

出國報告（出國類別：國際會議）

參加 2022 38th ICPE annual meeting

服務機關：國立成功大學醫學院附設醫院

姓名職稱：陳儒伶藥師

派赴國家：丹麥

出國期間：2022/8/19-2022/8/30

報告日期：2022/10/24

摘要

本次出國參加第三十八屆藥物流行病學研討會，並且於會中發表論文結果。會議地點為丹麥哥本哈根。大會議程共包含2天pre-conference education sessions及3天正式會議，前兩天的課程，主要介紹藥物流行病學的概念及研究方法，例如Principles of Pharmacoepidemiology、如何用scientific方法去設計及研究藥品安全性、疫苗安全性、unmeasured confounders之測量等議題。第3天為正式會議開始，議程有包含keynote、plenary presentation、oral presentation、symposium、poster presentation等，今年的主題與covid-19高度相關。也安排有不同研究領域的方法介紹包含機器學習、pregnancy、adherence等課程。此次我的論文入選為poster presentation，安排於第三天發表，題目為[Dynamic Pattern of Antiepileptic Drug During Pregnancy Among Women With Epilepsy by Using Linking Database in Taiwan.]。會中除吸收他人研究經驗也與其他學者交流討論，收穫頗豐。建議我國主管機關可以派員參加此類會議，促進與國際接軌。

目次

	頁碼
封面	
摘要	I
目次	II
本文	
出國目的	1
參加會議過程	1
參加會議心得	9
建議事項	10
附錄	
發表論文摘要	12

一、 本文

(一) 出國目的：

本次出國為參加第38屆ICPE annual meeting，並且於會中發表論文結果。

(二) 參加會議過程：

大會議程共包含2天pre-conference education sessions及3天conference session，前兩天的pre-conference education sessions包含1.基礎的課程，主要介紹藥物流行病學的基本概念及方法，例如Principles of Pharmacoepidemiology及如何用scientific方法去設計及研究藥品安全性等議題；也安排不同領域的研究方法簡介包含Adherence to Pharmacotherapy、Causal inference與現在很熱門的機器學習課程。2.進階藥物流行病學課程，包含疫苗安全性、unmeasured confounders之測量、懷孕族群與上市後pharmacovigilance等。可依照自己研究領域及興趣參加不同課程。

8/24上午參加principles of pharmacoepidemiology，分別由三位講者(Tobias Gerhard, Almut Winterstein, Anton Pottegard)介紹藥物流行病學研究的概念，並介紹常見cohort study、case-control study等研究設計、常發生偏差以及如何處理偏差。此類研究設計常用於臨床研究中，了解這些概念有助於在之後的研究進行。下午則參加machine learning (ML)課程，共有6位講者講述ML的基本概念、類別與它在藥物流行病學的應用範圍，並有實作。雖然此議題相對筆者較為不熟悉，但具有基礎觀念後若之後有機會跨領域合作時可以幫助資料解讀與研究設計等部分。

8/25為較進階的課程內容，筆者選擇了較感興趣的懷孕與Missing data等主題。由於臨床試驗經常是排除懷孕婦女、兒童等特殊族群，因此他們的藥物安全性通常需要上市後的觀察性研究來建立。今年的內容focus target trial emulation framework，此類方法模擬RCT的方式，提供更堅固的研究成果。而missing data則是使用資料庫觀察性研究常遇見的問題，不論是電子病歷或是健保資料庫其包含的變數總有不足之處，造成研究中有些變相無法校正導致研究結果的偏差，因此需要了解如何去解決這個問題。這兩個主題提供臨床研究所遇到的問題的解決思考方向，非常有幫助。

8/26-8/28是正式會議，此次會議共有約2000人參加(1500實體)其中約有900人為首次參加、超過1500篇abstract投稿為歷屆新高，台灣的投稿排



名為亞洲區第二，僅次於印度，也有不錯發表數量。

台灣於此次會議的投稿量於亞洲區排名第二。

大會安排幾場重要演講：

1. Keynote Plenary講者為丹麥衛生局局長Søren Brostrøm 本身專業為婦產科醫師；講題為Strategies for successful mass vaccination rollout: balancing science, politics, communication and trust.講者以生動的方式講述丹麥當局在疫苗政策施行、安全性評估與決策過程。主要為evidence-based、transparency，演講中也呈現丹麥當局在有科學證據支持下，考量疾病傳染性與疫苗安全性，如何有魄力的停止某牌疫苗施打。以上內容也提醒我們，要有可信的證據且公諸於大眾面前，會比只展現溝通技巧來的有效。
2. Plenary Session: Updates from the COVID-19 pharmacoepidemiological battlefield: recent victories and battles ahead。COVID-19對全球造成重大的影響，尤其是醫療部分。四位講者將回顧藥物流行病學學會對處理 COVID-19 大流行的許多貢獻，並概述未來可能面臨的挑戰。尤其是在協調全球合作在解決緊急安全問題方面的價值，獲得哪些方法與見解，主管機關從藥物流行病學學會中學到了什麼、對未來的期望，以及未來對於此 pandemic可能會需要的研究問題。
3. Hot topic: How can we mitigate publication of poorly conducted RWE studies? RWE在臨床和監管決策中的接受度與可用性越來越高，再加上自動化分析方法，這些都擴展了RWE研究的應用性。同時，人們也會越來越關注RWE的不當應用，違反因果推理原則，不適當使用數據和方法。在COVID-19大流行的高峰期，迫切需要各種COVID-19治療效果的數據，因此放寬有關科學審查和嚴謹性的標準，從而導致“pandemic-related research waste”。講者提供在執行RWE相關研究時應注意的事項，從protocol設計、資料的選擇、分析方法與reporting準則，以提供研究者後續進行研究之參照。

期間，筆者也參加幾場有興趣的topic：

1. Post-authorization regulatory strategies to evaluate drug safety in pregnancy: how to optimize the design of registries & database studies此symposium。如前述，藥品安全性於懷孕族群之建立多仰賴上市後研究，registry database是此項研究的重要資訊來源。此資料庫通常針對特定族群蒐集相關資料，較電子病歷資料或保險申報資料來的專一及完整，當然此類資料也有其限制，如資料蒐集的偏差或完整性、缺乏外推性、缺乏足夠的比較組，高成本且耗時等。因此FDA制定了相關的指引，以利藥廠進行上市後研究提供進一步的資料與臨床決策者治療參考。講者們也介紹不同場景的應用，強調每種方法的特定限制和好處（例如，COVID-19疫苗、抗癲癇藥）。這與選擇資料來源和研究設計時要考慮的關鍵處相關，考慮在特定情況如，育齡婦女中適應症的流行率，與需使用藥品的特殊性，以期能產出關於妊娠安全的有意義證據。
2. Meeting the need for research on drug safety during lactation: an overview of approaches。Panelists will include representatives from academia, regulatory bodies, and industry. 哺乳時的藥品資料的不足更甚於懷孕時的資料，在此演講主題中闡述此類研究的重要性、觀察的outcome、與主管機關角度的需求。包含(1) Prospective, pharmacokinetic studies to evaluate drug concentrations in human milk, infant dose, and safety events (2) Pharmacokinetic (pop PK) modelling for pharmacokinetic assessments of drugs in human milk (3) Human milk biorepositories for studying a range of exposures on the health and development of infants/toddlers receiving

breastmilk (4) Mother-infant linked electronic health record data and their validity for studying medication and vaccine safety during lactation in relation to maternal and infant/toddler outcomes. 並經由Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women (PRGLAC) 此工作小組積極推動相關研究，以促進哺乳時母親與嬰兒的用藥安全。此類研究仰賴registry data，台灣目前缺乏相關資料庫，可參考他國的研究成果。

3. Covid-19 Vaccine use during pregnancy: accelerating innovative evidence generation platforms to meet current and future challenges。根據SARS的經驗，COVID-19的感染被認為可能會對懷孕的結果有不好的影響，然而疫苗的安全性則是另一個隱憂，故需要上市後的觀察性的研究提供證據支持臨床決策。演講中提到一個創新、數位化且具全球性，Real World Evidence (RWE) design 包含多種COVID-19疫苗的懷孕登錄系統C-VIPER (NCT04705116)，強調如何有效滿足證據差距的操作要素和方法。講者闡述如何與marketing authorization holders (MAH)進行合作，以根據 HA 和 Ethics Committee (EC) 的要求（包括中低收入國家的要求）實施統一的protocol、統計分析和不良事件報告。此登錄系統可納入任一孕期的懷孕婦女，增加外推性。初步收案結果如下圖所示。

Real-Time Web Portal

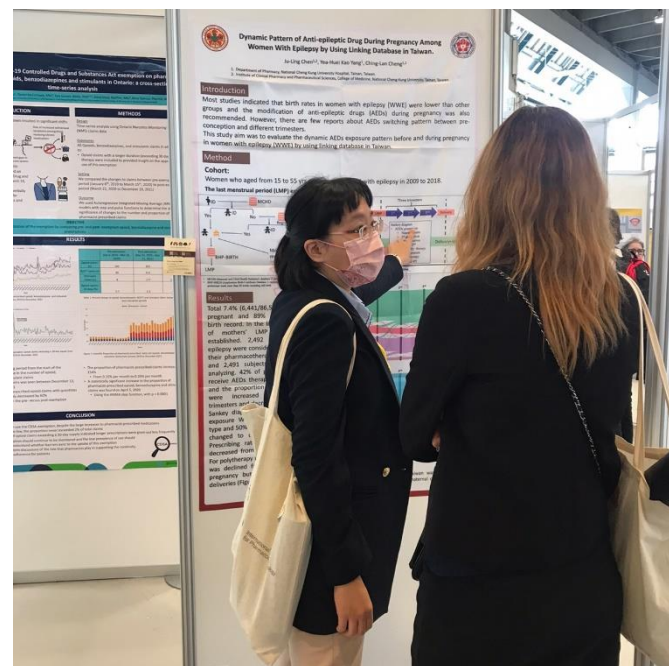
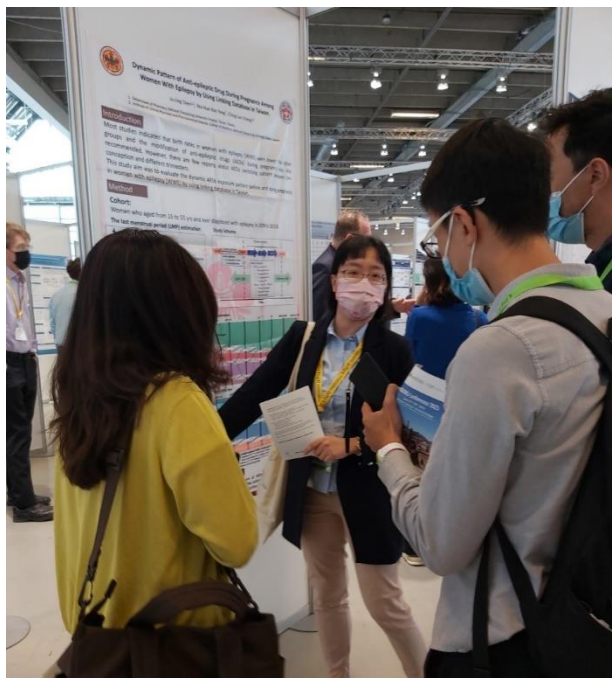


9疫苗安全性的懷孕登錄系統 C-VIPER之執行現狀

- Oral presentations: 會議中安排多個口頭報告，報告者多為來自世界各地的學生，主題包含多種領域。除了可以了解目前大家的研究主題與進展以外，也可以參考別人如何呈現自己的研究成果。通過及時的Q&A，了解其他學者對自己研究的建議為何，有助於未來的研究。
- Poster sections: 除了口頭報告，現場也有很多壁報展出。相對於口頭，壁報展出內容更多元化，並且可以當場與壁報作者進行交流，拓展合作的對象。筆者此次為壁報發表，發表題目為” Dynamic Pattern of Antiepileptic Drug During Pregnancy Among Women With Epilepsy by Using Linking Database in Taiwan.” 相關活動照片如下圖，論文摘要如附錄所示。



筆者與指導教授於壁報前合影



筆者與其他研究人員針對研究內容進行討論交流

6. Student council: ISPE非常重視學生的發展與交流，因此安排此 council以了解各國學生課程安排、研究進行乃至就業等資訊提供。在這邊可以與同儕進行交流與經驗分享，並於會中決定由成功大學臨藥所博士生擔任下一屆chair。活動照片如下圖。



參與Student council各國學生合影

(三) 參加會議的心得：

國際藥物流行病學會 (ISPE) 是一個成立三十多年的國際組織，致力於通過提供一個全球論壇來公開交換科學信息以及制定藥物流行病學領域的政策、教育和宣傳，包括藥物警訊、藥物利用研究、有效性比較審查和治療風險管理等領域。其宗旨為提昇全球民眾之健康照護品質與病患之用藥安全等全球公共衛生的議題。ISPE 成員參與研究藥物的各個科學學科，受僱於製藥行業、學術機構、政府機構、非營利和營利性私人組織。成員涵蓋多個領域，包括流行病學、生物統計學、醫學、護理學、藥理學、藥學、法律、衛生經濟學和新聞學。

藥物流行病學的研究主要著重於評估藥物使用安全性、藥物不良反應監測、及擬定風險管理機制，因此 ISPE 成為此領域研究方法、藥物政策、及相關教育等議題討論之重要平台。ICPE 為 ISPE 重要的年度大會，每年均有來自各國學者踴躍參加，與會者可以在會中盡情交流討論。會議的內容安排有教育訓練課程，讓初學者得以入門修習，亦安排進階部分課程，提供先進的研究方法及模型，收穫頗豐。每年 ICPE 皆會邀請知名的學者，針對特定主題安排演講，今年的主題當然會與 COVID-19 相關，並特別強調如何確保 RWE 的可信度。此外，會議中安排不同主題的 symposium 與 oral presentation，讓與會者依照自己的研究領域進行交流討論，可知道世界各國研究學者的研究成果與方向，進而修正或激發研究靈感，學習到的研究方法與資源也對未來研究有益，並可建立國內外合作管道。筆者於本次會議中，可以入選壁報發表，向其他研究者說明自己的研究成果並互相討論，並解釋台灣健保資料庫所涵蓋的內容，可提升台灣研究在國際上曝光率。

(四) 建議事項：

1. 國內衛生主管機關可多派員參與此類會議：

我國健保資料庫台灣進行醫療相關研究如藥物安全性、風險評估等相當重要的研究資料來源，目前也有許多學者利用健保資料庫為主要研究材料。由於該資料庫包含 99% 以上全人口的就醫資料，資料間有很強的連結性，可以長期追蹤，因此許多研究者表示對我國的資料庫相當有興趣，可以建立合作管道進行多國研究。研究結果可提供衛生主管機關進行決策或臨床醫師治療參考，有望提昇醫療照護品質及病患的用藥安全。

近來各國主管機關如 FDA、EMA 逐漸接受 RWE 取代臨床試驗做為決策參考，往後 RWE 的應用性會逐漸增加。然而，如同大會中所提，如何正確使用資料庫進行分析、解讀是一個重要議題。因此，筆者認為主管機關可考慮派員參與會議，除了了解更多研究相關方法以外，也可與歐美官員進行交流，一定會有所收穫。

除此之外，近來有關保險資料的研究使用與個資安全等相關議題一直被熱烈討論，不只在我國，其他國家也面臨相同問題。我國健保資料庫涵蓋的大多我國國民資料，具有代表性；同時也提供藥品及處置等相關資訊，於研究的完整性有很大優勢。然而有關個資的利用範圍也不能被忽視。考慮此類研究皆為提昇國人用藥安全與治療品質，需要主管機關訂定合理的管理機制，讓研究得以在確保個資安全的前提下仍可以分析進行研究。派員參加也可與歐美等先進國家官員在資料安全管理上進行交流討論，讓國內研究能與國際接軌。

2. 擴增研究材料內容：

除了健保資料庫外，各醫療院所的就醫資料如電子病歷，統稱為 Electronic Medical Records (EMR)，也是一個重要的資料來源。EMR 可以補足健保資料庫中所缺乏的實驗室檢查數值、抽煙或喝酒等生活習慣變項，如長庚醫

療體系所建立長庚醫學研究資料庫(CGRD)，近年來也有很多不錯的研究表現。另外，國內也有一些小型的登錄資料或政府主導的調查資料(survey data)、若能將這些資料進行整合應用，應可發揮一加一大於二的功效，擴展研究領域及深度。同樣地，如上所述，如何在確保個資安全的前提下進行資料整合，需要國內更多專家學者與政府官員參與，可經由此會議認識國外學者，互相借鏡學習。

3. 參加亞洲區藥物流行病學年會：

往年之國際藥物流行病學年會ICPE均於北美及歐洲舉辦，是ISPE會員的年度盛事。隨著藥物使用安全性的議題逐漸被重視，ISPE藉由全球發展委員會推動各區的研討會，如亞洲藥物流行病學研討會。2014年臺灣曾取得舉辦第三十屆的國際藥物流行病學年會，是第一次在歐美國家以外舉行年會，與會的國外學者皆對該會議的舉辦讚賞有加。今年，第十四屆亞洲藥物流行病學研討會將在台南舉辦，相較於ICPE的年度會議，此會議對我國相關的研究者來說，在參加的費用與交通負擔相對較少。會議將於2022年10月21日至23日於臺南國立成功大學醫學院以複合式 (Hybrid) 的方式舉辦。會議邀請國內外知名的學者專家分享研究發展的新視野，建議國內主管機關人員、學者或研究人員可參加今年舉辦的亞洲藥物流行病學年會，增加交流溝通與增長見聞之機會。

附錄

壁報摘要

Dynamic pattern of anti-epileptic drug during pregnancy among women with epilepsy by using linking database in Taiwan.

Ju-Ling Chen^{1,2}, Yea-Huei Kao Yang¹, Ching-Lan Cheng^{1,2}

1. *Department of Pharmacy, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan*

2. *School of Pharmacy and, Institute of Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan*

Background: Most studies indicated that birth rates in women with epilepsy (WWE) were lower than other groups and the modification of anti-epileptic drugs (AEDs) during pregnancy was also recommended. However, there are few reports about AEDs switching pattern between pre-conception and different trimesters.

Objective: This study aim was to evaluate the dynamic AEDs exposure pattern before and during pregnancy in women with epilepsy (WWE) by using linking database in Taiwan.

Method: We selected a cohort of women who aged from 15 to 55 yrs and ever diagnosed with epilepsy in 2009 to 2018. Pregnancy women with prenatal visit records were identified and the last menstrual period (LMP) was evaluated through linked data from Birth Certificate Database and Maternal and Child Health Database (MCHD), where were records of women with gestational week more than 20 weeks including still birth. The definition of pregnant women with active epilepsy was who at least two outpatient visits for epilepsy or at least one hospitalization of epilepsy within two years prior to conception. We performed Sankey diagrams to present the changes of AEDs utilization in pregnancy over time. IF mother with gestational age less than 24 weeks were excluded from the analysis for lacking of 3rd trimester. AEDs were classified to 1st and 2nd generation according to the time to market. Patient who exposed to both 1st and 2nd generation were classified as 2nd generation users and who exposed to at least two AEDs with different mechanism were classified as polytherapy.

Results: Around 7.4% (6,441/86,519) WWE achieved pregnant and 89% (5,712/6,441) have birth record. In the linked database, 93% of mothers' LMP date could be established. 2,027 WWE with active epilepsy were considered to be continuing their pharmacotherapy during pregnancy and 2,021 subjects were included

for analyzing. 42% of pregnant WWE didn't receive AEDs therapy before conception, and the proportion of un-exposure ones were increased accompanied with trimesters and decreased after delivery. In Sankey diagram, we found that 80% of exposure WWE didn't change the AED type and 50% to 70% un-exposed subjects changed to use 2nd generation AEDs when needed. Prescribing rate of 1st generation was decreased from 18% to 11%. For polytherapy users, the prescribing rate was declined from 34% to 27% during pregnancy and back to 31% after deliveries.

Conclusions: The dynamic pattern of AEDs in Taiwan was similar with Western countries. The outcome of maternal or neonatal still need to investigate in further study.