

出國報告（出國類別：開會）

參加 2024 40th 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 藥劑部藥師

派赴國家：德國

出國期間：2024/8/19-2024/8/30

報告日期：2024/10/24

摘要

本次出國參加第四十屆藥物流行病學研討會，並且於會中發表論文結果。會議地點為德國柏林。大會議程共包含2天pre-conference skills courses及3天conference session，前兩天的課程，主要介紹藥物流行病學的概念及研究方法，例如精準醫療的藥物流行病學研究、真實世界證據（RWE）研究的透明性和可重複性、因果關係推論與現在很熱門的Artificial Intelligence (AI)於藥物流行病學之應用、生物製劑/生物相似藥的真實世界研究設計等議題。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prevalent new user design、time zero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 COVID-19 Pandemic on the Consumption of Anti-hypertensive, Anti-diabetes and Anti-hyperlipidemic Medications]。會中與其他學者交流討論也吸收他人研究經驗，收穫頗豐。建議我國主管機關可以考慮提供相關RWE研究資源並派員參加此類會議，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	11
建議事項	12
附錄	
發表論文摘要	13

一、 本文

(一) 出國目的：

本次出國為參加第40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 skills courses及3天conference session，前兩天的pre-conference skills courses包含基礎與進階兩部分的課程。基礎的課程，主要為藥物流行病學的基本概念及研究方法，例如藥物流行病學的基本概念及在觀察性研究中很常使用的傾向分數介紹等議題；也安排不同領域的研究方法簡介包含精準醫療的藥物流行病學研究、真實世界證據（RWE）研究的透明性和可重複性、因果關係推論與現在很熱門的Artificial Intelligence (AI)於藥物流行病學之應用。進階藥物流行病學課程，包含Pragmatic trials研究方法、Regulatory Pharmacoeconomics、生物製劑/生物相似藥的真實世界研究設計與醫材的流行病學研究等。可依照自己研究領域及興趣參加不同課程。



筆者與指導教授、國衛院研究員合影

筆者參與了「Risk Minimization and Communication: Scientific Approaches and Case Studies for Designing and Evaluating Interventions for the Safe Use of Medicines」與「Practical Skills in Protocol Writing and Statistical Analytic Programming Relevant to Studies Generating Real-World Evidence (RWE)」。

Risk Minimization and Communication也就是在藥物流行病學中會探討” 風險最小化和溝通”， 這個主題主要關注如何降低醫療干預（例如藥物使用）所帶來的風險，同時有效地向相關方（如患者、醫療提供者和監管機構）傳達這些風險和相關信息。簡單先做一些定義

- 風險最小化：
 - 指通過設計和實施干預措施，減少患者在接受治療過程中可能遭遇的負面影響或副作用。
 - 包括風險評估、風險管理策略以及對於特定人群的預防性措施。
- 風險溝通：
 - 是指向患者和醫療專業人士清晰、準確地傳達有關風險的資

訊。

- 強調信息的透明度，以便患者能夠做出知情選擇，並提高他們對治療的信任。

使用的藥物流行病學方法有Measuring Impact - ITS (Interrupted Time Series Study) 中斷時間序列研究，通常用於評估某項干預措施（如政策變更或治療方案）對特定結果的影響。這種設計可以幫助研究者分析在干預前後，隨著時間的推移，結果指標的變化情況。

中斷時間序列研究設計進行藥物安全性或效果分析可以有多種應用，筆者認為可以在醫學中心進行的項目有：

- 治療方案變更的影響
- 研究在某一疾病治療方案改變後（例如更換一種抗生素）患者的療效和不良反應情況。收集變更前後的療效指標（如感染治癒率）和不良事件數據。
- 使用指引或政策變更的效果
- 分析新的用藥指引實施後，某藥物的使用模式和患者結果（如住院率、再入院率）的變化。
- 長期用藥的風險評估
- 評估長期使用某類藥物（如糖尿病藥物或抗癲癇藥物）對患者健康結果的影響。收集多年的數據，分析患者的併發症發生率。
- 藥物交互作用的監測
- 在醫院實施新的藥物交互作用檢查系統後，評估不良事件的發生率是否有下降，通過分析系統實施前後的患者記錄進行比較。
- 患者遵從性改善的效果
- 研究在實施某種衛教計劃（如用藥遵從性衛教）後，患者遵從性和健康結果（如控制血壓或血糖）的變化。

下午場的Practical Skills in Protocol Writing and Statistical Analytic Programming Relevant to Studies Generating Real-World Evidence (RWE)主要是學習如何增加自己寫研究計畫的能力，研究計畫需要有脈絡也嚴謹的在開始進行分析前就應該要定義好，當然研究問題也是非常的有趣!

在這個課程授課的學者在初步的課程結束後，使用了2個研究案例，讓與會者一起參與討論，在寫Proposal最重要的內容也有分享如下：

- 一個重要的研究問題
- 合適的研究設計與假設
- 研究資料來源
- 研究族群(納入及排除條件)
- 對照組
- 主要研究觀察結果
- 次要研究觀察結果
- 適當的統計分析方法

以上的每個部分都需要很仔細的與團隊討論

講者也另外補充：

- Translate clinical question to study question
- Why do we need real-world evidence, in addition to the supportive RCT findings?
- What would be the ideal/practical sources of real-world data?
- Who is the study population of interest and how will you identify it?
- How will you ensure that you are identifying the

appropriate patient population?

- What would be the appropriate comparator(s)?
- How will you measure “effectiveness,” i.e., what are the outcomes of interest and how will you identify them?
- What are the important confounders? Consider measured and unmeasured ones.
- What other biases should you consider (e.g., immortal person time bias, confounding by severity/channeling bias) and how will you handle them?

在撰寫研究計畫書的時候需要特別想清楚的，這些資訊都很適合與部內想要進行研究的藥師們一起分享。

進階的課程，筆者選了「Advanced Methods I: Let's GIT It Started: Transparency and Reproducibility Across the RWE Study Lifecycle with HARPER, GIT and the R Programming Language」與「Advanced Methods II: Target Trial Emulation for Causal Inference in Practice」

在上午的Advanced Methods I這課程中大概學了2個重要的觀念：

1. 了解目前真實世界的研究越來越重視透明度與可重複性
2. 講者使用「git」這個軟體，同時也實際操作讓與會者可以知道

在同一個團隊中，大家可以怎麼針對共同資料一起修改跟留下痕跡

筆者尤其對於這個共同資料特別的有興趣，因為在很多時候，我們需要針對共同的文件一起編修，有的時候寄來寄去，大家留下的版本都不一樣，而且無法留下紀錄，未來這也是一個可以提供單位學習的工具。

接著下午的Target Trial Emulation，我想這個是目前在很多真實世界研究中會看到的一個詞彙，是一種框架（framework），旨在幫助研究者

利用觀察性數據來模擬隨機對照試驗（RCT）的設計與分析。這個框架的主要目的是提高因果推斷的準確性，尤其是在無法進行隨機分配的情況下。

主要需要考量的框架如下：

- Research question
- Eligibility
- Treatment strategies
- Assignment
- Outcome
- Contrast

在寫的時候通常會需要把自己的RWE研究跟一個假想的RCT研究在這幾個面向進行比對，同時說明怎麼去進行RWE無法進行到的步驟，用什麼方式去減少Bias的發生

8/26-8/28是正式會議，大會安排幾場重要演講：

1. Keynote Plenary：此次的主題為The future of pharmacoepidemiology, powered by technology。有鑑於現在大多數患者和民眾都人手一支功能強大的手機或者有智慧手表，可以隨時蒐集健康資料，這代表著有新的數據來源、數據類型和需要的分析方法。透過ChatGPT及其他大型語言模型，我們也能看到人工智能的潛力。因此，大會展示當前已經觸手可及的技術如何推動藥物流行病學的進步。先廣泛概述這些技術如何幫助藥物流行病學研究為開端，隨後討論透過智能手機和穿戴裝置收集個人生成的健康數據（PGHD），以及利用AI分析大型、多模型數據等具體主題。重點介紹藥物流行病學過去、現在和未來的應用，以讓參加者理解如何將外部發展應用於藥物流行病學領域的工作。
2. Plenary Session 1:此場邀請到德國衛生部長分享

「Opportunities for Pharmacoepidemiology and the new healthcare data access law in Germany」，內容大致上精簡整理有：

- (1) 藥物流行病學的機會：強調如何利用藥物流行病學來改善公共健康，並更好地評估藥物的安全性和效果。
- (2) 醫療數據使用：介紹德國新通過的醫療數據訪問法，包括如何促進數據共享、提高醫療研究的效率，以及保障患者隱私。
- (3) 未來的政策方向：提到德國在推動數據驅動的醫療保健方面的計劃，以及如何在國際層面上與其他國家合作。

3. Plenary Session 2: Role of Real World Data for Regulatory Science when Randomized Clinical Trials are Not Feasible: Lessons Learned from Perinatal Pharmacoepidemiology. 一直以來，RCT研究為證明藥物療效與安全性的黃金標準，然而在某些族群卻常被RCT研究所排除，如小兒或懷孕婦女。由於倫理和醫療法律的考量，該領域主要依賴於觀察性研究，然而這類研究面臨許多與設計相關的常見方法學挑戰。在這場演講中，講者們強調這些年方法學進展、真實世界數據（RWD）在藥品監管和臨床建議中的作用，以及未來的發展方向。

4. Hot topic: Hot Topic Session: Should confounding control be based on subject-matter knowledge, or driven by the data? A debate

干擾因子是藥物流行病學的巨大挑戰。如果結果的預測因子在暴露組之間不平衡，則任何類型的觀察研究中都可能存在干擾因子，這種情況在治療分配不是隨機的而是由臨床決策驅動時經常出現。現在已經有多種策略可以處理干擾因子。此次，由兩名專家組成的兩

個團隊將展示他們關於是否應該從subject-matter knowledge角度或data-driven角度解決干擾因子問題的最佳知識。各團隊像辯論賽一樣提出論點和反駁，聽眾也有機會「提問和互動」，並留有一個開放式ending。會後大家也還在互相問「你是哪一派的?」，可以交流彼此的看法，十分有趣。

期間，筆者也參加幾場有興趣的topic：

- Prevalent New User Designs: State of the Science and Considerations for Complex Clinical Scenarios。近年來，Prevalent New User, PNU在藥物流行病學研究中的使用逐漸增加。過去最常見的是使用於研究第二型糖尿病藥物的療效比較。對於其在更複雜臨床情境中的使用則較有限，這些情境包括存在多種治療選擇的複雜治療路徑、累積效果和病情嚴重程度的變化等。這些情境可能會導致異質性的既有使用者，這些使用者可能曾以多種不同的順序使用過多種治療方式（例如多發性硬化症和類風濕性關節炎）。目前尚不清楚傳統的PNU設計是否能在這些情境下有效解決研究既有使用者所產生的偏差。在講者的介紹下，認識在某些臨床情境下，傳統PNU實施在減少偏差方面可能不足的情況。並探討擴展PNU設計以應對複雜臨床情境的不同方法學途徑。
- Specification of Time Zero in Causal Inference Studies Using Real-World Data: Challenges and Solutions。真實世界數據（RWD）研究與隨機對照試驗的主要差異來自於納入條件、開始追蹤時間和治療策略分配的不一致。Target trial emulation強調在“時間點零”（time zero）上對治療分配和追蹤開始的對齊。指定時間點零有時很簡單（如比較兩種治療策略的開始），但在某些情況下則具有挑戰性（如當時間點零不唯一或治療策略在時間點零時不可識別）。此演

講回顧了對齊時間點零、納入條件和治療分配的重要性。並根據已發表的案例研究，為處理時間點零的兩個常見挑戰提供解決方案：

■ 挑戰1：時間點零不唯一

i. 解決方案1：使用baseline、time-fixed exposure進行連續試驗模擬

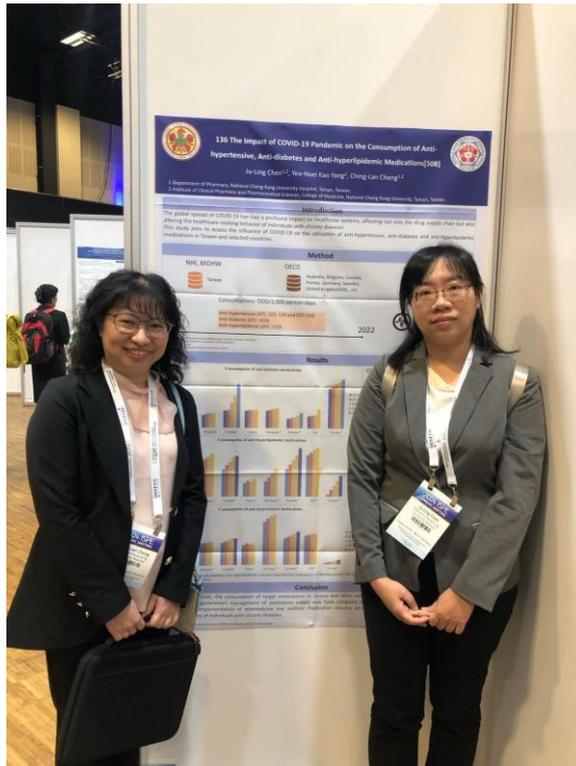
ii. 解決方案2：使用time-varying exposure進行單次試驗模擬

■ 挑戰2：治療策略在時間點零無法區分

i. 解決方案1：Cloning

ii. 解決方案2：隨機分配

- 會議中安排了多場口頭報告，報告者大多來自世界各地的學生，涵蓋多個領域的主題。除了可以掌握各個研究的最新進展和動向，還能借鑒他人展示研究成果的方式。通過即時的問答環節，可以了解其他學者對自己研究的建議，這對未來的研究發展非常有幫
- 除了口頭報告之外，會場還有許多壁報展示。相較於口頭報告，壁報內容更加多元，並且能夠與壁報作者現場交流，這提供了一個拓展合作夥伴的良機。筆者此次為壁報發表，發表題目為” The Impact of COVID-19 Pandemic on the Consumption of Anti-hypertensive, Anti-diabetes and Anti-hyperlipidemic Medications.” 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



筆者與研究室團隊合影

(三) 參加會議的心得：

國際藥物流行病學會 (ISPE) 成立約四十年，旨在推動全球藥物流行病學的科學交流、政策制定、教育推廣和倡導，涵蓋藥物警示、藥物使用研究、療效比較與風險管理等領域。其核心目標是提升全球公共衛生，特別關注健康平等與藥物安全。ISPE 的會員來自多個專業領域，如流行病學、生物統計學、醫學、藥學、衛生經濟學等，並活躍於製藥業、學術機構、政府機構和非營利組織等。

藥物流行病學的研究重點在於評估藥物的安全性、監測不良反應及制定風險管理策略，ISPE 在這方面為學術討論、政策研擬和教育交流提供了重要平台。每年舉辦的國際藥物流行病學大會 (ICPE) 吸引全球學者參與，提供學習和討論的機會。大會設有教育課程，從基礎到高階，涵蓋先進的研究方法和模型。今年的主題包括熱門話題穿戴裝置所收集的資料分析、持續討論主管機關如何利用真實世界數據 (RWE) 進行決策等。會議還安排了座談會和口頭報告，參與者可以根據自己的研究領域交流討論，獲取全球最新研究成果，啟發未來研究方向。

此次大會也為筆者提供了發表壁報的機會，展示我們的研究成果，並介紹台灣健保資料庫，這不僅有助於提升台灣的國際知名度，也促進了國際合作和研究交流。

(四) 建議事項：

1. 政府單位的政策與資源支持，並建立 RWE 研究標準與指引：

建議政府單位可以考慮加強對真實世界證據（RWE）研究的支持，像是針對藥物在妊娠和哺乳期的安全性研究。政策上可推動更透明、標準化的數據共享框架，確保研究人員能夠獲取多層次的健康數據。會議中也發現許多國家的主管機關，如 FDA 和 EMA，可接受真實世界證據（RWE）作為臨床試驗的替代品，作為決策的參考依據。因此，建議政府機關可延請專家學者建立 RWE 研究標準與指引，推廣適合我國的 RWE 研究指引和倫理準則，確保在數據蒐集、處理和分析時符合安全、隱私和合規的要求，並鼓勵高品質的研究。也可促進多部門合作，鼓勵衛生機構、藥品監管部門和產業間的合作，以便更高效地利用跨領域資源進行醫藥安全監測，尤其是針對特殊族群用藥的風險評估。

2. 參加亞洲區藥物流行病學年會：

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。雖然參與者眾，會議內容十分豐富，但是路程遙遠且經濟負擔也較高。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。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 COVID-19 Pandemic on the Consumption of Anti-hypertensive, Anti-diabetes and Anti-hyperlipidemic Medications.

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: The global spread of COVID-19 has had a profound impact on healthcare systems, affecting not only the drug supply chain but also altering the healthcare-seeking behavior of individuals with chronic diseases.

Objective: This study aims to assess the influence of COVID-19 on the utilization of anti-hypertensive, anti-diabetes and anti-hyperlipidemic medications in Taiwan and selected countries.

Method: A cross-sectional study was conducted to evaluate the medication consumption trends from 2018 to 2022. The data was obtained from Taiwan National Health Insurance Administration, Ministry of Health and Welfare and the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) which included the data of developed countries such as Australia, Belgium, Canada, France, Germany, Korea, Sweden, and the United Kingdom...etc. We standardized the consumptions into Defined Daily Dose (DDD) per 1,000 person-days and classified into three target categories using the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) coding as anti-hypertensive (C02, C03 and C07-C09), anti-diabetes (A10) and anti-hyperlipidemic (C10) medications. Trend test was performed using linear regression analysis. The consumption trends of developing countries such as Turkey and Hungary were also tested as the sensitivity analysis.

Results: In Taiwan, antihypertensive medication consumption was significantly increased from 200.6 in 2018 to 230.6 DDD/1,000 person-days in 2022, $p= 0.0004$. Similarly, antidiabetic medication usage rose from 145.1 in 2018 to 170.6 DDD/1,000 person-days in 2022, $p <.0001$. Hyperlipidemia medication consumption increased from 64.1 in 2018 to 95.1 DDD/1,000 person-days in 2022, $p <.0001$. Overall, the

consumption of target medications in Taiwan showed an increasing trend and was not significantly affected during the pandemic. The trends were consistent with other pharmaceutical advanced countries. In sensitivity analysis, Hungary showed a stable trend of target medications ($p > 0.05$) while a significant increased trend was found in Turkey ($p=0.02$).

Conclusions: During the pandemic, the consumption of target medications in Taiwan and other selected countries remained relatively stable, suggesting that government management of medication supply may have mitigated the impact of drug shortages on patients. Moreover, the implementation of telemedicine and outdoor medication delivery services has contributed to maintaining the pharmacotherapy of individuals with chronic diseases.