辦的治療風險評估初階課程（Introduction to Risk Management）。由歐美專家分別分享歐盟和美國針對藥品和生物製劑的風險評估與減害策略（Risk Evaluation and Mitigation Strategies, REMS），並介紹如何利用問卷調查來評估該策略的有效性。課程內容並同時安排一個小型工作坊，讓參與的學員分組製作針對某上市產品之風險評估與減害策略評估問卷，並輪流上台報告和討論。

大會於晚間正式開幕，於開幕式中與在美國EIS受訓期間之指導員，目前為CDC資深醫學顧問（Senior Medical Advisor）的Dr. John K. Iskander，和美國FDA生物製劑評估和研究中心（Center for Biologics Evaluation and Research, CBER）內分析流行病學部門主任Dr. Hector S. Izurieta晤談，Dr. Izurieta亦是世界衛生組織推動之Guillain-Barre syndrome (GBS) 與H1N1新流感疫苗相關性全球監測計畫之負責人。台灣去年亦曾獲美方接觸，並表達參與該全球合作計畫之意願，惜因政治因素最後未能成功參加。Dr. Izurieta提及香港、上海、北京均參與本計畫，他非常關心台灣是否能成功與中國協議，取得機會參與後續全球疫苗安全監測。

第二天：8月20日

本日的“Vaccines in the H1N1 Era”口述論文發表單元共有六篇論文發表，包含英國、台灣和美國等國。本人亦報告利用2004至2008年健保資料庫進行的重要監測事件本土背景值估算（Background incidence of disease for assessment of pandemic A/H1N1 vaccine safety in Taiwan），與會者多關注台灣如何應用該背景發生率於疫苗安全監測。本次大會除台灣外，歐盟也發表了8個參與歐盟監測計畫（VAESCO）國家的重要監測事件背景值。

同單元其他報告主題包括：英國分析GPRD資料，發現本身即有患有多重慢性疾病者，較其他族群更願意接受H1N1新流感疫苗接種；美國利用United Health保險資料庫進行98萬劑H1N1新流感疫苗、和146萬劑季節流感疫苗的上市後安全主動監測，未發現有高出預期值的不良事件數；美國衛生部針對Medicare納保族群，進行150萬劑H1N1新流感疫苗、和1,270萬劑季節流感疫苗的安全主動監測，未發現疫苗與GBS相關；美國哈佛大學利用數理模型，評估在研究流感疫苗可否降低死亡率時的干擾因子，包括既往流感季是否

曾接種流感疫苗、就醫行為、急性疾病皆為統計上有意義的干擾因子；美國默克藥廠利用觀察性研究，分別評估接種一劑、二劑五價輪狀病毒疫苗之效益，發現預防住院或急診之輪狀病毒腸胃炎的效益分別可達 88%（一劑）和 94%（二劑）。

從今年大會疫苗單元發表論文主題可知，H1N1 新流感疫苗安全為過去一年全球藥物流行病學界關注的重要議題，在上市後主動監測疫苗安全已成為世界潮流的情況下，台灣很驕傲地也能與歐美先進國家並駕齊驅，並競相發表監測結果。

第三天：8 月 21 日

本年大會的 Plenary Session 由荷蘭 Leiden University 的 Dr. Jan P. Vandenbroucke 發表演講，探討評估藥物與生物製劑的效益（benefit）和風險（harm）時，那一類型的研究能提供最好的證據。演說中提到，醫師在處方藥物時，會依預期療效，選擇給予病患不同種類、劑量、療程的治療，而臨床上除了少數已知的副作用外，處方醫師多半未能預期不良事件。因此，利用觀察型研究探討藥物效益時，常會面臨到如何校正干擾因子的挑戰；相反的，在探討罕見藥物不良事件時，觀察型研究除能提供較大的樣本數外，亦更能反應包括處方行為、藥囑遵從性等實際狀況。他因此建議，評估藥物效益時應以隨機對照研究（randomized controlled trial, RCT）結果作為最佳證據，而在評估藥物風險時，則是以觀察型研究合併統合分析（meta-analysis）臨床試驗結果作為最佳證據，也鼓勵國際藥物流行病學學會與 Cochrane Review 合作，發展融入藥物流行病學觀點的統合分析方法。

下午的專題論壇 “Optimizing global vaccine safety monitoring: lessons learned from H1N1” 由歐盟 ECDC、歐盟 EMA、世界衛生組織、布來頓合作聯盟合辦。歐盟 ECDC 以此次 H1N1 新流感疫苗為契機，建立了一個跨歐盟的串接資料庫 VAESCO

（<http://www.vaesco.net>）以研究該疫苗安全，同樣的資料架構亦可在未來應用於其他疫苗安全監測，以及疫苗接種效益的評估。前文曾提及世界衛生組織推動之 GBS 與 H1N1 新流感疫苗相關性全球監測計畫，近期也陸續從美國、歐盟、中國、香港、巴西等國收獲監測資料，預計在 2011 年會有初步結果發表。執行跨國的疫苗安全研究時，除需克服各地對於個人資料保護、研究倫理審查標準可能不一致的困難外，擁有長期且持續的經費來支持此研究架構也是重要的議題；業界也在此論壇中分享了執行跨國的臨床試驗與上市後監測的經驗，並思索藥廠在全球合作進行疫苗安全監測中可能角色與貢獻。布來頓合作聯盟除在 H1N1 新流感疫苗安全監測上提供 VAESCO 經費支持外，也承諾未來將協助發展中國家建立疫苗安全監測量能。

各國跨在上市後疫苗安全與效益進行跨國研究已成未來趨勢，其中包括美國和歐盟在內，皆是採取疾病管制單位（CDC/ECDC）和藥品管制單位（FDA/EMA）合作的模式，台灣在策略上，應思索如何整合國內資源以參與全球合作計畫。

本人於本日的“Pharmacovigilance — Real or Fool’s Gold”口述論文發表單元中，報告迄今台灣針對H1N1新流感疫苗執行上市後被動監測的結果（Postlicensure safety monitoring of pandemic A/H1N1 vaccine — Taiwan, November 1, 2009 – January 7, 2010），會後歐盟上市後疫苗安全監測計畫 EudraVigilance 的科學家 Dr. Ana Hidalgo-Simon 主動向前攀談並分享歐盟監測結果。EudraVigilance 除了在特殊關注不良事件（adverse event of special interest, AESI）的選擇上與台灣近似外，Dr. Hidalgo-Simon 也提到在分析 EudraVigilance 資料時，與台灣面臨到的相同困境：資料庫中季節流感疫苗的不良事件通報資料量不足，很難利用來與 H1N1 新流感疫苗通報不良事件進行比較。這也凸顯在平時（非僅只流感大流行等緊急狀況）即鼓勵使用者常規通報上市後疫苗不良事件的重要性。

下午的專題論壇“Observed vs expected methodologies in vaccine safety surveillance”討論如何利用統計學方法，將疾病背景值的概念應用於疫苗安全監測上，分別由業界（GSK）、美英政府、學界就該方法於疫苗安全臨床試驗、被動監測、主動監測上的應用，包括近年各國在執行疫苗安全即時監測常用的 maximized sequential probability ratio testing (maxSPRT) 統計理論，進行經驗分享與討論。與會專家學者一致同意，當背景值估算和主動監測資料皆出自同一資料庫時（如美國 CDC 的 Vaccine Safety Datalink），最適合利用此一方法進行分析；被動監測在使用 maxSPRT 時，需評估不良事件低報程度，且考慮資料即時性的問題。講者亦建議各國，針對 H1N1 新流感疫苗被動監測系統的低報程度進行評估，探究監測資料與疾病背景值的可比較性。

世界衛生組織在去年 H1N1 新流感大流行的應變上，被質疑有圖利藥廠、和諮詢委員會部份委員的利益衝突問題，大會最後的單元也安排了熱門專題演說（Hot Topic Session），由歐盟 ECDC 的流感負責人 Dr. Angus Nicoll 和英國醫學期刊(BMJ)的副總編 Dr. Deborah Cohen，就本世紀首次的“溫和”流感大流行進行回顧座談。Dr. Nicoll 提到歐洲在本次大流行中，雖然很幸運地未有嚴重疫情，但各國應變準備程度不一，整備進度較落後的國家（如烏克蘭），仍有嚴重疫情零星傳出。Dr. Cohen 則提到歐洲普遍對於諮詢委員的利益衝突與揭露不似美國嚴謹，政府單位未來應該對此類問題訂出原則與標準，減低民眾與輿論質疑，由於台灣在去年 H1N1 新流感疫苗安全爭議時，也面臨相同的質疑，在現場聽來特別感同身受。

99年8月22日晚上9點35分由倫敦希斯洛機場搭乘長榮航空班機前往泰國曼谷國際機場，隨後轉機，於8月23日晚上9點抵達台灣桃園國際機場。

心得及建議

國際藥物流行病學與治療風險年會每年由國際藥物流行病學學會主辦，參與者除國際知名藥物流行病學學者外，也包括世界衛生組織與各國政府衛生單位代表，主要討論內容為藥物與生物製劑（包含疫苗在內）之效益和安全議題。本人於奉派至美國 CDC 接受流病與疫情調查訓練，並分派至 CDC 之疫苗安全辦公室期間，始與工作同仁每年固定參與該大會，並發表口述論文。大會除提供各國政府組織進行合作的平台外，每年會前亦同時舉辦教育訓練課程，內容涵蓋基礎與進階藥物流行病學方法、藥物基因體學、管制藥物流行病學、基礎與進階資料庫應用與研究、孕婦藥物安全、比較藥物效益研究、風險管理等。

此次大會中，本人除發表兩篇台灣 H1N1 新流感疫苗安全監測口述論文外，亦積極參加疫苗安全與 H1N1 新型流感疫情相關專題論壇，並與國外學者討論刻正進行之 H1N1 新流感疫苗安全研究計畫。其中，波士頓大學 Slone Epidemiology 中心主任 Dr. Allen Mitchell，主動表示願意合作並協助孕婦 H1N1 新流感疫苗安全研究。Slone Epidemiology 中心是美國研究孕婦用藥安全與胎兒先天異常的學術重鎮，本次流感大流行期間，亦獲美國衛生部經費支持進行抗病毒用藥與疫苗使用於孕婦之安全研究，如能順利與該中心建立合作管道，對我們持續整理並發表台灣 H1N1 新流感疫苗安全評估資料將有很大幫助。此外，大會期間也參與 ISPE Government/Regulatory Council，與各國政府組織代表建立聯繫網路。

藥物流行病學是一項新興、熱門、且重要的研究領域，此次會議論文量仍以歐美等國所提出最多，近年來日本、韓國、台灣、中國等國家雖也積極參與該項會議，但與歐美國家相比，亞洲國家在藥物流行病學的監測與研究上仍有很大的進步空間。該學會 2014 年大會將首度移師至亞洲舉行，希望台灣能夠順利爭取到主辦權。

本報告建議如下：

1. 持續整理並發表台灣 H1N1 新流感疫苗安全評估資料。
2. 持續派員參加國際藥物流行病學與治療風險年會，與各國政府組織建立聯繫網路。