

定性和混合方法研究在患者参与药物研发中的应用

褚红玲^{1,2}, 徐岩³, 韩晟⁴, 赵立波⁵, 李楠², 陶立元², 曾琳², 卓琳²,
陈亚红⁶, 赵一鸣², 李海燕^{1,3}, 詹思延^{2,7}

(1 北京大学第三医院心血管内科, 北京 100191; 2 北京大学第三医院临床流行病学研究中心, 北京 100191; 3 北京大学第三医院药物临床试验机构, 北京 100191; 4 北京大学药学院药事管理与临床药学系, 北京 100191; 5 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 6 北京大学第三医院呼吸与危重医学科, 北京 100191; 7 北京大学公共卫生学院, 北京 100191)

[摘要] 患者参与药物研发是以患者为中心的药物治疗的重要组成部分,其价值已得到国际上医药科技领先国家和地区的认可并在积极探索其实施。我国国家药品监督管理局药品审评中心自2021年11月以来,已发布6个相关指导原则或征求意见稿。患者通过全程、深度参与药物研发整个生命周期,及时提供意见和反馈信息,而这些信息的收集和分析需要科学的研究方法保证患者数据的质量和结果报告的严谨性、透明性。定性或混合方法研究正是适用于患者开放式反馈信息收集、分析和报告的科学研究方法。但是这2种方法在以定量为主导的药物研发领域尚不被广泛认识,因此本文将对这2种方法及其在患者参与药物研发中的应用做简要介绍,以期业内人士能应用科学方法提高患者参与药物研发的质量。

[关键词] 患者参与; 药物研发; 定性研究; 混合方法研究

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)14-1392-06

The application of qualitative research and mixed methods research in patient involvement in drug development

CHU Hong-ling^{1,2}, XU Yan³, HAN Sheng⁴, ZHAO Li-bo⁵, LI Nan², TAO Li-yuan², ZENG Lin², ZHUO Lin²,
CHEN Ya-hong⁶, ZHAO Yi-ming², LI Hai-yan^{1,3}, ZHAN Si-yan^{2,7}

(1 Department of Cardiovascular, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2 Research Center of Clinical Epidemiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 3 Drug Clinical Trial Institute, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 4 Department of Pharmacy Management and Clinical Pharmacy, Peking University, Beijing 100191, China; 5 Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 6 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 7 School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China)

[Abstract] Patient engagement in drug development is a vital part of patient-centered drug development, and its value and implementation have been recognized and actively explored by leading countries or regions in the field of medicine all over the world. Since November 2021, the Center for Drug Evaluation has issued six guidelines or drafts for patient-centered drug development. Patients provide suggestions and feedback in time through deep participating in the drug development, while collecting and analyzing the information require scientific research methods to ensure the quality of patient data and the rigor and transparency of reports. Qualitative or mixed-methods

[基金项目] 国家卫生健康委医院管理研究所医疗质量循证管理持续改进研究项目(YLZLXZ22G050); 国家自然科学基金资助项目(91846303); 比尔·盖茨基金资助项目(INV-035024)

[作者简介] 褚红玲,女,博士研究生,主要从事临床研究方法学,定性和混合方法研究在医学领域的应用。E-mail:18810530974@163.com。

[通讯作者] 詹思延,女,教授,博士生导师,主要从事药物流行病学。联系电话:(010)82266670,E-mail:siyan-zhan@bjmu.edu.cn。李海燕,女,主任医师,主要从事新药临床试验。联系电话:(010)82266226,E-mail:haiyanli1027@hotmail.com。

research is a scientific research method suitable for patients open information collection, analysis, and reporting. However, these two methods may not be widely recognized in the field of drug development. Therefore, this paper briefly introduces these two methods and their application in patient involvement in drug development, aiming to improve the quality of related research.

[Key words] patient involvement; drug development; qualitative research; mixed-methods research

随着我国创新药物研发速度加快,临床试验的难度和经济成本越来越高,新药研发模式逐渐走向以患者为中心的研发模式。我国国家药品监督管理局药品审评中心于2021年11月15日发布了《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》^[1],同年12月27日发布了《患者报告结局在药物临床研发应用的指导原则(试行)》^[2],2022年7月6日发布了《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则(征求意见稿)》^[3],2022年8月9日发布了《以患者为中心的临床试验设计技术指导原则(征求意见稿)》^[4]、《以患者为中心的临床试验实施技术指导原则(征求意见稿)》^[5]、《以患者为中心的临床试验获益-风险评估技术指导原则(征求意见稿)》^[6]。可见,我国对以患者为中心的药物研发开始了前所未有的重视。其

中,患者参与药物研发是以患者为中心的药物研发的重要组成部分,患者通过全程、深度参与药物研发整个生命周期,及时提供意见和反馈信息,可以有效提高药物研发的医学价值、社会价值和经济价值。

1 国内外患者参与药物研发的现状

图1汇总了国内外各主要监管机构发布的患者参与药物研发相关政策法规和指导原则。国内有学者对相关内容做过介绍,例如鲁爽等^[7]发表的《患者参与药物研发》一文详细介绍了美国^[8-9]、欧洲^[10]、日本^[11]患者参与药物研发的发展历程以及医药管理部门在该领域的里程碑事件。我国患者参与药物研发的工作开始较晚但行动密集,国家药品监督管理局药品审评中心自2021年11月15日至今共发布了6个相关文件^[1-6]。

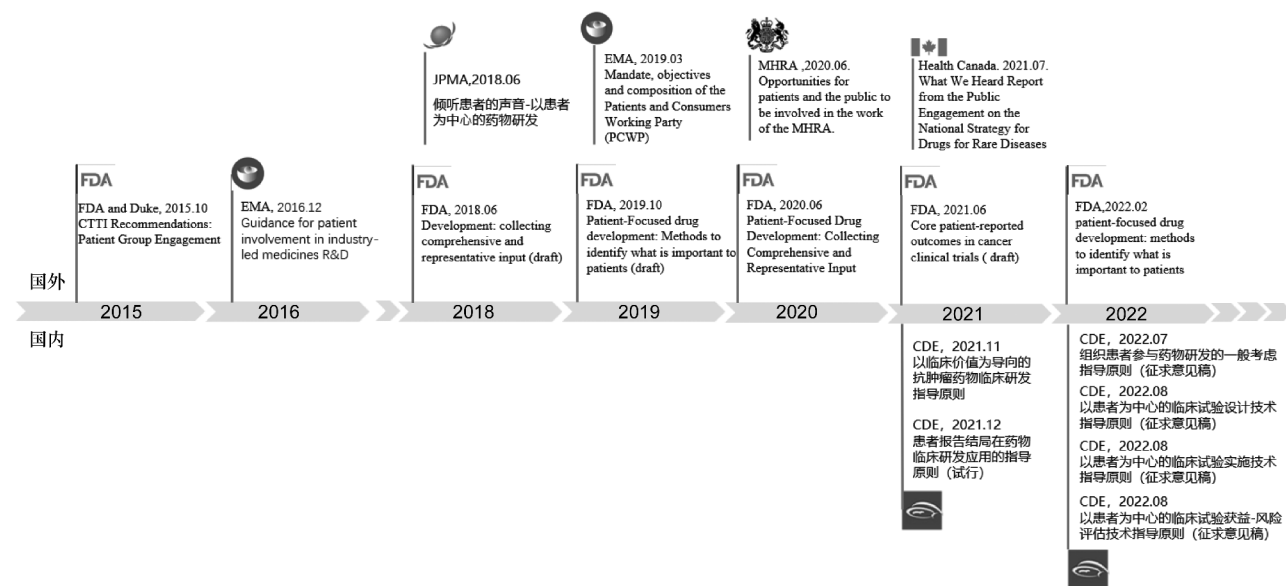


图1 国内外主要监管机构发布的患者参与药物研发相关政策法规与指导原则

国外各主要监管机构已发布的患者参与药物研发相关政策法规和指导原则中,美国^[11]、欧洲^[12]、日本^[13]3个国家/地区清晰介绍了患者参与药物研发的策略框架。我国于2022年发布的组织患者参与药物研发文件的征求意见稿中,从组织患者参与药物研发的目的出发,在研发立项、临床试验开始前、临床试验

实施过程中、临床试验结束后、药物获批准上市后5个阶段,分别列出患者参与的策略和目的^[3]。

2 患者反馈信息的收集和分析方法

上述患者参与药物研发的策略中,关于如何收集和分析患者反馈的信息,在上述各个患者参与策略文件中均未见明确的方法学指导,见表1。

表 1 国内外患者参与药物研发策略及数据收集评价方法

国家/地区	发布时间	患者参与药物研发的策略	患者参与的数据收集和分析方法
美国	2015 年 10 月	根据药物研发流程,在药物发现、临床前研究、I 期临床试验、II 期和 III 期临床试验、监管部门审查 5 个阶段,分别列出了患者参与策略	数据收集:定量调查为封闭式定量问卷调查;定性访谈为一对一访谈、焦点小组访谈等;混合方法为定量和定性数据均收集 数据分析:可以使用定量研究、定性研究和混合方法研究进行数据的收集、分析和报告撰写(美国 FDA 2020 年发布的方法指南中介绍)
欧洲	2016 年 12 月	在研究立项、研究设计和规划、研究实施、药物获批上市后 4 个阶段,分别列出了患者参与策略	数据收集:会议讨论、电话会议讨论等 数据分析:未见具体说明
日本	2018 年 6 月	与欧洲 EMA 类似,在研发立项、研究设计和规划、研究实施、药物获批上市后 4 个阶段,分别列出了患者参与策略,但细节略有不同	数据收集:小组访谈或个人访谈,通过电话、网络或移动设备实现 数据分析:未见具体说明
中国	2022 年 7 月	在研发立项、临床试验开始前、临床试验实施过程中、临床试验结束后、药物获批上市后 5 个阶段,分别列出了患者参与策略	数据收集:面对面会议、线上会议、电话、互联网链接、电子邮件等 数据分析:未见具体说明

美国 FDA 2020 年 6 月发布《以患者为中心的
药物研发:收集全面且有代表性的患者数据》以及
2022 年 2 月发布《以患者为中心的
药物研发:识别患者关注重点的方法》,详细介绍了使用定量研究、

定性研究和混合方法研究进行患者参与数据的收集
和分析^[8]。定量、定性和混合研究方法在研究问
题、方法特点、数据收集、数据分析方面特点和适用
的研究问题见表 2。

表 2 定量、定性和混合方法研究特点概要

研究要素	定量研究	定性研究	混合方法研究
研究问题	定量描述,因果推断、解释和预测	描述、理解、探索/证实	多重目的;为复杂问题/观点提供多维度、充分的解释和理解
研究的特点	在受控的条件下研究行为;研究单个变量的产生及其因果效应	试图理解参与者的观点、认知、体验和意义;研究对象包括来自自然或对照环境的小组或个体	研究多重的背景、条件或看法;研究多个因素的相互作用
数据收集	定量数据:通常使用结构化的数据收集工具	一般的定性数据收集的方法:个人深入访谈、参与式观察、现场笔记、开放式的问题	定性和定量的数据收集
数据分析	分析变量间的统计关系	使用描述性分析去识别模式、主题和整体特征	根据具体资料特点分别使用定量或定性的数据分析方法,然后进行 2 类数据结果的整合
举例	使用封闭式的调查工具,让患者在有限的选项中选择对应的患者对疾病或病症的体验,获得定量数据	通过访谈一组患者,描述其患病经历和感受	使用同时有开放式和封闭式问题的调查工具,以描述患者对疾病或状况的定量和定性体验

该表改编自 2020 年美国 FDA 发布的收集全面且具有代表性的患者资料的指南^[8]

3 定性和混合方法研究在患者数据收集、分析和报告中的应用

定量研究是新药研发领域的主导方法,定性研究和混合方法研究的使用较少见。而以患者为中心的新药研发鼓励患者积极参与药物研发整个生命周期,对新药研发需求、临床试验设计、实施、结果报告

与分享、上市后监督等环节提供意见和建议,在此模式下,定性和混合方法研究是用于收集和分析患者意见和建议的重要研究方法。

3.1 定性研究的应用 定性研究(qualitative study)是指研究者通过多种方法(如个人访谈、焦点小组讨论、观察等)完整而全面地收集资料,使用归纳的

方法分析资料,并对研究结果进行深入诠释。定性研究特别关注从研究对象的立场去看待问题,以了解他们的思想、感情和价值观^[14-16]。通过与研究对象充分互动,可以获得对研究问题更深入的见解和理解^[17]。因此,在患者参与药物研发全周期的各个阶段,可将定性研究应用于收集和分析患者的反馈信息,包括患者提出的需求、患者对结局指标的考虑、患者参与伦理审查的意见、患者参与临床试验实施过程管理和评估的信息反馈以及在研究结束之后的患者价值和意愿的探索。

定性研究的实施步骤主要包括^[17-20]:① 拟定研究问题和研究目的。② 文献综述,进一步明确该定性研究的重点。③ 拟定研究对象及样本量(需尽量覆盖不同类型患者,以便更好地达到信息饱和)。④ 数据收集,可根据问题特点和可行性采用一对一访谈、焦点小组讨论或观察法等进行数据收集[在我国国家药品监督管理局药品审评中心发布的

《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则》(征求意见稿)中提到,在组织患者参与药物研发工作之前,申办方要考虑组织形式,如面对面会议、线上会议(视频或者电话)、电话、互联网链接、电子邮件等,这些形式是定性研究资料收集的主要方式]。⑤ 数据分析,通常收集的数据为文字性资料,因此需采用定性研究资料分析方法,对资料进行编码、提炼和归纳。⑥ 报告撰写,建议遵循定性研究的报告规范,如定性研究统一报告标准(consolidated criteria for reporting qualitative research, COREC)^[21-22]或质性研究报告标准(standard for reporting qualitative research, SRQR)^[23-24],以保证定性研究过程和结果报告的透明性。

Janssens 等^[25]开展了一项关于多发性骨髓瘤患者需求的定性研究,旨在了解多发性骨髓瘤患者关注的临床需求和偏好。研究设计和方法见图 2。

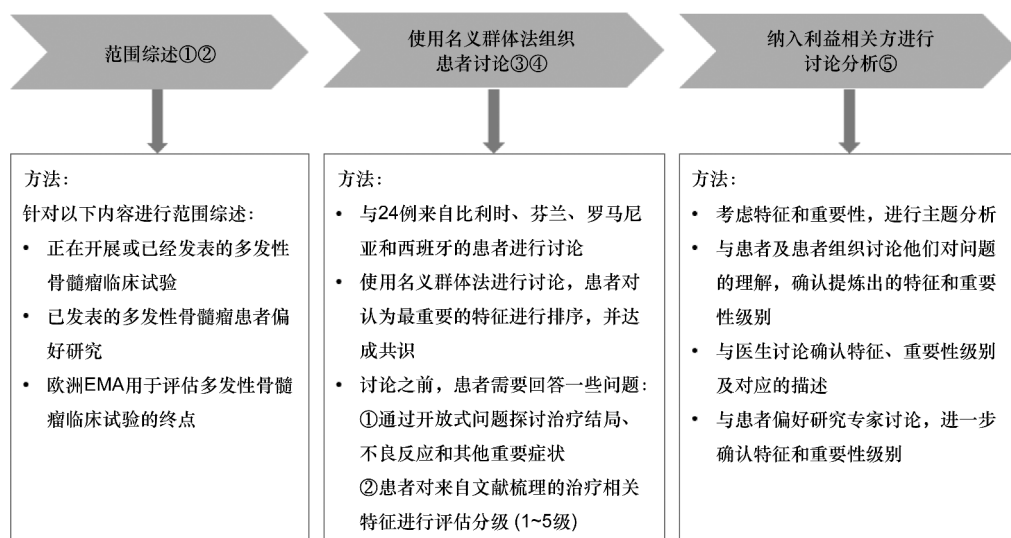


图 2 多发性骨髓瘤患者需求的定性研究设计(译自 Janssens 等^[25]文献)

该定性研究发现,多发性骨髓瘤患者不仅希望临床治疗可以延长生命,而且疗效能够持久,患者不希望短期的治疗效果会伴随永久性、严重的不良反应。同时对可能导致永久性器官损伤和危及生命的不良反应表示了担忧,包括不良反应的严重程度、持续时间的不确定性等。特别是骨折和神经病变,被认为是降低患者独立性和活动能力的主要问题。同时,患者讨论了疾病症状和其他治疗不良反应(思维问题、感染易感性增加、精力下降、疼痛、情绪和视力问题)对日常活动带来的负面影响。这项研究强

调了与多发性骨髓瘤患者就临床治疗结果、长期疗效及安全性的不确定性进行透明沟通的必要性。研究结果可以帮助药物研发人员和决策者了解多发性骨髓瘤患者临床治疗需求和偏好,为药物开发、疗效和安全性评价及临床实践提供患者意见。

从上述例子可见,定性研究从患者视角出发,重视患者参与及其观点的融入,获取患者提供的丰富信息,对于长期以定量为主导的医学研究来说是重要的突破。

3.2 混合方法研究的应用 混合方法研究(mixed

methods research)是指研究者在单个研究或某个研究方案中使用定性和定量方法来收集、分析数据资料,整合研究发现并做出推断^[26-27]。混合方法研究中,3种核心的设计类型分别为:探索性序列设计、解释性序列设计和聚敛式设计。探索性序列设计先采用定性研究探索研究问题,基于定性研究结果构建定量研究方案或工具,通过定量研究在更有代表性的大样本量中获取研究关注的信息的分布或效应。解释性序列设计,先进行定量调查,基于定量调查的结果,对于在定量中发现的关系、趋势或效应大小,后续开展定性研究进行深入的解释。聚敛式设计,同时进行定量和定性的数据收集和分析,两部分结果做相互比较、验证或补充。混合方法研究实施的基础是严格的实施定性和定量研究部分,在此过

程中,从研究问题、研究设计、研究对象的选择、数据分析和结果呈现中明确各个环节定性和定量之间的关系,并将定性和定量的数据和结果进行有序的整合。

Karagiannis等^[28]开展了一项以评估患者和临床医生对哪些治疗结果和药物有所偏好为目的,为治疗决策提供依据的混合方法研究。该研究采用了混合方法研究核心设计类型中的探索性序列混合方法研究设计(见图3),先对33例患者进行了焦点小组访谈,以探索患者对2型糖尿病带来的生活影响的想法。基于焦点小组讨论的结果,提炼出6个主要主题和15个子主题,并形成定量调查问卷,在656例患者和医生中进行定量调查,评估患者和临床医生认为的治疗结局和药物的重要性。

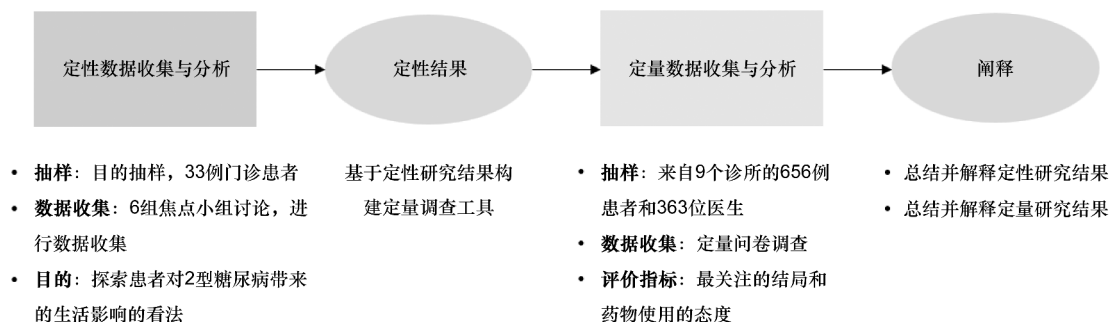


图3 探索性序列混合方法研究设计(根据文章内容制定^[28])

该研究定量调查结果发现,患者相对临床医生,更可能将预防截肢(OR:9.32;95%CI:6.51~13.35)、糖尿病眼病(OR:6.16;95%CI:4.63~8.21)、性功能障碍和中风视为重要,而临床医生相对患者更有可能选择低血糖风险以及降低全因死亡率、糖化血红蛋白和体重。与临床医生相比,患者不太关心药物成本(OR:0.16;95%CI:0.11~0.23),但更关心给药途径和血糖自我监测的频率。证明患者和临床医生对治疗结果和药物特征的相对重要性的看法不同。这为治疗决策提供了参考,也为糖尿病药物研发提供了患者需求。

上述2个案例从患者参与获取、分析和解释患者治疗需求、期望、偏好等维度呈现了定性研究和混合方法研究的优势。而在患者参与药物研发的全周期中,除了患者需求和患者偏好,还有试验过程的评估反馈、患者招募和随访的建议以及研究结果的解读反馈等维度,其数据特点和上述2个文献案例类似。

在组织患者参与药物研发过程中,对于不同维

度信息的收集、分析和呈现,可以根据具体的研究目的、研究问题、目标人群的可及性、需要获取的最有价值的信息类型、现有文献和数据状况、研究者可以投入的时间和预算等选择合适的研究方法。

4 结语

2021年10月,ICH E8(R1)指导原则的更新增加了患者参与药物研发的内容,提出了在药物研发过程中咨询患者和/或患者组织的价值^[29]。我国国家药品监督管理局药品审评中心从2021年11月15日至2022年8月9日发布的6个与以患者为中心的药品研发相关的指导原则(试行或征求意见稿),强调了以临床价值为导向、以患者为中心、重视患者参与的研发理念。一系列文件的发布,意味着患者参与药物研发的实施已经有了强有力的抓手,科学严谨的定性和混合方法研究更将有助于患者信息的收集、分析和应用从经验型向科学型转变,提高研究质量和研究价值,但目前定性和混合方法研究在我国医学领域的应用实践尚不够充分。本团

队自2018年以来,一直积极推动定性和混合方法研究在医学研究领域的应用,在多项研究中使用定性和/或混合研究方法进行临床试验的过程评价,收集和分析患者在临床研究中的反馈,以提高临床试验干预措施的依从性,或对试验结果进行解释。但在患者参与药物研发中的应用仍需进一步探索,如患者代表性、信息代表性、资料分析、研究报告的规范性及研究效率等。期待定性和混合方法研究与我国患者参与药物研发实践共同发展,为进一步推进以患者为中心的药物治疗策略实施保驾护航。

[参 考 文 献]

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》的通告(2021年第46号)[EB/OL]. (2021-11-15) [2022-03-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080bb7ab2f538e>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《患者报告结局在药物临床研发中应用的指导原则(试行)》的通告(2021年第62号)[EB/OL]. (2021-12-27) [2022-03-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c2f79c22e8678241b030c71523eb300e>.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评. 组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则[EB/OL]. (2022-07-06) [2022-08-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2981a587ba89aa368130ac1565fb04f>.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《以患者为中心的临床试验设计技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. [2022-08-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0cccaaf15aeb73dceb7f4d4d3e3e88b1c>.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《以患者为中心的临床试验实施技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. [2022-08-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/47f15561b3121091d100e6146fc5249a>.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《以患者为中心的临床试验获益-风险评估技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. [2022-08-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/fc162e0cda62ebf42754ee90a98035dd>.
- [7] 鲁爽,陈颖,王涛. 患者参与药物研发[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(2): 188-192.
- [8] ADMINISTRATION FDA. Patient-Focused Drug Development; Collecting Comprehensive and Representative Input Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders[EB/OL]. (2020-06-16) [2022-03-01]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-collecting-comprehensive-and-representative-input>.
- [9] ADMINISTRATION FDA. Patient-Focused Drug Development; Methods to Identify What Is Important to Patients[EB/OL]. [2022-03-02]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-methods-identify-what-important-patients>.
- [10] IMI. A short guide to successful patient involvement in EU-funded research[EB/OL]. [2022-08-11]. https://www.imi.europa.eu/sites/default/files/uploads/documents/get-involved/patients/UBIOPRED_guide_2016.pdf.
- [11] CTTI. CTTI Recommendations; Patient Group Engagement[EB/OL]. (2015-10-31) [2022-08-20]. https://www.ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Patient_Group_Engagement_Recs.pdf#:~:text=CTTI%20Recommendations%3A%20Patient%20GroupEngagement%20October%202015%20CTTI%20MISSION%3A,increase%20the%20quality%20and%20efficiency%20of%20clinical%20trials.
- [12] GEISSLER J, RYLL B, DI PRIOLO SL, et al. Improving patient involvement in medicines research and development: a practical roadmap[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2017, 51(5): 612-619.
- [13] 日本制药工业协会. 患者の声を活かした医薬品開発-製薬企業による Patient Centricity[EB/OL]. (2018-06-30) [2022-08-20]. https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc000005m95-att/patient_centricity.pdf.
- [14] 褚红玲,曾琳,李楠,等. 定性研究方法在临床研究设计与实施中的应用[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(42): 3427-3429.
- [15] 张梓寒,徐敏杰,刘孟宇,等. 论定性研究方法在中医方案优化中的应用[J]. 世界中医药, 2022, 17(20): 2930-2935.
- [16] 于燕乔,史大卓,曲华,等. 定性研究方法在中医药领域的应用与思考[J]. 世界中医药, 2021, 16(13): 2058-2060.
- [17] MOSER A, KORSTJENS I. Series: Practical guidance to qualitative research. Part 1: Introduction[J]. *Eur J Gen Pract*, 2017, 23(1): 271-273.
- [18] KORSTJENS I, MOSER A. Series: Practical guidance to qualitative research. Part 4: Trustworthiness and publishing[J]. *Eur J Gen Pract*, 2018, 24(1): 120-124.
- [19] KORSTJENS I, MOSER A. Series: Practical guidance to qualitative research. Part 4: Trustworthiness and publishing[J]. *Eur J Gen Pract*, 2018, 24(1): 120-124.
- [20] MOSER A, KORSTJENS I. Series: Practical guidance to qualitative research. Part 1: Introduction[J]. *Eur J Gen Pract*, 2017, 23(1): 271-273.
- [21] 费宇彤,刘建平,于河,等. 报告定性研究个体访谈和焦点组访谈统一标准的介绍[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(2): 115-118.
- [22] TONG A, SAINSBURY P, CRAIG J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups[J]. *Int J Qual Health Care*, 2007, 19(6): 349-357.
- [23] O'BRIEN BC, HARRIS IB, BECKMAN TJ, et al. Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations[J]. *Acad Med*, 2014, 89(9): 1245-1251.
- [24] 杨琳,杨志英,阮洪. 质性研究报告标准介绍及思考[J]. 护理学杂志, 2019, 34(14): 105-108.
- [25] JANSSENS R, LANG T, VALLEJO A, et al. Patient preferences for multiple myeloma treatments: a multinational qualitative study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 686165.
- [26] CRESWELL J, CLARK VP. Designing and conducting mixed methods research[M]. SAGE Publications Inc, 2017.
- [27] 褚红玲, MICHAEL DF, 李楠,等. 混合方法研究及其在临床研究中的应用[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(12): 950-953.
- [28] KARAGIANNIS T, AVGERINOS I, TOUMPALIDOU M, et al. Patients' and clinicians' preferences on outcomes and medication attributes for type 2 diabetes: a mixed-methods study[J]. *J Gen Intern Med*, 2020; 1497-1525.
- [29] ICH. GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL STUDIES E8(R1)[EB/OL]. [2022-08-11]. https://database.ich.org/sites/default/files/E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf.

编辑:毕晓帆/接受日期:2022-11-01