·综述·

多准则决策分析在药物效益风险评价领域的应用研究进展

黄倩倩,王　涛,康　琪,陈　杨,瞿礼萍,邹文俊
(成都中医药大学药学院,成都 611137)

[摘要]　药物效益风险评价(benefit-risk assessment,BRA)是药物警戒过程中的重要内容,多准则决策分析(multi-criteria decision analysis,MCDA)是BRA实施方法中应用最广泛、接受度最高的定量方法,用于决策者权衡不同药物治疗方案的效益和风险。目前,MCDA模型广泛应用于药物BRA研究,主要涉及化学药物、生物制品以及中药制剂等方面。本文综述了MCDA模型在药物BRA领域中的概念、实施框架以及应用进展,探讨其优势与不足,并展望其发展趋势,旨在为广大药物研发工作者应用MCDA模型开展药物BRA研究提供理论指导。

[关键词]　多准则决策分析;药物效益风险评价;研究进展
[中图分类号]　R969.3　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003-3734(2021)22-2069-06

Research progress in application of multi-criteria decision analysis in the field of drug benefit-risk assessment

HUANG Qian-qian, WANG Tao, KANG Qi, CHEN Yang, QU Li-ping, ZOU Wen-jun
(*College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu* 611137, *China*)

[**Abstract**]　Drug benefit-risk assessment (BRA) is an important part of pharmacovigilance. Multi-criteria decision analysis (MCDA) is the most widely used and most accepted quantitative method in the implementation of BRA. It is used by decision makers to weigh the benefits and risks of different drug treatment schemes. At present, MCDA model is widely used in drug BRA research, mainly involving chemical drugs, biological products and traditional Chinese medicine preparations, etc. Therefore, this article reviews the concept, implementation framework and application progress of MCDA model in the field of drug BRA, discusses its advantages and disadvantages, and looks forward to its development trend, so as to provide theoretical guidance for researchers to use MCDA model to carry out drug BRA research.

[**Key words**]　multi-criteria decision analysis; drug benefit-risk assessment; research progress

药物效益风险评价(benefit-risk assessment,BRA)是对药物使用后的效益及其不良事件所带来的风险进行全面权衡的一种评价方法[1]。近年来,药物不良反应/事件频发,导致患者住院时间延长、经济负担增大、预后恶化甚至死亡等,已引起社会广泛关注,因此对药物进行BRA研究日益重要[2]。同时,药物BRA也是药物警戒中风险监管的重要内容,其在药物研发、上市和上市后风险管控等过程中至关重要[3-4]。根据2012年11月由人用药品技术

[基金项目]　国家社会科学基金资助项目(18CGJ036);"杏林学者"学科人才科研提升计划(CXTD2018005)
[作者简介]　黄倩倩,女,硕士研究生,研究方向:中药理论与应用研究。E-mail: huangqianqian@stu.cdutcm.edu.cn。并列第一作者:王涛,男,博士研究生,研究方向:中药不良反应与合理用药研究。E-mail: 2090483423@qq.com。
[通讯作者]　邹文俊,女,教授,博士生导师,研究方向:中药理论与应用研究。联系电话:(028)61800237,E-mail: zouwenjun@163.com。瞿礼萍,女,博士后,研究方向:中药标准与国际化研究。联系电话:(028)61800237,E-mail: quliping2018@163.com。

要求国际协调委员会(ICH)发布的 E2C(R2)定期效益风险评估指南规定,结构化效益风险评价报告须包含在药物上市许可申报资料的临床概述及其定期安全更新报告中[4-5]。2019 年,我国《中华人民共和国药品管理法》[6]明确指出:药品上市许可持有人若不能证明药品获益大于风险的,国务院药品监督管理部门应当依法处理,直至注销药品注册证书。可见,对药物实施效益风险评价是我国药品监管过程中必不可少的内容。药物 BRA 已成为支持药品监管部门及医药企业进行药物决策的重要手段[7]。

目前,开展药物 BRA 的方法多达 40 余种,包括多准则决策分析(multi-criteria decision analysis, MCDA)、临床效用指数(clinical utility index,CUI)、随机多准则可接受性分析(stochastic multicriteria acceptability analysis, SMAA)等[8],且各具特色。一项关于药物 BRA 方法学的综述研究发现,MCDA 是适用性最强、接受度最高的 BRA 定量方法之一[9]。MCDA 的特点在于其能整合不同来源的证据进而增加信息利用度,并能结合相关指标综合权衡药物治疗方案的效益和风险[10]。近年来,欧美等国家或地区已将 MCDA 越来越多地应用于化学药物和生物制品的 BRA 研究,但我国目前尚未对药物 BRA 的研究和应用给予足够重视。鉴于此,本文对 MCDA 在药物 BRA 领域的应用进行综述,旨在明晰该方法在药物 BRA 领域的应用优势与不足,为药物决策提供借鉴和理论指导。

1 MCDA 概念及其工作原理

MCDA 又称多属性决策分析或多标准决策分析,是针对具有多个准则(指标、标准)的有限方案依照特定的方式进行评价、取舍,并确定优先级的一种决策方法[11]。MCDA 是运筹学和管理科学的分支,是决策理论的延伸,也是多行业领域进行决策的辅助工具[12-13]。MCDA 的出现可追溯到 1976 年,由 Keeney 和 Raiffa 首次提出,被应用于运筹学领域,属于定量决策分析工具[14]。Mussen 于 2007 年利用 MCDA 构建了适用于药物 BRA 研究的模型,其工作原理是将效益和风险指标以决策树的形式呈现,然后将各药物治疗方案的指标数据转化为相应偏好值,并考虑决策者对指标的偏好权重,再结合指标偏好值和权重计算每个方案的综合评分,最终依据评分大小做出决策[12]。

2 MCDA 模型的实施框架

目前采用的 MCDA 模型实施框架主要有 2 种:一是欧洲药品管理局(EMA)推荐使用的实施框架,该框架内容由英国利物浦大学的 Dodgson 等于 2009 年提出[14];二是 2016 年国际药物经济学和结果研究学会(International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR)制定的框架[15]。本文综合上述 2 种实施框架,将 MCDA 模型实施框架概括为 3 个阶段,即建立决策环境与指标评价体系、数据收集处理与价值量化、结果评价与报告撰写,前后共涉及 8 个步骤,具体见图 1。

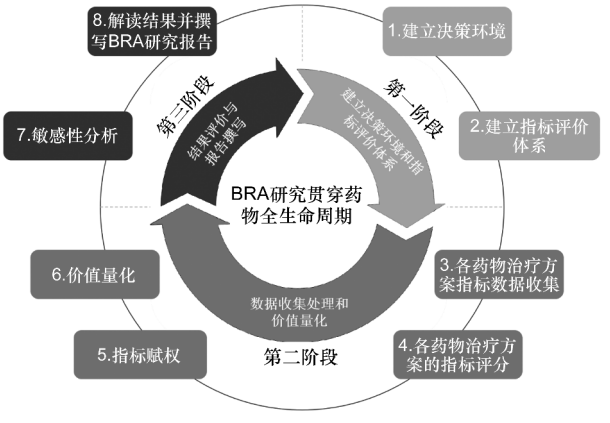


图 1 MCDA 模型在药物 BRA 中应用的实施框架

2.1 第一阶段:建立决策环境和指标评价体系 步骤 1:建立决策环境。建立决策环境包括确定评价目标、评价对象及评价涉及的利益相关者等内容。评价目标是指综合评价对比各药物治疗方案的效益和风险,以促进临床合理用药。评价对象指待评价的药物治疗方案,一般涉及 2 个及以上的方案,且须明确各方案所涉及药物剂量、适应证及联合用药等情况。评价涉及利益相关者是指与药物研发、授权、销售等相关的特定人群,包括政府人员、医生、患者和医药企业研发人员等。

步骤 2:建立指标评价体系。指标评价体系的构建包括确定评价维度、评价指标以及指标呈现形式等内容。其中,运用 MCDA 模型进行 BRA 研究一般从有效性、安全性等评价维度出发,选择与临床结局相关的疗效和安全性指标分别作为效益和风险指标。然后将指标聚集在层次结构中以决策树的形式直观地呈现出指标之间以及指标与药物决策之间的关系,具体见图 2。

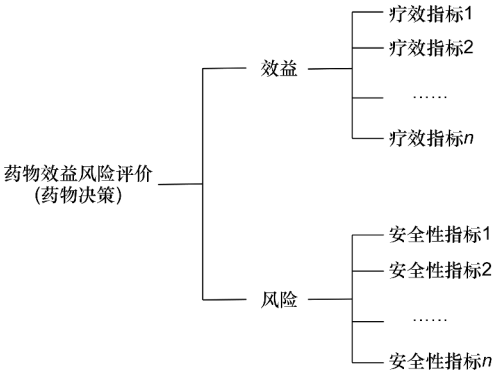


图 2 药物效益风险评价决策树

2.2 第二阶段:数据收集处理与价值量化 决策环境和评价体系建立之后,将进行模型所需数据的收集处理与价值量化,具体包括以下 4 个步骤。

步骤 3:各药物治疗方案指标数据收集。指标数据主要来源于临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)或经 Meta 分析合并后 RCT 数据[16-17]。

步骤 4:各药物治疗方案的指标评分。对指标进行评分是将无法进行直接比较的数据进行无量纲转化,需利用价值函数(value function)将各指标数据转化为 0~100 之间的偏好值。其中,0 表示对药物治疗方案评价的最差值,100 表示对其评价的最优值。

步骤 5:指标赋权。即为各指标分配一个数值以反映其在药物决策中的相对重要性。目前,指标赋权法以 Keeny 和 Raiffa 推荐的摇摆赋权法(swing weighting)应用最多[18]。此外,离散选择实验、层次分析法、问卷调查法等亦可进行指标赋权[19-20]。

步骤 6:价值量化。根据每个药物治疗方案的评分值和指标权重,按照以下公式,计算效益值、风险值以及效益风险总值[21]:

$$S_i = W_1 S_{i1} + W_2 S_{i2} + W_3 S_{i3} + \cdots + W_n S_{in} = \sum_{j=1}^{n} W_j S_{ij}$$

公式 1

同时 $W_1 + W_2 + W_3 + \cdots + W_n = \sum_{j=1}^{n} W = 100$

S_i 代表决策方案 i 的效益值或风险值或效益风险总值;W 代表指标权重;n 代表指标个数;S_{ij} 代表基于指标 j 的决策方案 i 的偏好值。

2.3 第三阶段:结果评价与报告撰写 步骤 7:敏感性分析。该步骤是检验 MCDA 模型评价结果是否对指标权重变化敏感以及权重设置是否合理,以此评估研究结果的稳定性。因为第二阶段中的"指标赋权"运用的赋权法属主观权重法,若权重设置不合理,将直接影响评价结果的稳定性。敏感性分析通常在 Hiview3 软件中实现,研究者可通过调节权重大小观察评价结果的变化。一般而言,若权重需要较大幅度(>20%)的变化才能改变评价结果,则说明评价结果对权重的变化不敏感,权重设置合理,评价结果较稳定[22]。

步骤 8:解读结果并撰写 BRA 研究报告。此步骤主要是对 MCDA 模型评价结果的临床意义进行解读并形成 BRA 研究报告,若效益大于风险,决策者应针对相应药物治疗方案开展定期 BRA 研究以更新其临床用药的效益风险情况;若风险大于效益,决策者应立即对相应药物治疗方案采取限制使用甚至完全淘汰的措施。该报告将作为利益相关者决定是否继续使用该方案的依据和参考。

3 MCDA 模型在药物效益风险评价领域的应用

从 20 世纪 60 年代起,随着欧洲、美国、ISPOR 等对药物 BRA 研究的日益重视,各领域对其定量结构化方法学框架的研究逐渐成为热点,其中以对 MCDA 模型的应用研究为主[10,23]。MCDA 模型于 2007 年被首次应用到药物 BRA 领域,由 Mussen 等[24]在评价治疗精神分裂症药物时使用。2009 年,由 EMA 人用药品委员会(Committee for Medical Products for Human Use, CHMP)启动的效益风险评价项目(benefit-risk methodology project)对 18 种 BRA 定量方法的逻辑合理性、全面性、实用性等进行了全面研究审查,并对其中具有代表性的方法进行了实践,研究发现,MCDA 模型是最具应用前景的定量结构化 BRA 方法[14,25]。近年来,MCDA 模型在化学药物、生物制品和中药制剂等各类药物 BRA 领域研究逐渐增多,具体如下。

3.1 评价化学药物的最佳剂量与临床方案优先级 首先,MCDA 模型可被应用于评价确定化学药物的最佳剂量。2015 年,Sandt 等[26]在索非那新和米拉贝隆及其联合方案治疗膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)的Ⅱ期临床试验中,采用 MCDA 模型对上述药物共计 11 种剂量组合方案的效益和风险进行了评价,研究发现索非那新 5 mg 联合米拉贝隆 25 或 50 mg 的组合方案具有较高的临床用药优先级,并因此将索非那新 5 mg 联合米拉贝隆 25 或 50 mg 的组合用于支持其联合疗法的Ⅲ期临床试验研究。2019 年,Chapple 等[27]使用 MCDA 模型对治疗 OAB

的索非那新、米拉贝隆、弗斯特罗定等 7 种药物的 14 种药物剂量组合方案的效益和风险进行评价，亦发现索非那新 5 mg 联合米拉贝隆 25 或 50 mg 方案的临床用药优势，但同时还发现弗斯特罗定 4 或者 8 mg 的弹性剂量方案是目前 OAB 治疗的最佳方案。以上研究表明，基于 MCDA 模型的定期 BRA 研究能应对不断变化的临床用药情况，从而更新适应证的最优治疗方案，为临床合理用药提供实时证据来源。国内学者王琳等[28]研究发现治疗重度抑郁症的药物沃替西汀最佳用药剂量为 20 mg，同时发现其与 5 mg 剂量方案的临床总体效益十分接近，但沃替西汀 20 mg 的效益和风险均高于其 5 mg 方案。该项研究为沃替西汀的用药提供了更多剂量选择，若患者期望更好的疗效并对风险接受度较高，则可采用沃替西汀 20 mg 方案；当患者对风险接受度较低时，则采用沃替西汀 5 mg 方案亦可达到较好的治疗效果。

其次，MCDA 模型也用于确定药物治疗方案的优先级。随着临床用药种类增多，该怎样选择最优的药物治疗方案是亟待解决的问题。MCDA 模型通过将药物治疗方案的效益和风险进行量化，直观地确定其临床用药优先级。目前，MCDA 模型已被用于评估确定多种疾病（过敏性鼻炎、勃起功能障碍、高脂血症、高胆固醇血症以及非瓣膜性心房颤动所致中风等）的临床用药优先级，为患者的临床用药提供选择依据。采用 MCDA 模型研究确定临床用药优先级所涉及适应证包括过敏性鼻炎、勃起功能障碍、高脂血症/高胆固醇血症、非瓣膜性房颤所致中风等，其临床用药优先级排序见表 1。

表 1　MCDA 模型用于确定化学药物临床用药优先级研究汇总

序号	年份	适应证	替代方案及其临床优先级顺序	参考文献
1	2013	过敏性鼻炎	西替利嗪 > 非索非那定 > 氯雷他定	[22]
2	2014	勃起功能障碍	伐地那非 > 他达拉非 > 西地那非	[20]
3	2016	高脂血症/高胆固醇血症	阿托伐他汀 > 辛伐他汀 > 西立伐他汀	[19]
4	2017	非瓣膜性房颤所致中风	达比加群 > 阿哌沙班 > 依度沙班 > 利伐沙班 > 华法林	[29]
5	2017	多种原因所致的疼痛	布洛芬盐类可溶性制剂 > 萘普生钠 > 布诺芬酸 > 双氯芬酸 > 对乙酰氨基酚 > 阿司匹林	[30]

3.2　评价疫苗制剂的效益风险　目前应用 MCDA 模型对生物制品进行 BRA 研究所涉及类型主要集中于治疗类生物制品和疫苗。其中，MCDA 模型在治疗类生物制品 BRA 中的应用与其在化学药物 BRA 中的应用类似。然而，采用 MCDA 模型对疫苗的效益和风险进行评价具有一定复杂性，因为疫苗通常面向健康人群，甚至会作为疫苗接种计划给特定人群使用，这导致公众对疫苗的风险承受能力相对较低。此外，疫苗若诱导群体免疫将会使未接种疫苗的人群间接受到保护，即接种疫苗产生的效益不一定只由疫苗接种人获得[31]。Marcelon 等[32]从监管者的角度出发，运用 MCDA 模型定量评价了接种四价人乳头瘤病毒（human papilloma virus，HPV）疫苗与不接种该疫苗相比预防男性肛门癌的效益和风险，结果显示接种该疫苗对男性肛门癌确有预防作用。Bollaerts 等[31]基于欧盟电子健康记录系统（electronic health record，EHR）中疫苗使用的实时监控数据，并采用 MCDA 模型评价发现儿童全细胞百日咳疫苗的临床优先级高于无细胞百日咳疫苗，该项研究证明了使用 EHR 数据并应用 MCDA 模型评价疫苗的效益和风险切实可行，同时也为后续的疫苗 BRA 研究提供了良好的示范作用。总之，在评价疫苗的效益风险时，MCDA 模型提高了分析透明度和确定性，并能权衡疫苗的短期风险和远期效益，为疫苗的临床使用提供切实证据来源。

3.3　评价中药制剂的效益风险　与西药相比，中药制剂含有多种成分，效益和风险影响因素（包括药材的来源、炮制，成方制剂的加工、剂型、配伍等）复杂，近年来也有研究者逐步将 MCDA 模型应用于中药制剂 BRA 研究。

张晓朦等[33]应用 MCDA 模型对治疗类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）的 2 种方案（单用川草乌制剂及其与常规西药联用）的效益和风险进行评价。研究发现，川草乌制剂单用的效益虽不及该制剂联用常规西药，但单用方案的风险却显著降低，若患者对风险承受能力较低，则不推荐中西药联用方案。张晓朦等[17]应用 MCDA 模型研究还发现含乌头类中药制剂与雷公藤制剂相比，前者比后

者更适合作为中轴脊柱关节炎的临床补充替代疗法。此外,姜皓等[34]利用 MCDA 模型对比雷公藤多苷片(tripterygium glycosides tablets, TGT)在治疗 RA 时的不同剂量、疗程、联用方案的效益风险情况,结果显示,TGT 单独应用的临床优先级高于 TGT 联用免疫抑制剂,若 RA 患者采用 TGT 联用免疫抑制剂进行治疗,TGT 低剂量(0.10 ~ 0.99 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)服用 2 ~ 3 个月能使其临床用药效益最大化、风险最小化。

4 结语

MCDA 模型提供了一个定量结构化框架解决复杂问题,对于医疗卫生领域的药物决策制定具有重要价值[5]。目前,MCDA 模型在化学药物、生物制品和中药制剂的 BRA 研究中均有应用,其中以在化学药物领域的应用最多。MCDA 模型在药物 BRA 领域应用的主要优势有两方面:其一,可用于同时评估对比多种药物治疗方案的效益和风险;其二,评价实施框架灵活性强、适应范围广、可操作性强,且 Hiview3 软件可实现对其数据的可视化分析。MCDA 模型方法的应用贯穿于药物研发及上市的各个阶段,既能确定药物不同剂量的临床用药优先级,亦能为符合适应证的多种用药方案提供决策建议,为临床合理用药提供重要参考。

尽管如此,MCDA 模型在药物 BRA 研究中亦存在不足,主要表现为该模型对数据的纳入标准存在分歧。MCDA 模型实施过程中涉及指标数据主要来源于高质量 RCT 或经 Meta 分析合并后的 RCT 数据,而非 RCT 数据则往往由于其数据质量不可控而未被纳入[35]。近年来另有学者指出,药物 BRA 研究应将所有可用的数据纳入分析[16]。

此外,从中药制剂自身特点及发展现状来看,MCDA 模型在中药及其制剂的 BRA 研究中具有应用价值。考虑中药及其制剂的效益和风险受较多因素的影响,而 MCDA 模型可同时囊括诸多因素并进行量化整合,其对中药及其制剂的 BRA 研究较为适宜。但 MCDA 模型目前仅用于评价乌头类、雷公藤类等有毒中药制剂,其在中药 BRA 领域中的应用尚处于起步阶段。

综上,纳入更多评价数据并建立不同质量数据的评价体系是未来 MCDA 模型在药物 BRA 领域中的重要发展方向。同时,MCDA 模型为中药及其制剂的 BRA 研究提供了新的评价模式,应当在中药制剂领域得到进一步推广应用,有益于促进中药制剂的评价与合理用药。

[参 考 文 献]

[1] 赵迎盼, 高蕊, 陆芳, 等. 构建中药上市后效益风险评估体系的思考[J]. 北京中医药, 2013, 32(11): 803 - 806.

[2] CHAN SL, NG, HY, SUNG C, *et al*. Economic burden of adverse drug reactions and potential for pharmacogenomic testing in Singaporean adults[J]. *Pharmacogenomics J*, 2019, 19(4): 401 - 410.

[3] FDA. Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment[EB/OL]. (2005 - 03 - 22). https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/good-pharmaco vigilance-practices-and-pharmacoepidemiologic-assessment.

[4] 袁丽, 杨悦. ICH E2C(R2)定期风险-效益评估报告指导原则简介及启示[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(11): 650 - 654.

[5] NIXON R, DIERIG C, MT-ISA S, STOCKERT, *et al*. A case study using the PrOACT-URL and BRAT frameworks for structured benefit risk assessment[J]. *Biom J*, 2016, 58(1): 8 - 27.

[6] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国疫苗管理法[EB/OL]. (2019 - 08 - 27). https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827 083801685.html.

[7] 周殿友, 刘妍, 马医杰, 等. 药品效益风险评价方法概述[J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(9): 507 - 515.

[8] MTISA S, HALLGREEN CE, WANG N, *et al*. Balancing benefit and risk of medicines: a systematic review and classification of available methodologies[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014, 23(7): 667 - 678.

[9] LI K, YUAN SS, WANG W, *et al*. Periodic benefit-risk assessment using bayesian stochastic multi-criteria acceptability analysis[J]. *Contemp Clin Trials*, 2018, 67:100 - 108.

[10] MUSSEN F, SALEK S, WALKER S. Benefit-risk appraisal of medicines: a systematic approach to decision-making[M]. UK: The British Library, 2009.

[11] 龙小波. 用于多准则决策分析的准则分线性变换方法研究[D]. 长沙: 长沙理工大学, 2017.

[12] ANGELIS A, KANAVOS P. Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in Health Technology Assessment and beyond: the advance value framework[J]. *Soc Sci Med*, 2017, 188:137 - 156.

[13] FUNTOWICZ S, MUNDA G, PARUCCINI M. The aggregation of environmental data using multicriteria methods[J]. *Environmetrics*, 2010, 1(4): 353 - 368.

[14] EMA. Work package 2 report: applicability of current tools and processes for regulatory benefit-risk assessment[EB/OL]. (2010 - 08 - 31). https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/benefit-risk-methodology-project-work-package-2-report-applicability-current-tools-processes_en.pdf.

[15] THOKALA P, DEVLIN N, MARSH K, *et al*. Multiple criteria decision analysis for health care decision making-an introduction: report 1 of the ISPOR MCDA emerging good practices task force[J]. *Value Health*, 2016, 19(1): 1 - 13.

[16] 郭亚丽, 张淑秋, 李青. 多准则决策模型在非索非那定治疗过敏性鼻炎效益风险评价中的应用效果[J]. 中国当代医药, 2016, 23(16): 12 - 15.

[17] 张晓朦, 林志健, 张冰, 等. 含乌头、雷公藤中药制剂治疗中轴脊柱关节炎的效益与风险对比研究[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(2): 103 - 109.

[18] 熊玮仪, 董铎. 基于多准则决策分析模型的药品获益风险评价方法[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(12): 752 - 754.

[19] BYUN JH, KWON SH, HA JH, *et al*. A benefit-risk assessment model for statins using multicriteria decision analysis based on a discrete choice experiment in Korean patients[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 13(12): 965 - 974.

[20] HSU JC, TANG DH, LU CY. Risk-benefit assessment of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction: a multiple criteria decision analysis[J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 69(4): 436 - 443.
[21] DODGSON JS, SPACKMAN M, PEARMAN A, *et al*. Multi-criteria analysis: a manual[M]. London: Department of the Environment, Transport and the Regions, 2000.
[22] 周殿友. 优化后多准则决策分析模型用于药品效益风险评价的研究[D]. 太原:山西医科大学, 2013.
[23] WEN S, ZHANG L, YANG B. Two approaches to incorporate clinical data uncertainty into multiple criteria decision analysis for benefit-risk assessment of medicinal products[J]. *Value Health*, 2014, 17(5): 619 - 628.
[24] MUSSEN F, SALEK S, WALKER S. A quantitative approach to benefit-risk assessment of medicines-part 1: the development of a new model using multi-criteria decision analysis; part 2: the practical application of a new model[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, 16(Suppl 1): S42 - S46.
[25] EMA. Work package 1 report: description of the current practice of benefit-risk assessment for centralized procedure products in the EU regulatory network[EB/OL]. (2011 - 05 - 25). https://www.ema.europa.eu/documents/report/benefit-risk-methodology-project-work-package-1-report-description-current-practice-benefit-risk_en.pdf.
[26] SANDT GVD, NEWGREEN D, SCHADDELEE M, *et al*. A quantitative benefit-risk assessment approach to improve decision making in drug development: application of a multicriteria decision analysis model in the development of combination therapy for overactive bladder[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 99(4): 442 - 451.
[27] CHAPPLE CR, MIRONSKA E, WAGG A, *et al*. Multicriteria decision analysis applied to the clinical use of pharmacotherapy for overactive bladder symptom complex[J]. *Eur Urol Focus*, 2020, 6(3): 522 - 530.
[28] 王琳, 李青. 采用多准则决策分析模型评价不同剂量沃替西汀治疗重度抑郁症的效益与风险[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(2): 77 - 83.
[29] TERVONEN T, USTYUGOVA A, SRI BHASHYAM S, *et al*. Comparison of oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a multicriteria decision analysis[J]. *Value Health*, 2017, 20(10): 1394 - 1402.
[30] MOORE A, CROSSLEY A, NG B, *et al*. Use of multicriteria decision analysis for assessing the benefit and risk of over-the-counter analgesics[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69(10): 1364 - 1373.
[31] BOLLAERTS K, LEDENT E, DE SMEDT T, *et al*. Advance system testing: Benefit-risk analysis of a marketed vaccine using multi-criteria decision analysis and individual-level state transition modelling[J]. *Vaccine*, 2019,38(Suppl 2):B65 - B75.
[32] MARCELON L, VERSTRAETEN T, DOMINIAK-FELDEN G, *et al*. Quantitative benefit-risk assessment by MCDA of the quadrivalent HPV vaccine for preventing anal cancer in males[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2016, 15(1): 139 - 148.
[33] 张晓朦, 金勇男, 张冰, 等. 川草乌治疗类风湿性关节炎的效益-风险评价[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(2): 234 - 241.
[34] 姜皓, 张晓朦, 张冰, 等. 基于多准则决策的雷公藤多苷片治疗类风湿关节炎效益-风险评价[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(4): 798 - 808.
[35] 张喻, 曲艺, 董丽, 等. 真实世界证据与随机对照试验证据比较研究[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(11): 971 - 975.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 03 - 16