

出國報告（出國類別：國際會議）

參加 2023 39th 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：加拿大

出國期間：2023/8/17-2023/8/30

報告日期：2023/10/11

摘要

本次出國參加第三十九屆藥物流行病學研討會，並且於會中發表論文結果。會議地點為加拿大哈利法克斯。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Adherence to Pharmacotherapy、Causal inference與現在很夯的machine learning(ML)於藥物流行病學之應用、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。也安排有多種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[The Impact of Psychiatric Diseases and Antiepileptic Drugs Use in Pregnant Women with epilepsy in Asia Population]。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	
一、出國目的	1
二、參加會議過程	1
三、參加會議心得	9
四、建議事項	10
附錄	
發表論文摘要	12

本文

一、出國目的：

本次出國為參加第39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，例如藥物流行病學的基本概念及如何用科學方法去設計及研究藥品使用趨勢等議題；也安排不同領域的研究方法簡介包含藥物基因體學與精準醫療、Adherence to Pharmacotherapy、Causal inference與現在很夯的machine learning(ML)於藥物流行病學之應用。2.進階藥物流行病學課程，包含疫苗安全性、unmeasured confounders之測量、懷孕與小兒族群與上市後pharmacovigilance等。可依照自己研究領域及興趣參加不同課程。



會議中心



筆者與指導教授、碩士班同學合影

8/23上午參加Introduction to Drug Utilization Research，由多位講者介紹關於藥物利用研究（DUR）的概述，並介紹了所使用的基本方法。課程中利用實際進行的藥物利用研究做為例子，可以學習到藥物利用研究的入門知識包含：(1)DUR的理論框架和實際應用、(2)DUR中使用的分類系統和方法、(3)在DUR中使用的各種研究設計、數據來源和測量方法。此類研究相對於其他因果相關的研究較容易進行，但也很常發生研究者並不清楚自己分析的資料是什麼、分析結果應如何解讀以及其臨床應用。聽完這堂課可以更好地了解過去做研究時的迷思與解決方法，在未來進行相關研究時可以優化研究方法與結果的解釋。考慮資料庫研究有很多因子的資料不可得，因此下午參加approaches unmeasured confounder課程。課程中介紹辨識藥物流行病學中常見的unmeasured confounders以及可能導致的偏差類型。也介紹經由研究設計和分析對應藥物流行病學中unmeasured confounder的多種方法，瞭解每種方法的假設，評估這些假設的方法，以及它們可能何時被違反等均是在處理這類問題應該注意的面向。最後藉由一個案例研究，提出一個假設性的研究問題，並思考可能的unmeasured confounders，考慮每種方法在該情境下的應用方式，並權衡每種方法的優缺點。可以讓參加者即時應用上課所學並經由QA與講者互動十分有趣。

8/24為較進階的課程內容，筆者選擇了ML於藥物流行病學之應用課程。筆者於去年有幸參加了一個AI與醫療應用的跨領域課程，學習了一些基礎的機器學習、深度學習、類神經網路與自然語言處理等概念，因此想看看這一部分技術在研究領域的應用。課程介紹具有藥物流行病學背景的研究者如何使用ML，將ML中使用的術語對應到藥物流行病學中常用的術語，與傳統統計建模相比的分析方法差異。也簡介ML演算法的主要類別，並提供每個類別的演算法例子。同時也介紹基本的數據準備和進行ML分析所需的工具。課程將包括互動練習，以強化關鍵概念並演示討論的技術的

實際應用。通過此課程，筆者對於ML之應用有更多的了解，期望未來可以應用於研究上。

8/25-8/27是正式會議，此次會議共有約1800人參加(1500人參加實體會議)、超過1500篇abstract投稿，我們的研究團隊約有十多人參加，並於會中有壁報論文、口頭報告等發表。

大會安排幾場重要演講：

1. Keynote Plenary：此次的主題為Global Regulatory Forum on Real-World Evidence。大會邀請了來自加拿大衛生部和美國FDA的官員，就使用真實世界數據（RWD）和真實世界證據（RWE）等藥物流行病學研究來支持decision-making相關的科學措施和目前的方法進行討論。也探討在特定治療領域，包括腫瘤學、罕見疾病和傳染病中應用RWD的實例。透過這場演講，讓監管機構、學術界、業界和其他利害關係者可以互相交流想法，並探索使用RWD支持全球監管科學研究和決策所面臨的機會和挑戰。
2. Plenary Session: Patient Involvement in the Development and Safe Use of Medicines。近年來，全球各地的主管機關已呼籲加強患者參與藥物的開發和安全使用，像是：
 - 歐盟以IMI-Prefer收集病患的偏好，作為醫療產品決策依據
 - 美國FDA以 Patient-Focused Drug Development (PDUFA VII Commitment)融合病患意見與藥物開發和評估
 - EMA訂定Good Pharmacovigilance Practice (GVP Module XVI, Rev 3)關於病患參與的additional risk minimization (風險最小化)措施，其中包括工具和有效性指標的選擇。

2022年International Organizations of Medical Sciences

(CIOMS)的報告也強調了系統性地讓病患參與在藥物的整個生命週期中的重要性，從早期開發到監管過程，再到醫療照護中的安全使用。顯示未來在藥物開發乃至臨床應用時，納入病患意見的重要性。

3. Hot topic: Health Equity and Diversity in

Pharmacoepidemiology Research: Making Change Happen

一直以來，醫療照護公平和差距是一直存在的問題，特別是在COVID-19大流行更暴露了長期以來在這方面存在的種族、民族、經濟和區域的不平等。經由藥物流行病學可以發現這樣的問題，在現實世界人群的健康方面發揮重要作用。問題是，藥物流行病學家如何將健康公平付諸實踐？在這個演講中，首先定義醫療照護公平性研究中的重要概念，並將這些納入更廣泛的研究和醫療背景中考慮。演講中也討論如何應用藥物流行病學研究方法來測量醫療照護差距。在台灣，由於全民健保的覆蓋率很高，這個議題也許並不像其他國家那麼嚴重；但由於城鄉差距所導致的就醫可近性還是存在差異的，雖然本院所參與的偏鄉醫療可以為偏遠的病患提供一些醫療照護的服務，但其他沒有相關醫療服務的偏遠地區則有待相關單位進行相關措施擬定。

期間，筆者也參加幾場有興趣的topic：

1. Data to Action: Leveraging Drug Utilization Research to

Shift Clinical Practice and Health Policy。藥物利用研究

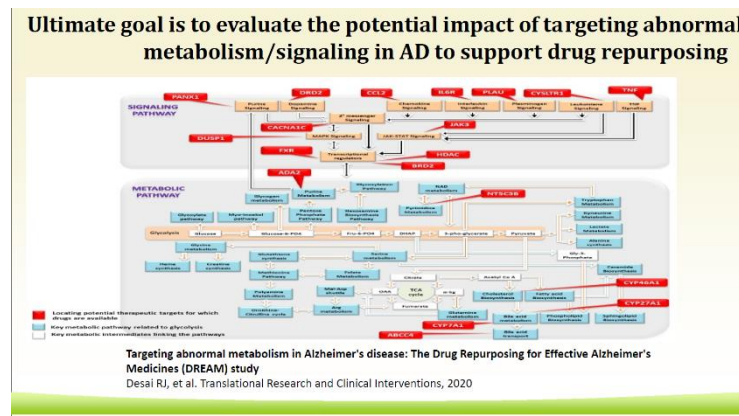
(DUR)是藥物流行病學中最古老和基礎的領域之一。這個領域從早期描述用藥情況的研究發展到更高級的使用現實世界數據

(RWD)來評估、預測和評估政策以及臨床實踐變化的影響。此

topic由四位來自澳洲、美國、丹麥與加拿大的專家，分享真實研

究和經驗，以說明跨學科的DUR研究所獲得的發現的使用和影響。講者們分享了DUR在老年醫學、疼痛治療、兒童與青少年精神健康及政策制定的相關應用。講者也提及了DUR的研究是the simple the better，畢竟我們研究研究成果是必須能讓做決定的人看得懂才能發揮最大效果。

2. Integration of Systems Biology and Pharmacoepidemiology for Drug Repurposing Research: Lessons From the Drug Repurposing for Effective Alzheimer's Medicines (DREAM) Study。The Drug Repurposing for Effective Alzheimer's Medicines (DREAM) study是一項多學科合作研究，主要在確定可以用於治療Alzheimer's disease and related dementia (ADRD)的老藥新用候選藥物。

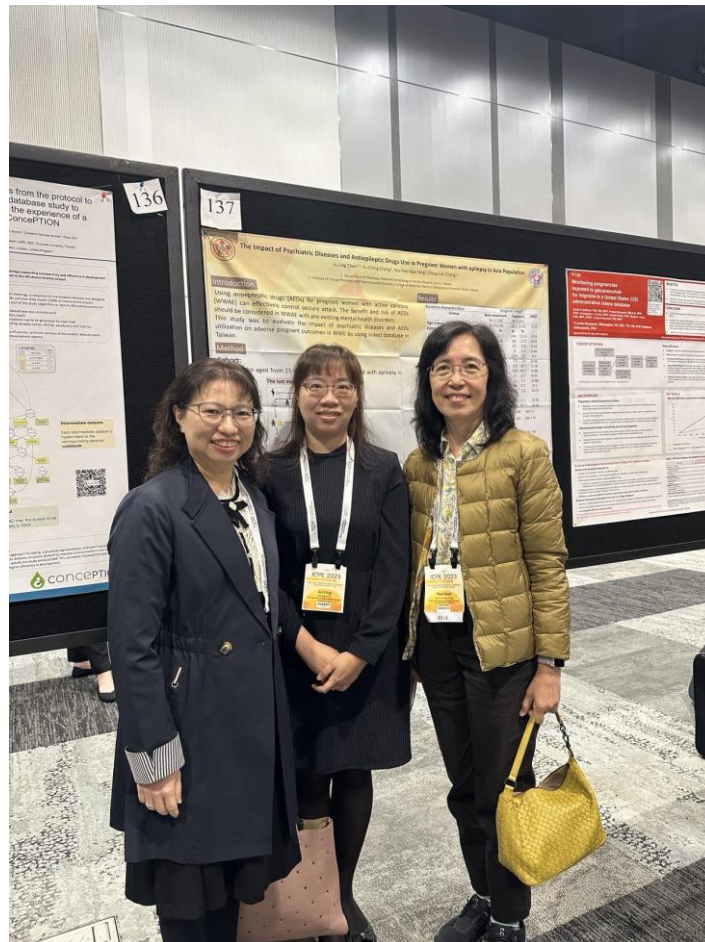
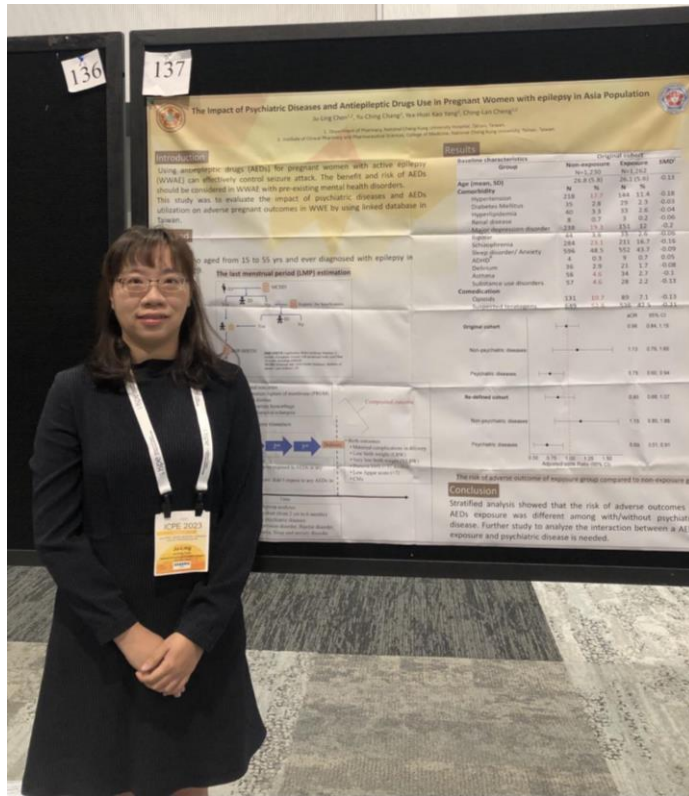


DREAM study綜合了代謝和轉錄學研究的假設，以及嚴格的藥物流行病學分析。筆者認為此研究非常有趣，基於藥理學相關研究推論可能的治療機轉，後依據機轉挑選相符的現行藥物進行藥物流病的分析，以推論該藥品是否可老藥新用成為ADRD的治療藥品。由此也可啟發我們與基礎學科的研究者合作，促進藥物的使用效益。

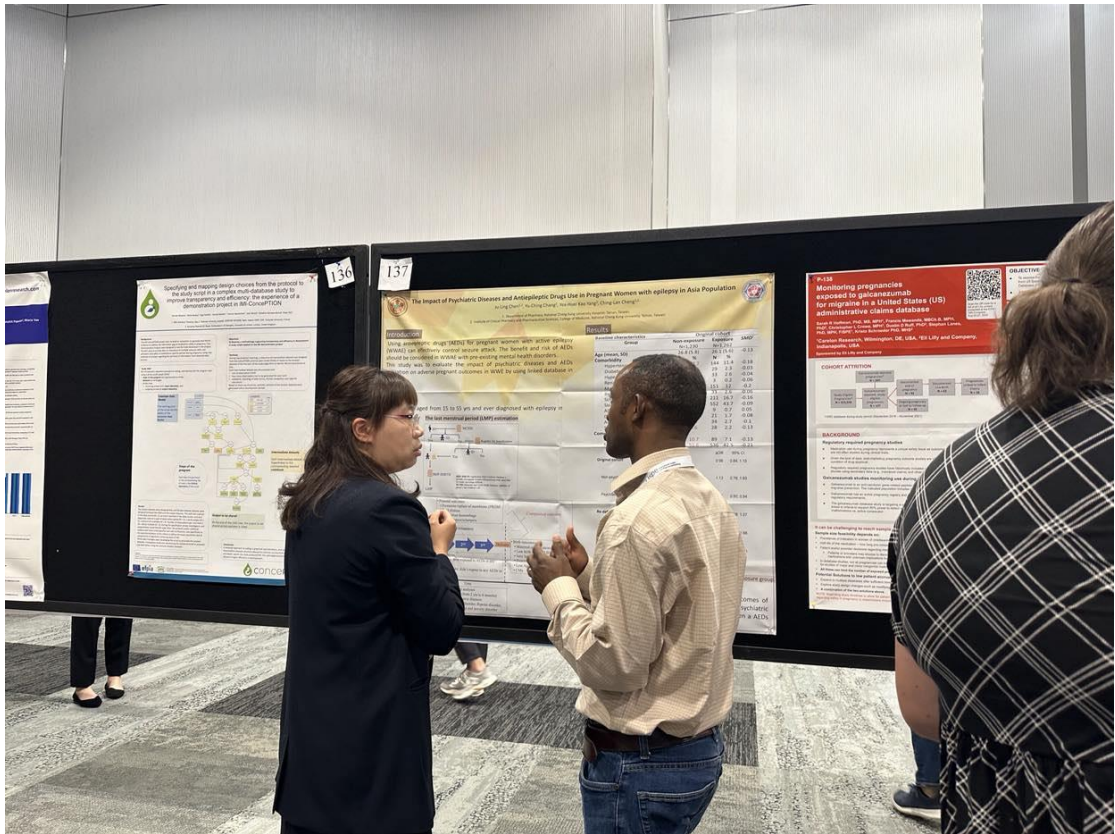
3. Deep Learning for Pharmacoepidemiologists: An Accessible

Introduction to Neural Networks。深度學習方法(DL)於醫學和醫療保健的應用越來越多。在這個領域的研究非常豐富，流行病學家、生物統計學家和其他健康研究人員能夠參與並貢獻於使用深度學習方法的研究非常重要。在提升醫療照護品質的同時，深度學習同時也存在著許多挑戰，包括評估系統的公平性或設計實用性和風險的評估。通過此課程，藥物流病的研究者們可以學習與資訊工程相關專家進行溝通，從而實現改進此技術應用的安全性和效益的合作。筆者從中學習常見的深度學習模型架構：feed-forward networks, convolutional neural networks, recurrent neural networks, and transformer models。討論每個模型的用例、實際考慮因素和限制。

4. 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。
5. 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” The Impact of Psychiatric Diseases and Antiepileptic Drugs Use in Pregnant Women with epilepsy in Asia Population” 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

三、參加會議心得

國際藥物流行病學會 (ISPE) 成立已有三十多年，其使命在於促進全球藥物流行病學領域的科學信息交流、政策制定、教育推廣以及宣傳，包括議題如藥物警示、藥物使用研究、療效比較評估和治療風險管理等。該組織的核心目標是提升全球公共衛生，特別關注健康平等和藥物安全等議題。ISPE 的會員來自不同領域，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，他們就藥物相關議題進行研究，並分布在製藥業、學術機構、政府機構、非營利組織和私營企業等不同領域。

藥物流行病學的研究主要集中於評估藥物使用的安全性、監測藥物的不良反應，以及制定風險管理策略，因此 ISPE 成為這一領域中討論研究方法、藥物政策和相關教育的重要平台。每年，ISPE 都舉辦國際藥物流行病學大會 (ICPE)，吸引來自世界各國的學者參與，這個會議提供了一個交流和討論的機會。大會包括教育培訓課程，適合初學者入門，也有高級課程，介紹先進的研究方法和模型，讓參與者獲益匪淺。此外，每年 ICPE 都會邀請知名學者，針對特定主題進行演講，今年的主題包括了各國主管機關如何利用 RWE 進行決策，也提及了藥物流行病學家如何促進醫療照護的公平性。會議還安排不同主題的座談會和口頭報告，參與者可以根據自己的研究領域進行交流和討論，了解世界各地研究學者的最新研究成果和方向，並可能修正或啟發自己的研究想法。所學到的研究方法和資源也對未來的研究有所幫助，同時也有助於建立國際合作關係。我在本次會議中有機會參加壁報發表，向其他研究者展示我們的研究成果，並介紹台灣健保資料庫的內容，這有助於提升台灣在國際上的知名度。

四、建議事項

(一)國內衛生主管機關可多派員參與此類會議：

我國的健保資料庫是極為重要的醫療相關研究資料來源，被廣泛應用於藥物安全性、風險評估等重要研究領域。這個資料庫包含了 99%以上全人口的就醫記錄，具有極高的資料完整性和長期追蹤性，因此吸引了眾多學者的關注。許多研究者希望能夠與我國建立合作夥伴關係，以利用這一寶貴的資源進行多國研究合作。這些研究成果有望為衛生主管機關的政策制定提供有力的參考，同時也有助於臨床醫師做出更明智的治療決策，進一步提升醫療照護品質和病患的用藥安全。

近年來，許多國家的主管機關，如 FDA 和 EMA，逐漸接受真實世界證據（RWE）作為臨床試驗的替代品，作為決策的參考依據。因此，RWE 的應用前景將逐漸擴大。然而，正確地分析和解釋這些資料庫的資料是一個關鍵議題，需要深入研究和討論。因此，我建議主管機關派遣代表參加相關會議，不僅可以增進對研究方法的了解，還可以與歐美等地官員進行交流，這將對我們的研究和政策制定都有重要影響。

此外，有關保險資料的研究引發了對個人資料安全和隱私的廣泛討論，這不僅在我國如此，在其他國家也面臨相似的問題。我國的健保資料庫包含大多數國民的資料，具有高度代表性，並且提供了有關藥物和醫療處置等方面的豐富信息，這是進行研究的巨大優勢。然而，在這些研究中，個人資料的使用範圍必須受到嚴格控制。因此，主管機關需要建立合理的管理機制，以確保在保護個人資料安全的前提下，研究能夠順利進行。同樣，派遣代表參加國際會議可以與歐美等先進國家的官員交流，共同探討資料安全管理的最佳實踐，以確保我們的研究與國際接軌。

(二)擴增研究材料內容：

除了健保資料庫，各醫療機構的電子病歷，也被稱為 Electronic Medical

Records (EMR)，同樣是一個極為重要的資料來源。EMR 可以彌補健保資料庫中一些缺失的資訊，例如實驗室檢查數據、病人的生活習慣（如抽煙或飲酒），這些資料對於研究非常關鍵。近來，成大醫院也積極建立自己的資料庫並進行試用中，期待未來此資料庫的應用與發展。

此外，國內還有一些小型的登錄資料庫或由政府主導的調查資料（例如健康調查等），如果能夠將這些資料整合應用，將有望加強我們的研究能力，擴展研究範疇。然而，如上所述，如何在確保個人資料安全和隱私的前提下進行資料整合，這是一個需要專業知識和政策支持的重要議題。因此，我認為需要更多國內的專家學者以及政府官員參與討論和合作，並透過參與國際會議認識國外學者，互相學習，以制定出適用於國內的最佳實踐和政策。這種跨領域的合作將有助於提高我們的研究水平，更好地服務國內健康照護和病患。

(三)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，第十五屆亞洲藥物流行病學研討會將在印度舉辦，相較於ICPE的年度會議，此會議對我國相關的研究者來說，參加的費用與交通負擔相對較少。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

The Impact of Psychiatric Diseases and Antiepileptic Drugs Use in Pregnant Women with epilepsy in Asia Population

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

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

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

Background: Using antiepileptic drugs (AEDs) for active pregnant women with epilepsy (WWE) can effectively control seizure attack. The benefit and risk of AEDs should be considered in WWE with pre-existing mental health disorders.

Objective: This study was to evaluate the impact of psychiatric diseases and AEDs utilization on adverse pregnant outcomes in WWE by using linked database in Taiwan.

Method: We identified a cohort of pregnancy women with active epilepsy in 2009 to 2018 by linking three databases (Maternal and Child Health Database, National Health Insurance Database, and Birth Certificate Database). Active epilepsy was defined as pregnant WWE with at least two epilepsy visits on separate date or at least one hospitalization of epilepsy or had at least one AEDs prescriptions within two years prior to conception. WWE with major depression disorder, bipolar disorder, schizophrenia, sleep disorder and anxiety diagnosis were defined as with psychiatric comorbidities. Prenatal outcomes which included premature rupture of membrane, fetal distress, antepartum hemorrhage and pre-eclampsia/eclampsia and birth outcomes such as maternal complications in delivery, low birth weight, very low birth weight, preterm birth (<37 weeks), low Apgar score (<7), congenital malformations were evaluated as composite adverse pregnant outcomes. The primary analysis was to compare the risk of adverse outcome between AEDs exposure and non-exposure and stratified by psychiatric disease. We conducted a sensitivity analysis to redefined active epilepsy within 6 months period.

Results: There were 1,262 and 1,230 pregnant women met study criteria in exposure and non-exposure group, respectively. Compared to non-exposure group, the adjusted

odds ratio for composite adverse outcome in exposure group was 0.98 [95% CI: 0.84-1.15]. Compared to non-exposure WWE without psychiatry, AEDs exposure WWE with psychiatry was not increase risk of adverse outcome (aOR=1.07 [95% CI: 0.84-1.35]). The stratified analysis showed that the risk was significantly lower in AED exposures than non-exposures among psychiatric subgroup (aOR=0.75, [95% CI:0.60-0.94]. Among non-psychiatric subgroup, AED exposure had marginal higher risk of adverse outcome than non-exposure ones (aOR=1.13, [95% CI:0.79-1.60]) Further sensitivity analysis showed similar results.

Conclusions: Stratified analysis showed that the risk of adverse outcomes of AEDs exposure was different among with/without psychiatric disease. Further study to analyze the interaction between a AEDs exposure and psychiatric disease is needed.