·指南与共识·

多准则决策分析应用于罕见病药品临床综合评价的专家共识（2022）

北京协和医院罕见病多学科协作组，中国罕见病联盟

通信作者：张　波[1,3]，E-mail：zhangbopumch@163.com
张抒扬[2,3]，E-mail：shuyangzhang103@163.com
中国医学科学院北京协和医院 [1] 药剂科 [2] 心内科 [3] 疑难重症及罕见病国家重点实验室，北京 100730

【摘要】药品临床综合评价是药品供应保障决策的重要技术工具。传统卫生技术评估可为药品的临床综合评价提供方法学借鉴，但罕见病药品往往缺乏充足的临床试验数据，临床价值和经济学评价难以用普通药品的标准进行衡量，其特殊性增加了传统卫生技术评估的难度。多准则决策分析从多角度探讨药品的综合价值，并以循证医学为基础，增加了决策的透明度和科学性，提高了决策的质量，为解决罕见病药品临床综合评价的难题提供了潜在解决方案。目前，多准则决策分析在国内罕见病药品临床综合评价方面的应用尚处于起步和探索阶段，缺乏科学的方法学指导材料。为进一步完善我国罕见病药品临床综合评价多元化体系建设，北京协和医院罕见病多学科协作组联合中国罕见病联盟，组织相关领域专家制订了《多准则决策分析应用于罕见病药品临床综合评价的专家共识（2022）》，旨在为罕见病药品临床综合评价提供规范性的方法学指导。

【关键词】多准则决策分析；罕见病；罕见病药品；药品临床综合评价；专家共识
【中图分类号】R-1；R97　　【文献标志码】A　　【文章编号】2097-0501(2022)02-0158-20
DOI：10.12376/j.issn.2097-0501.2022.02.010

Expert Consensus on the Application of Multiple criteria Decision Analysis in Comprehensive Clinical Evaluation of Orphan Drugs（2022）

Multi-disciplinary Team for Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, China Alliance for Rare Diseases

Corresponding authors: ZHANG Bo[1,3], E-mail: zhangbopumch@163.com
ZHANG Shuyang[2,3], E-mail: shuyangzhang103@163.com
[1]Department of Pharmacy, [2]Department of Cardiology, [3]State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【**Abstract**】Comprehensive clinical drug evaluation is an important technical tool for decision-making on drug supply. Traditional evaluation on health technology provides methodological references for comprehensive clinical evalu-ation of drugs. However, data from clinical trials for orphan drugs are often insufficient. It is difficult to evaluate the clinical and economic value of orphan drugs by using the criteria of ordinary drugs. Particularity of orphan drugs makes it difficult to use the traditional evaluation methods for health technology. Multiple criteria decision analysis explores the comprehensive value of drugs from different angles. It promotes the transparency and scientific

基金项目：中央高校基本科研业务费专项资金（3332021003）；中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目（2021-I2M-1-003）；北京协和医院青年科研基金（pumch201911755）
引用本文：北京协和医院罕见病多学科协作组，中国罕见病联盟. 多准则决策分析应用于罕见病药品临床综合评价的专家共识（2022）[J]. 罕见病研究，2022，1（2）：158-177. doi：10.12376/j.issn.2097-0501.2022.02.010.

thinking on the basis of evidence-based medicine, improves the quality of decision-making, and thus provides a possible solution to the comprehensive clinical evaluation of orphan drugs. However, its application in the comprehensive evaluation of orphan drugs in China is still in its infancy and trial stage, and no methodological guidelines is available. In order to optimize the construction of a diversified system for comprehensive clinical evaluation of orphan drugs in China, the Multi-disciplinary Team for Rare Diseases of Peking Union Medical College Hospital and China Alliance for Rare Disease organized experts in related fields to formulate this consensus, aiming to provide standardized methodological guideline to the comprehensive clinical evaluation of orphan drugs.

【Key words】 multi-criteria decision analysis; rare diseases; orphan drugs; comprehensive drug evaluation; expert consensus

Funding: Fundamental Research Funds for the Central Universities (3332021003); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS 2021-I2M-1-003); Youth Research Fund of Peking Union Medical College Hospital (pumch201911755)

J Rare Dis, 2022,1(2):158-177

2019 年，中国罕见病联盟组织编写了《罕见病药物卫生技术评估专家共识（2019 版）》，明确应从安全性、有效性、经济性以及伦理和社会价值方面对罕见病药品进行临床综合评价，旨在为罕见病药品决策提供科学依据，保障临床药品合理使用，促进卫生资源合理配置[1]。2021 年 7 月，国家卫生健康委员会发布《药品临床综合评价管理指南（2021 年版 试行）》，重点明确了药品临床综合评价目的、规范流程、内容方法和质量控制等内容，明确技术评价与政策评价两条主线，提出药品临床综合评价应从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性6 个维度开展。传统卫生技术评估（health technology assessment，HTA）可为药品的临床综合评价提供方法学借鉴，但鉴于罕见病药品的特殊性，传统 HTA 在该类药品的临床综合评价中明显受限。近年来，越来越多的学者探索将多准则决策分析（multi-criteria decision analysis，MCDA）应用于罕见病药品的临床综合评价，以辅助国家卫生健康领域决策。目前该领域在国内尚处于起步阶段，为进一步引导并规范 MCDA 在罕见病药品临床综合评价中的应用，北京协和医院罕见病多学科协作组联合中国罕见病联盟，组织相关领域专家制订了本共识，旨在完善多主体参与、多维度分析需求的药品临床综合评价机制，促进药品决策的科学性、严谨性、透明性。

1 共识制订方法

本共识由北京协和医院罕见病多学科协作组和中国罕见病联盟共同发起。2021 年 5 月召开共识制订启动会，组建指导委员会、共识组以及秘书组。指导委员会负责成立其他工作组、管理利益冲突、提出共识拟解决的关键问题、监督共识制订过程，并最终对共识全文进行审核。共识组负责对共识拟解决的关键问题进行讨论与审定、对推荐意见进行投票和共识、对共识全文进行定稿。秘书组负责协调其他工作组的工作，开展拟解决的关键问题的文献调研、检索、评价以及证据合成，组织推荐意见共识会议，并撰写共识初稿。

2021 年 11 月，基于现有证据完成共识初稿；同年12 月中上旬，通过线上德尔菲法进行专家意见咨询，根据投票结果和返回意见，对共识初稿修改后进行第 2 轮投票；12 月 23 日，于北京举行了专家会议，对推荐意见进行逐条讨论、修改并最终完善；12 月 24 日，共识组对推荐意见进行“背对背”无记名投票，达成共识，最终确定 8 个关键问题和 8 条推荐意见（表 1）。经共识组和指导委员会审阅后完成共识终稿。投票等级分为：a 非常同意；b 同意；c 不确定；d 不同意；e 非常不同意。除“不确定”以外的任一项票数超过 50%，则视为达成共识；若同意/非常同意、不同意/非常不同意总票数超过 70%，亦视为达成共识；其余情况均视为未达成共识，推荐意见进入下一轮投票。专家对推荐意见的一致程度用共识度表示，共识度为 a+b 或 d+e 所得票数占所有收回有效票数的百分比。

2 背景与现状

HTA 主要以增量成本效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）作为决定性标准来评估药品的有效性、安全性和经济性[2]。罕见病药品的特殊性使得传统 HTA 评估面临困境，主要包括以下原因：（1）安全性和有效性方面：罕见病药品缺乏充足的

表 1 共识拟解决的关键问题以及推荐意见

Tab. 1 Key issues and recommendations to be resolved by consensus

序号	临床问题	推荐意见
1	为什么将 MCDA 应用于罕见病药品临床综合评价？	罕见病药品常缺乏充足的临床数据和明确的标准治疗，临床价值及经济学评价难以用普通药品的标准衡量，其特殊性使得传统 HTA 面临困境。此外，伦理和社会因素应作为罕见病药品临床综合评价的决策因素。MCDA 以明确的标准、透明的决策过程，可从多角度探讨药品的综合价值，引导不同利益相关者之间达成平衡和一致意见，为解决罕见病药品临床综合评价难题、提高决策的严谨性和透明性提供了潜在解决方案。理论和实践均表明，MCDA 适用于罕见病药品临床综合评价。（共识度：100%）
2	MCDA 如何实施，应当遵循怎样的流程？	推荐 MCDA 用于罕见病药品临床综合评价的实施流程按照定义决策问题、选择和构建评价准则、测量绩效、评分、对评价准则赋予权重、计算总得分、处理不确定性、撰写报告和审查结果 8 个关键步骤进行，并对每项操作步骤进行验证和报告。（共识度：100%）
3	MCDA 应用于罕见病药品临床综合评价的利益相关者包括哪些成员？	根据罕见病 MCDA 决策目的确定不同利益相关者的构成比例和数量。其中，利益相关者应重点纳入决策者（政府部门/医疗机构）、医生、药师、卫生经济学与卫生政策专家、患者代表（患者/患者家属）、公众代表，此外，还可考虑纳入伦理学专家、企业代表。（共识度：100%）
4	MCDA 应用于罕见病药品临床综合评价的准则包括哪些方面？	推荐应用 EVIDEM 的基础框架进行罕见病药品临床综合评价，准则设计分为核心模型准则和情境化准则，核心模型准则包括 6 个一级准则、15 个二级准则；情境化准则包括 2 个一级准则、6 个二级准则，见表 5~6。（共识度：100%）
5	如何确定评价准则的权重分配和评分方法？	（1）MCDA 用于罕见病药品临床综合评价研究可采用价值测量法、优序法和参考模型法，常用的价值测量法通过准则的权重和评分的乘积之和决定药物的总体价值。（共识度：100%） （2）MCDA 用于罕见病药品临床综合评价研究通常采用基于 EVIDEM 框架的加权和评分方法，常用的加权方法包括简单线性相加法和层次分析法，常用的评分方法核心模型准则中定性准则在0~5分范围，定量准则在-5~5 分范围，情境化准则为-1、0、1 分。（共识度：95%）
6	如何对研究结果进行解读？	对 MCDA 评估结果可以进行不同方式的解读。根据不同的决策目的，采取不同的 MCDA 研究方法，可对待评价药品进行价值衡量，也可对待评价药品进行价值排序并作出优先选择。采用 MCDA 模型衡量不同背景的利益相关者的价值偏好，探索不同情景下的决策结果。最终的研究结果为政府部门或医疗机构制订罕见病药品相关决策提供参考。（共识度：95%）
7	如何保证评价结果的稳健性？	（1）对每一步操作过程进行充分验证。 （2）利益相关者应具有代表性。向不同背景的利益相关者提供技术信息培训，确保其透彻理解和实质性参与。 （3）证据质量可靠。证据来源于目前可获得的最佳临床证据，研究结果科学、真实可靠。 （4）推荐对每一操作步骤进行不确定性分析。 （共识度：100%）
8	MCDA 的规范性报告包括哪些条目？	详见表 7。共识度：100%

MCDA：多准则决策分析；EVIDEM：证据与价值对决策的影响

临床数据和明确的标准疗法；（2）经济性方面：罕见病药品研发成本高，常缺乏可替代药品，其经济学评价难以用普通药品的经济基准来衡量；（3）伦理和社会因素需作为影响决策的因素纳入考虑[3]。

罕见病药品医疗决策不应仅基于某个特定的量化标准，而需基于一组标准[4-5]。MCDA 以明确和透明的标准，从多角度探讨药品的价值，包括利益相关者的价值体系对每个价值成分的重要性（权重）和干预措施的实际效果（分数）进行判断，以支持卫生部门和临床决策，并利用简单或复杂的数学模型，将权重和分数相结合获得药品的价值估计，从而使决策过程变得更加清晰[6-7]。在罕见病领域，MCDA 可综合考虑多维度因素，引导不同利益相关者达成平衡和一致意见，为提高罕见病药品决策的公平性和严密性提供了潜在解决方案[8-9]。2014 年，国际药物经济学与结果研究学会（International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research，ISPOR）成立工作组，为在医疗决策中使用适宜的 MCDA 提供了方法学建议[10-11]。

近年来，包括保加利亚、波兰、英国、西班牙、法国、俄罗斯、荷兰、德国、意大利、美国在内的不同国家和机构对 MCDA 在罕见病药品临床综合评价中的应用进行了探索。由于评价机构和利益相关者的不同，以及受伦理社会学等因素的影响，不同国家对罕见病药品的决策机制存在相当大的差异，如德国对罕见病药品的临床证据要求较低，法国无需提供全面的成本效益分析，而其他一些国家

可接受罕见病药品具有较高的成本效益阈值；这些差异导致不同国家对罕见病药品进行了不同的决策，罕见病患者获得治疗的机会并不平等[12]。为了适应罕见病和罕见病药品的具体特征，欧盟药品管理局（European Medicines Agency，EMA）和欧洲卫生技术评估网络（European Network for Health Technology Assessment，EUnetHTA）不断优化报销流程，形成了包括 MCDA 在内的多种罕见病药品评价方法：以西班牙为例，加泰罗尼亚卫生保健系统（Servei Català de la Salut，CatSalut）是地区卫生保健机构，负责确保公众获得有效的卫生服务。2015 年，CatSalut 将证据与价值对决策的影响（The Evidence and Value：Impact on Decision Making，EVIDEM）作为现行评价方法的补充，并列入了加泰罗尼亚卫生机构 2016—2020 年计划[7,13]。意大利伦巴第地区将 MCDA 评价结果纳入能否报销的依据，以 EUnetHTA 核心模型和 EVIDEM 框架为基础，开发了 HTA-MCDA 应用程序以指导决策过程。斯洛伐克和罗马尼亚增加了评价准则的权重，形成“类似MCDA”的方法，获得的 MCDA 评分用于改变 ICER 阈值[12,14-15]。在英国，国家专业服务咨询小组（Advisory Group for National Specialised Services，AGNSS）是第一个使用 MCDA 对罕见病药品进行评价的 HTA 机构，评价准则涉及有效性、社会价值、成本和对治疗服务的影响等因素。目前，AGNSS 与英国国家卫生与临床优化研究所（National Institute for Health and Care Excellence，NICE）合并，仍在基于 MCDA 进行罕见病药品评价[16]。此外，英格兰和威尔士卫生经济学办公室于 2013 年发布了《应用 MCDA 评估罕见病药品》参考文件[17]，此后该作者基于此文件开展的罕见病药品评价是 MCDA 最早的实证研究之一[18]。已有研究探索了 MCDA 对波兰罕见病药品定价和报销过程的潜在影响，并对 HTA 和 MCDA 结果进行比较，肯定了 MCDA 在波兰罕见病药品定价报销中的作用[19]。一项来自葡萄牙的最新研究通过更新的MCDA框架评估了布罗舒单抗在儿童家族性低磷血症佝偻病中的社会、经济和治疗价值，并建议将 MCDA 作为葡萄牙传统卫生经济评估的替代或有力补充[12]。2014 年，俄罗斯将 MCDA 纳入《药品供应保障项目罕见病药品审批程序》[20]。

与欧洲各国相比，MCDA 在亚洲的临床应用仍较为局限。2010 年，韩国将 MCDA 纳入《药品的显著性/危险性定量评估方法》目录，并相继在 2013、2014 和 2017 年的《食品药品安全处研究报告（摘要）》中将 MCDA 应用于心血管用药、骨关节系统用药和疫苗的定量评价[21]，但目前尚未将 MCDA 应用于罕见病药品综合评价的相关政策与研究尝试。在我国，近年来越来越多的学者探索 MCDA 的评价方法，并应用于医疗保险报销、药品获益风险评价、药物治疗方案选择、罕见病药品遴选评价标准中，以期为药品相关决策的确立提供参考[22-27]。

推荐意见 1：罕见病药品常缺乏充足的临床数据和明确的标准治疗，临床价值及经济学评价难以用普通药品的标准衡量，其特殊性使得传统 HTA 面临困境。此外，伦理和社会因素应作为罕见病药品临床综合评价的决策因素。MCDA 以明确的标准、透明的决策过程，从多角度探讨药品的综合价值，引导不同利益相关者之间达成平衡和一致意见，为解决罕见病药品临床综合评价难题、提高决策的严谨性和透明性提供了潜在解决方案。理论和实践均表明，MCDA 适用于罕见病药品临床综合评价。（共识度：100%）

3 MCDA 实施流程

2016 年，ISPOR 发布了 MCDA 实施的 8 个关键步骤[10-11]：定义决策问题、选择和构建评价准则、测量绩效、评分、对评价准则赋予权重、计算总得分、处理不确定性、撰写报告和审查结果（表 2）。在实际应用中，8 个步骤可按照不同的先后顺序执行，也可重复执行。国内也有文献报道 MCDA 的操作步骤[25, 28-30]，均来源于 ISPOR 的方法学报告。

每一项操作步骤的验证方法：（1）将拟定的决策问题向决策者展示并予以确认。（2）将最终的评价准则清单和定义向决策者、利益相关者和专家展示并予以确认，逐条判断评价准则整体及每一项是否具备所要求的属性。（3）将绩效矩阵向决策者和专家展示并予以确认。（4）测试评分和权重的一致性：①确认利益相关者偏好原因：使研究者可以验证利益相关者是否理解所承担的任务、理解其反馈结果如何应用。②一致性检查：研究者可以将其对于利益相关者偏好的解释反馈给相应的利益相关者或反复确认利益相关者的偏好。（5）将 MCDA 评价结果向利益相关者展示并予以确认，重点关注在 MCDA 过程中为获得这些结果所进行的利弊权衡。验证的目的在于确保不同专业背景和社会背景的利益相关者在进行评分和赋予权重前，可充分理解每一

表 2 MCDA 实施的关键步骤

Tab. 2 Key steps in MCDA implementation

关键步骤	描述	应用建议
第一步：定义决策问题	明确决策目标、决策类型、评价对象、利益相关者、最终的产出要求	(1) 对决策问题进行清晰描述 (2) 验证并报告决策问题
第二步：选择和构建评价准则	确定与评价对象相关的评价准则	(1) 报告并证明用于确定评价准则的方法 (2) 报告并证明评价准则的定义 (3) 验证并报告评价准则和决策树
第三步：测量绩效	收集评价对象在评价准则方面的绩效数据，构建绩效矩阵	(1) 报告并证明测量绩效的证据来源 (2) 验证并报告绩效矩阵
第四步：评分	以评价对象在评价准则方面的实现程度为衡量标准，将绩效衡量值转换为分值	(1) 报告并证明评分的方法 (2) 验证并报告分值
第五步：对评价准则赋予权重	利益相关者衡量评价准则间的相对重要性，确定准则的权重	(1) 报告并证明确定权重的方法 (2) 验证并报告权重水平
第六步：计算总得分	利用评价对象在评价准则方面的得分和准则的权重计算出总得分，从而对评价对象进行排序	(1) 报告并证明所使用的求和函数 (2) 验证并报告求和的结果
第七步：处理不确定性	对 MCDA 模型结果的不确定性因素进行分析，以了解研究结果的稳健性	(1) 报告不确定性的来源 (2) 报告并证明不确定性分析
第八步：撰写报告和审查结果	对 MCDA 结果进行解释，包括不确定性分析的结果，以支持决策	(1) 报告 MCDA 的方法和结果 (2) 审查 MCDA 结果

个步骤的内容与意义，并真正做到实质性参与，以避免偏倚。

推荐意见 2：推荐 MCDA 用于罕见病药品临床综合评价的实施流程按照定义决策问题、选择和构建评价准则、测量绩效、评分、对评价准则赋予权重、计算总得分、处理不确定性、撰写报告和审查结果 8 个关键步骤进行，并对每项操作步骤进行验证和报告。(共识度：100%)

4 利益相关者成员组成

MCDA 作为在决策过程中整合不同观点的工具，利益相关者在确定 MCDA 框架、明确准则、赋予准则权重和评分以及作出决策等过程中均有不同程度的参与。利益相关者的选择需在确定决策目的和决策类型后进行。罕见病领域最常见的决策类型分为授权决策（如报销或审批决策）或者优先级决策（如在多种治疗方案中选择最优的治疗方案）。MCDA 的研究结果很大程度取决于利益相关者的类型，这也是研究的主要局限性之一。

以“MCDA”“罕见病”“孤儿药”及其同义词检索 PubMed、中国知网、万方数据库，检索时间为建库至 2021 年 8 月 15 日，共获得 30 篇英文文献和 64 篇中文文献。其中 4 篇文献为系统评价，手动检索系统评价纳入的原始文献，并去除重复文献或不相关文献，最终纳入 29 篇符合本共识主题的文献用于形成推荐依据，包括 4 篇系统评价文献（表 3）和 25 篇非系统评价文献（表 4）。

25 篇罕见病 MCDA 非系统评价文献中，其中 15 篇应用 MCDA 指导罕见病药品决策，7 篇与优先级决策相关，4 篇与授权（报销）决策相关，4 篇未明确决策类型；另有 5 篇评估了准则偏好。19 篇明确提出利益相关者的构成和/或成员数量。在作出优先级决策或未明确决策类型时，选择的利益相关者类型常见为医生（9 篇，专科/全科医生）、决策者（9 篇，医疗机构/区域/国家）、患者代表（6 篇，来自患者组织），此外还包括卫生经济学家（4 篇）、药师（3 篇）、企业代表（2 篇）、公众代表（1 篇）等。在作出授权（报销）决策时，常见的利益相关者类型为决策者（3 篇）、卫生经济学家（3 篇）、医生（2 篇）和患者代表（2 篇），此外还包括企业代表和药师（各 1 篇）。无论是授权决策还是优先级决策，医生、决策者、患者均会被优先考虑作为利益相关者。相较于对非罕见疾病的治疗方案评估，罕见病的疾病性质决定了患者参与其中更为重要。同理，工作性质决定了卫生经济学家在授权决策中更适合被选择作为利益相关者。

除利益相关者类型外，参与者数量和每个利益相

表 3　MCDA 应用于罕见病药品的系统评价文献特征

Tab. 3　Systematic review literature characteristics of MCDA applied to rare disease drugs

文献序号	研究者	文献检索时间	纳入的文献数	研究结果/结论
1	Zelei 等[31]	2013—2019 年	15 篇（其中 8 篇罕见病）	核心评价准则：临床有效性（6 篇）、安全性/不良事件/不良反应（6 篇）、健康相关生命质量/患者报告结局（5 篇）、预算影响（5 篇）、增量成本效果比（4 篇）、对预期寿命的影响（2 篇）、第三方支付（2 篇）、未来相关医疗成本（1 篇） 常用评价准则：改善依从性因素（剂量/患者便利性/舒适性，1 篇）、劳动力收入损失（1 篇） 新的评价准则：未满足的需求（8 篇）、疾病严重性（7 篇）、不确定性（5 篇）、治疗获益（5 篇）、患病人群（4 篇） 评分方法各异，无标准方法
2	Lasalvia 等[2]	建库—2018 年	16 篇（其中 11 篇采用 MCDA，5 篇采用其他方法）	常见评价准则：疾病严重性（10 篇）、替代治疗的可及性/未满足的需求（10 篇）、有效性（10 篇）、安全性/耐受性（8 篇）、疾病罕见性（8 篇）、创新性/研究质量（7 篇）、预算影响（6 篇）、唯一适应证（5 篇）、生产复杂性(4 篇)、成本效果（3 篇） MCDA 方法学框架应包括罕见病特点和药物的临床影响、经济影响，专家参与在赋予权重和构建评价准则过程中整合社会价值是非常关键的，不同地区在实践过程中考虑到不同利益相关者的因素是必要的
3	Friedmann 等[3]	2000—2017 年	6 篇摘要，7 篇全文	常见评价准则：疾病严重性（10 篇）、有效性（10 篇）、安全性（7 篇）、成本效果（7 篇）、证据质量（6 篇）、预防获益（5 篇）、未满足的需求（4 篇）、专家共识/临床实践指南（4 篇）、患病人群（4 篇）、医疗卫生系统的使命和目标（4 篇）、优先人群和可及性（4 篇）、共同目标和特定利益（4 篇）、环境影响（4 篇）、机会成本和可负担性（4 篇）、医疗卫生系统的能力和药物合理应用（4 篇）、政治/历史/文化背景（4 篇） 7 篇文献使用价值衡量模型 权重方法：直接加权法（6 篇）、层次分析法（4 篇）、摆幅权重法（1 篇）、配对分析（1 篇） 评分方法：－5～5 分（2 篇）、0～2 分（1 篇）、0～100 分（1 篇）、1～3 分（1 篇）、1~7 分（1 篇）、1~10 分（1 篇） MCDA 在罕见病决策报销过程中的应用日渐增多
4	Baran-Kooiker 等[32]	建库—2018 年	29 篇	常见评价准则：有效性（13 篇）、未满足的需求/替代治疗的可及性（11 篇）、疾病严重性（11 篇）、安全性/耐受性（11 篇）、证据质量（9 篇）、患病人群（8 篇） 其中 7 篇文献应用 EVIDEM 权重方法：简单线性相加（5 分制）、层次分析法，疾病严重性/负担、有效性、未满足的需求是最重要的评价准则

表 4　MCDA 应用于罕见病药品的非系统评价文献特征

Tab. 4　Non-systematic review literature characteristics of MCDA applied to rare disease drugs

文献序号	研究者及研究发表时间	国家	利益相关者构成及数量	评价准则	权重方法	评分方法	研究结果/结论
1	de Andrés-Nogales 等[33]，2021 年	西班牙	共 28 人：医疗卫生政府机构决策者 6 人、医院药师（罕见病药品背景）5 人、卫生经济学家（学校、部门）7 人、医生 6 人、患者代表 4 人	12 项准则： （1）患者人群：患病人群数量、年龄 （2）疾病：疾病严重性、疾病经济负担 （3）治疗：安全性、替代治疗的可及性、有效性、证据质量、健康相关生命质量 （4）经济性：治疗成本、因治疗而节省的成本、成本效果	离散选择试验	/	其中 9 项评价准则与罕见病报销决策相关且重要性更高，包括健康相关生命质量（23.53%）、有效性（14.64%）、替代治疗的可及性（13.51%）、疾病严重性（12.62%）、因治疗而节省的成本（11.21%）、患病人群的年龄（7.75%）、安全性（4.72%）、证据质量（3.82%）、患病人群数量（3.12%）

（续表）

表 4　MCDA 应用于罕见病药品的非系统评价文献特征

文献序号	研究者及研究发表时间	国家	利益相关者构成及数量	评价准则	权重方法	评分方法	研究结果/结论
2	Vandewalle 等[12]，2021 年	葡萄牙	共 9 人：不同地区的医生 5 人（小儿肾病学家 4 人，医学遗传学家 1 人）、患者代表（来自两个国家罕见病骨科协会）2 人、卫生经济学家和卫生政策决策者各 1 人	14 项准则： （1）疾病负担：罕见性、患病人数、疾病严重性、未满足的医疗需求 （2）治疗价值：治疗特点、治疗对临床的影响、治疗对患者报告结局的影响、治疗的安全性和耐受性、可获得的治疗证据的不确定性、治疗的创新性、治疗对健康公平性的影响 （3）经济负担：直接医疗成本、直接非医疗成本、间接成本	适应性联合分析	0~100 分	在 14 项评价准则中，疾病负担、治疗价值和经济负担分别占总权重的 27.29%、57.17%和 15.53%。burosumab 总体分值均值为 84.96（范围：82.48~86.54），传统治疗的总体分值均值为 48.06（范围：43.37~57.68）；burosumab 报销可能性均值为 97.50%（范围：96.78%~98.32%），传统治疗均值为 43.66%（范围：31.48%~68.73%）。MCDA 结果支持 burosumab 药物优于传统治疗
3	Schey 等[34]，2020 年	美国、荷兰、比利时、德国等	共 10 人：决策者/支付者（来自国家部门/私人保险部门）2 人、罕见病医生（不同疾病方向）2 人、临床药师（在大的教学医院任职）2 人、卫生经济学家（来自学校 1 人/来自私人健康保险公司 1 人）2 人、患者代表（来自不同的罕见病组织）2 人	治疗有效性、疾病严重性、未满足的需求、研究的水平、创新性、动态有效性、治疗安全性、治疗便利性、随访措施、预算影响/可支付性、经济效益、成本效果、疾病罕见性	5 分制、10 分制、100 分制	/	治疗有效性是最重要的评价准则，除此之外一些疾病相关、药物相关的准则也应包含在罕见病药品评价的 MCDA 框架中。MCDA 过程中的专家组讨论可为评价罕见病药品准则的重要性提供建设性意见
4	Guarga 等[35]，2019 年	西班牙	共 18 人：医生 6 人、医疗卫生服务决策者 6 人、药师 5 人、患者代表 1 人	EVIDEM 4.0 核心模型 10 项： （1）疾病影响：疾病严重性、未满足的需求 （2）相对结局：有效性、安全性/耐受性、患者报告的结局、治疗获益的类型 （3）干预措施的经济效益：患者每年的治疗成本、其他医疗成本 （4）干预措施相关内容：证据质量、专家共识/临床指南 情境化准则 4 项： （1）标准化准则：优先人群和可及性（公平性原则）、共同的目标和特定的利益 （2）可行性准则：医疗卫生系统的能力和罕见病药品的合理应用、机会成本和可支付性（预算影响）	5 分制，非层次分析法	核心模型准则： 定量准则：-5~5 分 定性准则：0~5 分 情境化准则：正向、负向	最重要的 4 项评价准则为疾病严重性、未满足的需求、有效性、安全性/耐受性，研究结果支持应用 MCDA 方法学作为医疗卫生系统决策过程的补充，可辅助确定罕见病药品的临床综合价值 MCDA 方法学应用于评价 3 种罕见病药品：α-1 抗胰蛋白酶、依格鲁司他和托伐普坦总体分值分别为 0.16、0.23、0.22。专家组在讨论 MCDA 总体分值的应用价值时，认为将每项评价准则分开进行多角度思考，比总体分值更有利于决策过程

（续表）

表 4　MCDA 应用于罕见病药品的非系统评价文献特征

文献序号	研究者及研究发表时间	国家	利益相关者构成及数量	评价准则	权重方法	评分方法	研究结果/结论
5	Vermersch 等[36]，2019 年	欧盟	神经科临床医生 5 人	18 项准则： 有利因素 7 项、不利因素 11 项（包括终点指标、剂量学、改善症状药物已知或潜在的风险）	分配 100 个权重点	0~100 分	对于复发缓解型多发性硬化，富马酸二甲酯的总体分值最高（63），其次为克拉屈滨（62）。对于复发缓解型多发性硬化且疾病活动性较高时，克拉屈滨的总体分值最高（76），其次为阿仑单抗（62）和那他珠单抗（61），与其他缓解症状药物的相比，克拉立滨的获益风险比最高 研究结果支持克拉立滨是合并/不合并较高疾病活动性复发缓解型多发性硬化患者的重要治疗选择。不同国家背景下数据参数不同，可影响 MCDA 在真实世界、动态临床背景下的应用
6	Roldán 等[37]，2018 年	西班牙	共 11 人：医院药师 4 人、临床医生 3 人、科室主任 3 人、医疗机构管理者/决策者 1 人	EVIDEM 8 项定量准则： （1）疾病影响：疾病严重程度、未满足的需求 （2）干预结果：疗效/有效性、安全性/耐受性、患者报告的结局 （3）经济性：成本、其他医疗成本 （4）证据质量 1 项情境化准则： 机会成本和可负担性	5 分制：非层次分析法简单权重分配（1 = 最低相对重要性；5 = 最高的相对重要性）	定量准则： -5~5 分 情境化准则： -1、0、1 分	最重要的 3 项评价准则为安全性/耐受性、疾病严重性、疗效/有效性。研究结果认为通过专家评分和讨论，MCDA 使得在疾病治疗领域中药物的定位和决策过程达成一致
7	Kolasa 等[38]，2018 年	波兰	/	13 项准则： 唯一适应证、疾病罕见性、疾病严重性、技术进步、生产技术、替代治疗、临床有效性的科学证据、药物获益（安全性因素）、成本效果分析、预算影响分析、治疗成本、任何地区 HTA 推荐、合理性分析	简单线性相加模型和层次分析法	/	其中 7 项评价准则对于 HTA 的决策过程产生重要影响。临床证据、治疗成本、安全性因素是最主要的决策因素。MCDA 是医疗卫生领域揭示决策者偏好的重要工具
8	Jiménez 等[39]，2018 年	西班牙	共 28 人：包括临床医生、来自不同地区决策者、医院药师、患者代表	EVIDEM 4.0：同 Guarga 等[35]	简单线性相加模型	核心模型准则： 定性准则： 0~5 分 定量准则： -5~5 分 情境化准则：正向、中性或负向，分别计为 1、0、-1 分	根据各评价准则的得分比较 selexipag 和伊洛前列素在治疗肺动脉高压中的价值。在以下 MCDA 的定量评价准则中，与伊洛前列素相比，口服 selexipag 治疗肺动脉高压被认定是一种增加价值的治疗：二者的疗效、患者报告的结局、预防获益、治疗获益、其他医疗费用和其他非医疗费用、安全性均无显著差异，但 selexipag 的购买成本高于伊洛前列素

(续表)　　**表 4**　MCDA 应用于罕见病药品的非系统评价文献特征

文献序号	研究者及研究发表时间	国家	利益相关者构成及数量	评价准则	权重方法	评分方法	研究结果/结论
9	胡善联等[27]，2018 年	中国	共 61 人：医保管理和经办人员 28 人，政府卫生、医保及民政部门公务员 8 人，药品企业人员 16 人，其他人员（包括学者、医生）9 人	疾病严重性、临床治疗效果、药物安全性、治疗的公平性、未满足的需求、患者偏好、医保基金的可负担性、政治策略的选择	1~10 分	/	导致罕见病药品价格高的前3 种原因依次为患病人数少、药品研发费用高和药品生产成本高。从遴选罕见病孤儿药的 8 条标准评价结果来看，重要性依次为罕见病药品的治疗效果、药物安全性、疾病严重性、医保基金可负担性或治疗公平性 与波黑、波兰、捷克、希腊及匈牙利调查结果比较后发现，我国医保管理者对罕见病的严重程度、临床治疗效果、药物安全性、治疗公平性和医保基金的可负担性关注度较高，而对未满足的需求、患者偏好方面重视度尚不够，与国外略有不同
10	Garau 等[40]，2018 年	意大利	共 19 人：患者（意大利淋巴瘤患者团体的成员）9 人、临床医生（淋巴瘤专家，分布在意大利各地区）5 人、决策者（涉及医院、地区和国家）5 人	EVIDEM 3.0 有效性、未满足的需求、疾病严重性、安全性/耐受性、治疗获益的类型、证据质量、预防获益的类型、患者获得的健康/患者报告结局、干预成本、专家共识/临床实践指南、非医疗成本、其他医疗成本、患病人群	层次分析法	定量准则：-5~5 分 定性准则：0~ 5 分	患者和临床医生的偏好在于药物治疗严重疾病，而支付者的偏好在于未满足的需求、比对照药物价格低、高质量证据支持；阿托珠单抗联合苯达莫司汀治疗利妥昔单抗难治性惰性非霍奇金淋巴瘤，在疾病严重性、治疗获益方面得分均优于单独苯达莫司汀，但经济相关的评价准则均低于单独苯达莫司汀。阿托珠单抗的总体分值为 0.45
11	Schey 等[8]，2017 年	荷兰	/	疾病的罕见性、研究质量、有效性的不确定性水平、生产的复杂性、随访措施、疾病的严重性、替代措施的可及性、疾病影响水平、是否为唯一适应证	3 种情境： （1）所有准则分配相同的权重 （2）排除研究质量、有效性的不确定性水平、生产的复杂性、是否为唯一适应证 （3）排除生产的复杂性、是否为唯一适应证，与情境（2）相比，研究质量、有效性的不确定性水平如何影响结局	1~3 分	6 个药物分别适用于治疗肺动脉高压、黏多糖贮积症Ⅵ型、黏多糖贮积症Ⅱ型、阵发性夜间血红蛋白尿、Lennox-Gastaut 综合征和骨髓增生异常综合征，总体分值分别为 16、25、23、21、20、15；药物评分与患者人均年平均费用间存在很强的相关性。药物的总体分值越高，其人均年平均费用越高；情景分析表明，通过对评价准则赋予不同的权重，药物的排名会发生变化，特别是在年平均费用高的患者中

（续表）

表 4 MCDA 应用于罕见病药品的非系统评价文献特征

文献序号	研究者及研究发表时间	国家	利益相关者构成及数量	评价准则	权重方法	评分方法	研究结果/结论
12	Gilabert-Perramon 等[13]，2017 年	西班牙	共 16 人：政策决策者 1 人、评价者 10 人、医生 1 人、患者代表 1 人、其他 3 人	EVIDEM 3.0：同 Garau 等[40]	第一种：5 分制非层次分析法；第二种：层次分析法：百分制。求两种方式的平均结果	/	MCDA（EVIDEM 框架）是加泰罗尼亚地区罕见病药品评价和决策过程重要的方法学工具，罕见病药品最重要的评价准则是疾病严重性、未满足的需求、有效性，患病人群是与决策过程最不相关的准则
13	Wagner 等[41]，2017 年	法国、意大利、西班牙	共 24 人：包括患者/专科医生/卫生经济学家和流行病学家/政策制定者，其人数在法国为 1/4/2/1，意大利 1/2/2/3，西班牙 1/2/1/4	EVIDEM 2.0 12 项定量准则： 疾病严重性、患病人群、专家共识/临床实践指南、未满足的需求、有效性、安全性/耐受性、患者报告结局、预防获益、治疗获益、干预成本、其他成本、证据质量 7 项定性准则： 医疗卫生系统的使命和目标、优先人群和可及性、机会成本和可负担性、医疗卫生系统的能力和药物的合理应用、共同的目标和特定的利益、政治历史和文化背景、环境影响	5 分制直接权重计分法	定量准则：-5～5 分；所有其他准则（非定量准则）均以 0～5 分为等级	西班牙和意大利：有效性和证据质量的权重最高；法国：疾病严重性的权重最高；关于乐伐替尼的评价，4 项评价准则的权重较高，分别为有效性（16%～22%）、疾病严重性（16%～22%）、显著未满足的需求（14%～21%）和强有力的证据（14%～20%）；根据不同的对照药物、国家和个人，权重有所差异，其反映出国家背景和专家讨论的重要性
14	Annemans 等[42]，2017 年	欧盟	罕见病临床医生、患者代表、学者、HTA 从业者、政治决策者和企业代表	罕见病药品价值： （1）患者角度：生存期、发病率、患者经验和健康相关生活质量、患者经济负担、现有治疗方法、不良反应/治疗便利性 （2）医疗卫生系统角度：医疗卫生系统资源和预算、构架 （3）社会角度；家庭/照护者健康相关生活质量、家庭/照护者经济负担、社会经济负担 罕见病药品以外的考量： （1）罕见性：预算影响、罕见病药品创新性可持续性 （2）社会偏好 （3）罕见病药品价值的不确定性、证据质量、价值参数的不确定性	/	/	影响罕见病药品价值评估和报销的因素包括：罕见病药品决策准则、决策过程、可持续性报销系统、欧盟国家间合作
15	Goetghebeur 等[43]，2017 年	比利时、加拿大、哥伦比亚、英国、意大利、荷兰、挪威、西班牙	国家卫生机构代表（含决策者和经济学家）8 人	EVIDEM 疾病严重性、患病人群、未满足的需求、临床有效性、安全性/耐受性、患者报告结局、预防获益、治疗获益、干预成本、其他医疗成本、非医疗成本、证据质量、专家共识/临床实践指南、罕见病、其他优先事项	/	/	量化价值强调了平衡“减轻或防止患者痛苦”“公平性”“维持医疗卫生系统的可持续性”和“根据证据和背景决策”的难度，但可能有助于解决决策背后的伦理问题，多准则分析有助于探索 HTA 多方面价值，呈现这些价值和伦理因素整合到评价准则的原因，并探索医疗卫生的争论焦点伦理性问题

(续表)

表 4 MCDA 应用于罕见病药品的非系统评价文献特征

文献序号	研究者及研究发表时间	国家	利益相关者构成及数量	评价准则	权重方法	评分方法	研究结果/结论
16	Piniazhko 等[44]，2017 年	乌克兰	共 24 人：乌克兰 HTA 和报销决策者、经济学家	/	分配 100 个权重点	/	肿瘤药物评价准则权重排序：疗效（33.00±6.83），治疗成本（23.60±13.59），疾病负担（17.40 ± 9.00），安全性（15.00 ± 6.45），创新性（11.00±4.47） 罕见病药品评价准则权重排序：疗效（37.00±17.22），治疗费用（30.80±20.26），安全性（18.80±7.95），创新性（9.00±3.42），疾病负担（4.40±3.03）利益相关者对于两种治疗方案评价准则的偏好均为治疗获益和成本的价值最高
17	Iskrov 等[45]，2016 年	保加利亚	共 143 人：包括医生、行业代表、患者、卫生决策者	12 项准则： （1）卫生技术：健康效益、临床有效性、挽救生命、治疗安全性、可替代性 （2）疾病：严重程度、疾病负担 （3）公共卫生：预算影响、成本效益、证据强度、弱势群体、预防效果	分配 100 个权重点	0~100 分	与卫生技术相关的评价准则是报销决策中最重要的影响因素；权重最高的是疾病严重性、疾病负担，强调医疗卫生的基础原则是公平性和公正性；证据强度是罕见病药品评价的关键因素
18	Kolasa 等[19]，2016 年	波兰	/	唯一适应证、疾病罕见性、疾病严重性、技术进步、生产技术复杂性、治疗可替代性（未满足的需求）、临床有效性的科学依据（不确定性）、使用药物的获益（安全性和不良反应）、成本效果、预算影响	线性相加模型	/	27 个适应证-药物应用 HTA 和 MCDA 方法进行对比评价，HTA 评估结果为 6 个负向，21 个正向；MCDA 评估结果为 20 个正向，7 个负向；HTA 和 MCDA 两种方法对 12 个适应证-药物的评价结果相矛盾，其中多数为 HTA 结果正向而 MCDA 结果负向；所有 HTA 评价为负向，经 MCDA 评价后结果均为正向；提示，与标准的 HTA 相比，应用 MCDA 评价可能导致不同的价格和报销结果
19	Wagner 等[46]，2016 年	加拿大	/	EVIEDM 3.0：同 Garau 等[40]	/	定量准则：-5~5 分；其他准则（定性准则）均为 0~5 分	MCDA 方法学使得公平性伦理问题得到协商解决（最贫穷的人优先级最高）、达到使尽可能多的患者受益的目标、有了去帮助别人的动力且可广泛使用知识和资源，这一方法可处理 EVIDEM 的不确定性，以及关于特定疾病领域优先次序的政策的变异性 EVIDEM 从更多维度评价罕见病药品的总体价值，为价值整合、处理伦理纠纷和不确定性因素提供了可操作的平台
20	Fedyaeva 等[47]，2016 年	俄罗斯	俄罗斯医疗保健决策者 25 人	/	摆幅权重法：100 分制；直接评分法：10 分制	/	使用不同的方法时评价准则的权重不同，使用直接评分法时，最重要的权重是疾病治疗的可及性，而最不重要的权重是照护者的负担；使用摆幅权重法时，受访者认为治疗对预期寿命的影响最重要，而不良事件发生的可能性最不重要

（续表）

表 4　MCDA 应用于罕见病药品的非系统评价文献特征

文献序号	研究者及研究发表时间	国家	利益相关者构成及数量	评价准则	权重方法	评分方法	研究结果/结论
21	Goetghebeur 等[48]，2016 年	加拿大	/	EVIDEM：疾病严重性、患病人数、未满足的需求、有效性、安全性和耐受性、患者健康获益/患者报告的结局、预防获益、治疗获益、治疗成本、其他医疗成本、非医疗成本、证据质量、专家共识/临床指南、医疗卫生系统的使命和目标、优先人群和可及性、共同的目标和特定的利益、环境影响、机会成本和可负担性、医疗卫生系统的能力和药物的合理应用、政治历史和文化背景	直接评分法、层次分析法、配对比较法	/	最重要的评价准则：有效性、证据质量/不确定性、疾病严重性、干预成本
22	Schey 等[49]，2014 年	荷兰	/	罕见性、研究水平、有效性的不确定性、生产的复杂性、随访措施（额外获益和相关成本）、疾病严重性、替代治疗/未满足的需求、疾病改善的影响、唯一适应证	/	1~3 分	最常用的评价准则：给药便利性、患病人群年龄、生活质量、药物创新；MCDA 总体分值与每年的药物成本有关；在所研究的药物中，纳入成本和不纳入成本因素的 r^2 分别为 0.808 和 0.704，斜率的标准误差分别为 7711.9 和 11 413.3
23	Trip 等[50]，2014 年	荷兰	卫生经济学专业学生	疾病：不采取治疗时疾病负担、疾病危及生命的属性 药物：其他治疗的可及性、有效性、不良反应和安全性 经济性：人均年药物成本预算影响、成本效果 证据质量	层次分析法	/	疾病的致命性评价准则的权重最高，预算影响评价准则的权重最小；用于治疗婴儿庞贝病的 alglucosidase alfa 在 3 种罕见病药品（治疗低温相关周期性综合征的 canakinumab、罕见病的试验药品）中排名最高，特别是由于其在疾病和药物领域的评分高
24	Fedyaeva 等[51]，2014 年	俄罗斯	共 85 人：其中 82 人实质参与权重赋值，包括公务员 20 人、卫生行政人员 16 人、从业人员 32 人、研究人员 14 人	16 项准则： 8 项疾病相关 8 项药物相关	1~10 分	/	最重要的评价准则是治疗特征：治疗对生活质量的影响、治疗对预期寿命的影响，分值均为 1；最不重要的评价准则是疾病特征：疾病临床表现认知障碍、照护者日常生活的额外负担，分值分别为 0.28 和 0.1
25	Sussex 等[18]，2013 年	英国	共 11 人：法国、德国、意大利、西班牙和英国的临床和卫生经济学家，欧盟罕见疾病患者群体代表	8 项准则： 4 项疾病相关：在缺乏新药的情况下，有效的治疗方案/最佳的支持性护理方案可及、现有标准治疗下疾病生存预后、疾病发病率和现有标准治疗下致残率、现有标准治疗下疾病对患者和照护者日常生活的社会影响 4 项治疗相关：治疗创新性、治疗临床疗效和患者临床结局的证据、治疗的安全性、治疗对患者和照护者日常生活的社会影响	分配 100 个权重点	1~7 分量表：参与者被要求只赋予整数分数	采用患者的权重和专家评分，A 和 B 两种治疗方法的总体分值分别为 601.5、541；采用专家的权重和患者的评分，A 和 B 两种治疗方法的总体分值分别为 634、551.5

HTA：卫生技术评估；/：文献中无相关内容

关者群体的比例亦可影响 MCDA 决策结果。涉及利益相关者组成和/或数量的 19 篇文献中，17 篇具体指出利益相关者的总体数量（5~143 人，中位数为 19 人）；12 篇具体指出利益相关者的数量和比例，其中 9 篇明确了医生的占比（6.3%~100.0%，中位数为 27.3%）和数量（1~8 人，中位数为 5 人），分别为 1/16、2/10、5/5、5/9、5/19、6/11、6/28、6/18、8/24（医生人数/利益相关者总人数）；8 篇文献明确了决策者的占比（6.3%~33.3%，中位数为 20.7%）和数量（1~8 人，中位数为 4 人），分别为 1/9、1/11、1/16、2/10、5/19、6/28、6/18、8/24（决策者人数/利益相关者总人数）；7 篇文献明确了患者代表的占比（5.6%~27.4%，中位数为 14.3%）和数量（1~9 人，中位数为 2 人），分别为 1/18、1/16、2/9、2/10、3/24、4/28、9/19（患者人数/利益相关者总人数）；4 篇文献明确了药师的占比（17.8%~36.4%，中位数为 22.9%）和数量（2~5 人，中位数为 4 人），分别为 2/10、4/11、5/18、5/28（药师人数/利益相关者总人数）；4 篇文献明确了卫生经济学家的占比（11.1%~25%，中位数为 20.4%）和数量（1~7 人，中位数为4 人），分别为 1/9、2/10、5/24、7/28（卫生经济学家人数/利益相关者总人数）。确保足够多的参与者和各方群体间的比例均衡可使评估结果更具有代表性，而对各方利益相关者的观点和思考进行综合考虑，有助于增加研究结果的信度。

根据 MCDA 决策目的，可考虑纳入不同的利益相关者：当应用于国家医保报销决策时，可重点纳入政府部门决策者、医生、药师、卫生经济学与卫生政策专家、患者代表（患者/患者家属）、公众代表；当应用于医疗机构制定遴选药品目录时，可重点纳入医疗机构药品决策者（包括医疗机构管理者、药事管理与药物治疗学委员会专家）、医生、药师；当应用于治疗方案遴选时，可重点纳入医生、药师、卫生经济学家、患者代表（患者/患者家属）。

推荐意见 3：根据罕见病 MCDA 决策目的确定不同利益相关者的构成比例和数量。其中，利益相关者应重点纳入决策者（政府部门/医疗机构）、医生、药师、卫生经济学与卫生政策专家、患者代表（患者/患者家属）、公众代表，此外，还可考虑纳入伦理学专家、企业代表。（共识度：100%）

5 评价准则的确定

在纳入的 4 篇系统评价文献中，有效性、未满足的需求/替代治疗的可及性、疾病严重性、安全性/耐受性、证据质量是报道最多的评价准则（表 3）。在纳入的 25 篇非系统评价文献中，9 篇直接引用 EVIDEM 框架；余 16 篇文献中评价准则出现次数较多的为疾病严重性（11 篇）、安全性/耐受性（11 篇）、未满足的需求/替代治疗的可及性（11 篇）、有效性（10 篇）、经济性（10 篇），见表 4。评价准则的构建需满足全面性、非重复、不交叉、独立性的原则。根据检索的循证医学证据，推荐应用 EVIDEM 框架，其整合了标准化权重和药品在各准则的分值。核心模型的评价准则用于定量评价，情境化准则用于定性评价药品在某方面的价值，具体推荐意见见表 5~6。根据评价对象和决策目的，可针对性选择其中的评价准则构建不同的情景，也可将情境化准则调至核心模型准则中进行定量评价。

推荐意见 4：推荐应用 EVIDEM 的基础框架进行罕见病药品临床综合评价，准则设计分为核心模型准则和情境化准则，核心模型准则包括 6 个一级准则、15 个二级准则；情境化准则包括 2 个一级准则、6 个二级准则，见表 5~6。（共识度：100%）

6 权重及评分方法

MCDA 有 3 种常用的建模方法，分别为价值测量法、优序法和参考模型法，其中价值测量法是目前 MCDA 在罕见病药品评价中使用最广泛的方法，也是 MCDA 在 HTA 领域被多数研究者推荐的方法。其原理是将评价药品的综合绩效分数作为总体价值，用各准则的权重和分数的乘积之和表示，以此来排序。优序法的原理是通过方案间两两比较，逐步判断，最终得到全部方案的排序。参考模型法的原理是预先确定各准则的标准水平，然后找到与这些标准水平最接近的理想方案。

选择适宜的加权和评分技术是 MCDA 操作过程中的关键和挑战，多种数学和统计方法可用于加权和评分，包括直接评分和简单线性相加法、层次分析法、Keeney-Raiffa MCDA 法（摆幅权重法和偏价值函数）和离散选择实验。在罕见病 MCDA 纳入的 25 篇非系统评价文献中，20 篇文献明确其加权和评分方

表 5 MCDA 用于罕见病药品临床综合评价的核心模型准则

Tab. 5 MCDA core model guidelines for comprehensive clinical evaluation of rare disease drugs

一级准则	二级准则	描述
药物干预的必要性	疾病严重性	疾病对于生存期的影响
		疾病的致死率、致残率
		疾病对于患者生活质量的影响
		疾病对于照护者生活质量的影响
	患病人群	患病率、发病率
	未满足的需求	有效性方面未满足的需求
		安全性方面未满足的需求
		患者报告结局方面未满足的需求
		患者的需求
药物干预结果	药物有效性	健康获益大小
		实现预期健康获益的目标人群比例
		健康获益的起始时间和持续时间
		特定治疗领域有效性评价的其他标准
	药物安全性	安全性（包括短期和长期安全性）；不良反应（包括严重不良反应）
		耐受性
	患者报告结局	健康相关生活质量的改善
		对自主活动能力的影响
		对个人尊严的影响
		给药的便利性，操作、管理难度
药物干预获益	药物所带来的预防获益	公共卫生角度：根除、预防、减少疾病传播、减少危险因素的流行
	药物所带来的治疗获益	缓解症状、延长生命、治愈
药物干预的经济性	药物治疗成本	药物净成本、采购成本、实施/维护成本
	其他医疗成本	对初级保健支出、住院支出、长期保健支出的影响
	非医疗成本	对生产力的影响、对患者的经济影响、对照护者的经济影响、更广泛的社会成本
	预算影响分析/医保基金的可负担性	
药物使用相关证据	证据质量	证据效度（研究设计、研究间的一致性）
		证据与决策主体的相关性（人群、疾病分期、结局）
		报告完整性（包括不确定性分析、研究结果间的异质性、研究数量的限制等）
		证据类型
	专家共识/临床指南	当前最新版
其他	药物的创新性等	

表 6 MCDA 用于罕见病药品临床综合评价的情境化准则

Tab. 6 MCDA contextualized guidelines for comprehensive clinical evaluation of rare disease

一级准则	二级准则	描述
规范化准则	符合医疗卫生系统的使命与目标	与医疗计划/医疗系统目标一致
	优先重点人群和可及性	医疗系统的优先重点人群
	共同目标和特定利益	来自利益相关者的压力、阻碍和利益冲突
	环境影响	药品生产和使用等对环境的影响
可行性准则	医疗卫生系统的能力和药物的合理应用	卫生保健系统实施干预措施并确保其恰当使用的能力取决于其基础设施、组织机构、临床技能、法律法规、监管和不合理用药的风险
	政治、历史和文化背景	政治优先政策、是否符合历史和未来的决策、文化可接受程度等

法，其中最常使用的权重方法为简单线性相加法（8篇）和层次分析法（5篇），其主要优势是实施过程简单，参与者能更好地理解决策过程；少量研究采用Keeney-Raiffa MCDA法（1篇），该方法将摆幅权重和偏价值函数相结合，在作优先级决策时更为精细，对研究者的认知亦有更高要求；1篇文献采用了离散选择实验，其基于适应性联合分析，需参与者在数百个权衡决策中进行衡量，从而生成用于回归建模的数据，以确定参与者对准则内和准则间变化的偏好。此外，5篇文献采用了多种加权方法，并对不同加权方法进行比较，其中仅1篇摘要报道了不同加权方法结果之间存在显著差异。共12篇文献明确了评分方法，主要为5分制（定性准则：0~5分，定量准则：-5~5分，6篇）、百分制（0~100分，3篇）、3分制（1~3分，2篇）、7分制（1~7分，1篇），见表4。

考虑到罕见病领域最常见的决策类型为授权决策（如医保报销）或者优先级决策（如治疗药物选择），MCDA评价结果的有效性至关重要。应用不同的加权和评分方法进行比较分析，能更好地满足利益相关者对准则的优先级和偏好的选择。

替代药物的可及性会影响利益相关者对于评价准则的评分，当唯一的替代药物不可及时，利益相关者对于“未满足的需求”“药物相对有效性”“患者报告的结局”准则的评分更高[41]。因此，应根据实际情况，设置不同的情景对评价药品分别评分并进行对比研究。

综上所述，应用MCDA对罕见病药品进行决策时，研究者最常使用EVIDEM框架进行直接评分，并采用简单线性相加法或层次分析法的权重处理方法。MCDA模型方法的简化可能会增加接受度，应用EVIDEM框架可为加强MCDA研究过程的可比性迈出第一步。应用MCDA进行罕见病药品决策时，采用不同的加权和评分方法的组合方式，可能更有利于研究结果的解读。

推荐意见5：

（1）MCDA用于罕见病药品临床综合评价研究可采用价值测量法、优序法和参考模型法，常用的价值测量法通过准则的权重和评分的乘积之和决定药物的总体价值。（共识度：100%）

（2）MCDA用于罕见病药品临床综合评价研究通常采用基于EVIDEM框架的加权和评分方法，常用的加权方法包括简单线性相加法和层次分析法，常用的评分方法核心模型中定性准则在0~5分范围，定量准则在-5~5分范围，情境化准则为-1、0、1分。（共识度：95%）

7 研究结果的解读

当前对MCDA总体分值的解释具有挑战性。多项研究应用MCDA比较了不同药物应用于同种疾病的价值，结果显示总体分值更高的药物被推荐应用于疾病的治疗或医保报销目录[8, 12, 36, 39-40, 50]。另有研究将总体分值与成本数据相结合，分析MCDA总体分值与费用的相关性[8, 49]。

Iskrov等[45]探究将MCDA总体分值结果用于报销决策中，将70分（相当于70%）认定为推荐的界值，利益相关方达成共识，以总体分值≥70分为公共资金无条件报销，≥50分为有条件报销，<50分为不报销。在这种情况下，应推荐总体分值在50~70分之间的卫生技术进行有条件补偿。对于总体分值低于50分的卫生技术，参与者认为这也并不意味着自动拒绝。有研究将MCDA评价结果与HTA结果进行比较，如果评价对象的分值超过总分的50%即可将MCDA结果认定为阳性[19]。此外，对于评价准则的评分和不同情境下权重的差异，也可产生有意义的解释结果。

MCDA评价结果是不同利益相关者之间相互竞争博弈最终取得利益平衡和一致的过程。因此，根据研究目的的不同，利益相关者商议进行边界值的确定。

推荐意见6：对MCDA评估结果可以进行不同方式的解读。根据不同的决策目的，采取不同的MCDA研究方法，可对待评价药品进行价值衡量，也可对待评价药品进行价值排序并作出优先选择。采用MCDA模型衡量不同背景的利益相关者的价值偏好，探索不同情景下的决策结果。最终的研究结果为政府部门或医疗机构制订罕见病药品相关决策提供参考。（共识度：95%）

8 评价结果的稳健性

MCDA评价结果具有异质性，其不确定性来源于每一项操作步骤，主要包括：（1）MCDA模型设定和参数输入的不确定性，包括准则设定、绩效测量、评分和权重的参数；（2）模型参数的确定性，如对接受同一药物治疗不同亚组患者的绩效测量不一致，或对评分和权重的认知存在差异；（3）结构的不确定性，如权重评价方法或问题构建决策树、加和方法等；（4）证据判断的不确定性，如依赖专家的意见来测量绩效；（5）随机不确定性，由随机、无法解释的变化所引起。

证据判断的不确定性可以采用评分范围进行分析；权重的不确定性可以通过不同的权重分配方法进行测量；由个体视角（权重）和判断（分数）的可变性而产生的不确定性可以通过统计离散度的标准度量进行评估；由模型结构而产生的不确定性可以通过修改模型结构进行控制，如去掉最低权重的评价准则；重现性的检验可通过重复评估操作实现。

不确定性因素对于 MCDA 评估结果的影响可通过多种方法实现考量：（1）将不确定性分析作为一个评价准则，但随之带来的挑战是 MCDA 涉及的所有因素都将受到不确定性的影响，而用统一的分数对所有不确定性进行衡量难以实现，因为 MCDA 本身就需要对各项准则不同来源的相对价值进行评估，这可能导致利益相关者对不确定性的确切来源感到模糊。（2）进行不确定性分析。当利益相关者对风险持中立态度时，应用不确定性分析可探索 MCDA 评估结果随不确定性变化的趋势，如确定性敏感分析或概率敏感性分析可用于探索参数不精确性和变异性的影响。确定性敏感分析通过一次改变一个参数（准则权重或绩效分数）可观察该参数改变对评价药品等级顺序的影响。概率敏感性分析是用概率分布描述模型参数的不确定性，通过模特卡罗模拟方法进行评估。建议所有 MCDA 研究均应进行确定性敏感分析，是否同时进行概率敏感性分析取决于是否需要同时考虑多个参数的不确定性，以及参数之间是否存在相关性。（3）情景分析。设置不同的情景，以讨论不同不确定性因素对 MCDA 评估结果的影响。（4）不同的操作步骤选取不同的利益相关者。也可在评价准则、权重与评分测定过程中设置多轮投票，或经充分讨论后再次投票，以尽可能减少偏差。

推荐意见 7：

（1）对每一步操作过程进行充分验证。

（2）利益相关者应具有代表性。向不同背景的利益相关者提供技术信息培训，确保其透彻理解和实质性参与。

（3）证据质量可靠。证据来源于目前可获得的最佳临床证据，研究结果科学、真实可靠。

（4）推荐对每一操作步骤进行不确定性分析。

（共识度：100%）

9 规范性报告清单

为了给医疗保健决策中的 MCDA 建立统一的定义和标准，2014 年 ISPOR 成立了 MCDA 规范指导工作组。工作组提供了关于 MCDA 规范性报告的建议，包括支持 MCDA 的设计、实施和审查的标准化清单、支持执行清单的指导意见[10-11]。表 7 汇总了 MCDA 规范性报告的条目清单，有利于 MCDA 研究的报告向着科学性和标准化方向发展。需注意的是，该清单仅提供 MCDA 研究报告中的关键问题，以及每个步骤相应的报告要点，并不限制特定方法的应用。

推荐意见 8：MCDA 规范性报告清单详见表 7。（共识度：100%）

表 7 MCDA 规范性报告清单

Tab. 7 MCDA normative report checklist

条目	规范性报告内容
决策问题	（1）清晰描述决策问题（包括明确决策目标、决策类型、评价对象、利益相关者、决策约束）
	（2）决策问题的验证方法
评价准则	（1）评价准则的来源
	（2）确定评价准则的方法及验证方法
	（3）评价准则的定义
绩效	（1）绩效评估方法的来源
	（2）绩效评估的结果，报告评价药品在每个评价准则的绩效（包括对平均绩效的评估、方差和数据来源）
	（3）绩效矩阵的验证方法
赋分	评分方法、结果及验证方法
权重	权重的分配方法、结果及验证方法
评分	所使用的聚合函数、结果及验证方法
处理不确定性	不确定性的来源、类型及验证方法
结果整理和报告	（1）报告 MCDA 的方法和结果（结果的呈现与决策问题相对应，可包含其他衍生结果）
	（2）验证 MCDA 的结果

MCDA：同表 1

10 MCDA 证据转化为决策的应用经验

MCDA 对改善医疗决策的影响体现在药品的定价和报销决策、优先级决策和审批决策等方面：（1）药品的定价和报销决策。Iskrov 等[45]探究了 MCDA 模型在评估罕见病药品价值中的作用，证实 MCDA 评估结果在制订报销决策中具有合理性。一项西班牙的研究[33]应用 MCDA 评估了影响罕见病药品报销决策的重点因素，分析对患者健康相关生命质量的影响、疗效的获益程度和替代治疗的可及性对报销决策的影响较大，罕见病的严重程度以及疾病的治愈率也会对报销决策产生影响。Kolasa 等[19]比较了 HTA 和 MCDA 对于罕见病药品定价和报销的影响，发现MCDA有助于发现罕见病药品伦理和社会等方面的价值，从而增加纳入医保报销的概率。MCDA 证据的强度是罕见病药品评估的关键标准。证据不仅可支持药品报销决策，还可为孤儿药政策的推行提供合法性依据。（2）优先级决策。MCDA 可用于评价风险效益，优化治疗方案[52]。有研究者对非瓣膜性房颤的替代治疗方案进行了评估，以指导临床处方决策和临床指南编写[53]。在印度尼西亚，通过 MCDA 评估将多个利益相关方的偏好纳入艾滋病治疗的优先顺序设定过程[54]。（3）审批决策。MCDA 可以作为新药准入审批决策的工具。Simoens[55]通过 MCDA 评估，提出罕见病药品市场准入决策中优先考虑的 3 个准则，即疾病患病率、是否有可替代治疗和老药新用。

11 小结

MCDA 通过整合多维度的准则，考虑多方利益相关者的偏好，使得决策过程更加一致、透明和公平。但实施过程尚存在一些挑战和局限性，包括适用的具体决策情境、利益相关者样本的代表性、不同利益相关者在确定权重和评分时存在主观偏差、评估结果能否直接决定最终决策等。为更好地促进罕见病药品评估和应用，本共识对 MCDA 应用的方法学进行探索，旨在建立以循证医学为基础、公开公正、多维度分析、平衡各方利益相关者的罕见病药品临床综合评价机制，为决策者提供科学证据。

作者贡献：本专家共识由北京协和医院罕见病多学科协作组和中国罕见病联盟共同发起，张抒扬组织建立了指导委员会、共识组和秘书组，并任命张波全权负责共识的制订工作；屈静晗、刘鑫、尚俊美、乔露瑶共同起草了共识初稿，在张抒扬、张波的组织协调下联合其他专家对共识进行讨论、凝练推荐意见；陈丽萌、陈耀龙、崔丽英、戴毅、何江江、胡善联、胡欣、李大魁、李国辉、李林康、刘鑫、梅丹、潘慧、邱正庆、史录文、田庄、王晓玲、吴晶、辛育航、宣建伟、杨志敏、张波、张锋、张抒扬、张文宝、赵琨、郑佳音共同参与了推荐意见的商讨与修订工作；张抒扬、张波对共识全文进行了最终审校，所有参与者均对共识终稿表示认同。

利益冲突：所有参与本共识制订的人员均声明不存在利益冲突。

指导委员会（按姓氏首字母排序）：

胡善联（复旦大学公共卫生学院），张波（中国医学科学院北京协和医院药剂科），张锋（国家卫生健康委员会药物政策与基本药物制度司），张抒扬（中国医学科学院北京协和医院心内科/疑难重症及罕见病国家重点实验室），张文宝（国家卫生健康委员会医政医管局医疗管理处）

共识组（按姓氏首字母排序）：

陈丽萌（中国医学科学院北京协和医院肾内科），陈耀龙（兰州大学循证医学中心），崔丽英（中国医学科学院北京协和医院神经科），戴毅（中国医学科学院北京协和医院神经科），何江江（上海市卫生和健康发展研究中心），胡欣（北京医院药学部），李大魁（中国医学科学院北京协和医院药剂科），李国辉（中国医学科学院肿瘤医院药剂科），李林康（中国罕见病联盟），梅丹（中国医学科学院北京协和医院药剂科），潘慧（中国医学科学院北京协和医院医务处/内分泌科），邱正庆（中国医学科学院北京协和医院儿科），史录文（北京大学药学院），田庄（中国医学科学院北京协和医院心内科），王晓玲（首都医科大学附属儿童医院药学部），吴晶（天津大学药学院），辛育航（中国罕见病联盟），宣建伟（中山大学药学院医药经济研究所），杨志敏（国家药品监督管理局药品审评中心），赵琨（国家卫生健康委员会卫生发展研究中心），郑佳音（中国罕见病联盟）

秘书组：

屈静晗（中国医学科学院北京协和医院药剂科），刘鑫（中国医学科学院北京协和医院药剂科），尚俊美（中国医学科学院北京协和医院药剂科/中国

医学科学院北京协和医学院药物研究所），乔露瑶（中国医学科学院北京协和医院药剂科/中国医学科学院北京协和医学院药物研究所），许婷婷（中国医学科学院北京协和医院药剂科），田欣（中国医学科学院北京协和医院药剂科），安鹏姣（中国医学科学院北京协和医院药剂科），于佳鑫（中国医学科学院北京协和医院药剂科）

执笔人：屈静晗，刘鑫，尚俊美，乔露瑶

参 考 文 献

[1] 中国罕见病联盟. 罕见病药物卫生技术评估专家共识（2019版）[M]. 北京：人民卫生出版社，2020：1-3.

[2] Lasalvia P, Prieto-Pinto L, Moreno M, et al. International experiences in multicriteria decision analysis (MCDA) for evaluating orphan drugs: a scoping review [J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2019, 19: 409-420.

[3] Friedmann C, Levy P, Hensel P, et al. Using multi-criteria decision analysis to appraise orphan drugs: a systematic review [J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2018, 18: 135-146.

[4] Németh B, Molnár A, Bozóki S, et al. Comparison of weighting methods used in multicriteria decision analysis frameworks in healthcare with focus on low- and middle-income countries [J]. J Comp Eff Res, 2019, 8: 195-204.

[5] 刘鑫，唐彦，左玮，等. 国外孤儿药综合评价概述及启示[J]. 临床药物治疗杂志，2020，18：85-88.

[6] Broekhuizen H, Groothuis-Oudshoorn CG, van Til JA, et al. A review and classification of approaches for dealing with uncertainty in multi-criteria decision analysis for healthcare decisions [J]. Pharmacoeconomics, 2015, 33: 445-455.

[7] Thokala P, Duenas A. Multiple criteria decision analysis for health technology assessment [J]. Value Health, 2012, 15: 1172-1181.

[8] Schey C, Krabbe PF, Postma MJ, et al. Multi-criteria decision analysis (MCDA): testing a proposed MCDA framework for orphan drugs [J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12: 10.

[9] 尚俊美，刘鑫，陈丽萌，等. 多准则决策分析在孤儿药综合评价中的应用进展 [J]. 中国药学杂志，2021，56：1785-1790.

[10] 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: 1-13.

[11] Marsh K, IJzerman M, Thokala P, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making--Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force [J]. Value Health, 2016, 19: 125-137.

[12] Vandewalle B, Amorim M, Ramos D, et al. Value-based decision-making for orphan drugs with multiple criteria decision analysis: burosumab for the treatment of X-linked hypophosphatemia [J]. Curr Med Res Opin, 2021, 37: 1021-1030.

[13] Gilabert-Perramon A, Torrent-Farnell J, Catalan A, et al. Drug Evaluation And Decision Making In Catalonia: Development And Validation Of A Methodological Framework Based On Multi-Criteria Decision Analysis (Mcda) For Orphan Drugs [J]. Int J Technol Assess Health Care, 2017, 33: 111-120.

[14] Malinowski KP, Kawalec P, Trąbka W, et al. Reimbursement Legislations and Decision Making for Orphan Drugs in Central and Eastern European Countries [J]. Front Pharmacol, 2019, 8: 10: 487.

[15] Radu CP, Chiriac ND, Pravat AM. The Development of the Romanian Scorecard HTA System [J]. Value Health Reg Issues, 2016, 10: 41-47.

[16] Simoens S. Health technologies for rare diseases: does conventional HTA still apply? [J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2014, 14: 315-317.

[17] Sussex J, Rollet P, Garau M, et al. Multi-Criteria Decision Analysis to Value Orphan Medicines [EB/OL].(2013-05-01) [2022-01-09]. https://www.ohe.org/publications/multi-criteria-decision-analysis-value-orphan-medicines.

[18] Sussex J, Rollet P, Garau M, et al. A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines [J]. Value Health, 2013, 16: 1163-1169.

[19] Kolasa K, Zwolinski KM, Kalo Z, et al. Potential impact of the implementation of multiple-criteria decision analysis (MCDA) on the Polish pricing and reimbursement process of orphan drugs [J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11: 23.

[20] Serpik VG, Yagudina RI. Pathways of Implementation of Multi-Criteria Decision Analysis Into Orphan Drug Approval Procedure for Drug Supply Programs in Russian Federation [J]. Value Health, 2014, 17: A587.

[21] Summary of research report of food and Drug Safety Department (Annual Report of the year 2017) vol. 21[EB/OL].(2018-04-02)[2021-12-25]. http://www.nifds.go.kr/brd/m_347/view.do? seq=12078.

[22] 何伟，孙利华，王秭萱，等. 多准则决策分析用于国内外

医疗保险报销项目评估情况分析［J］. 中国药物经济学, 2016, 11: 31-33, 49.

［23］ 黄倩倩, 王涛, 康琪, 等. 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［J］. 中国新药杂志, 2021, 30: 2069-2074.

［24］ 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: 77-83.

［25］ 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: 752-754.

［26］ 胡善联, 何江江, 杨燕, 等. 多维度决策分析在血友病预防性治疗中的应用［J］. 中国卫生经济, 2017, 36: 55-58.

［27］ 胡善联, 杨燕, 何江江, 等. 罕见病孤儿药遴选标准的多维决策分析［J］. 中国卫生经济, 2018, 37: 67-70.

［28］ 徐菲, 唐密, 胡善联, 等. 多准则决策分析应用于卫生决策的假设基础与基本操作［J］. 中国卫生资源, 2020, 23: 332-336.

［29］ 唐密, 杨燕, 胡善联, 等. 多准则决策分析应用于卫生决策的理论基础与进展［J］. 中国卫生资源, 2020, 23: 326-331.

［30］ 鲍海妮, 余小兰, 耿劲松. 医药卫生领域多准则决策分析的方法学［J］. 中国卫生资源, 2020, 23: 337-341, 372.

［31］ Zelei T, Mendola ND, Elezbawy B, et al. Criteria and Scoring Functions Used in Multi-criteria Decision Analysis and Value Frameworks for the Assessment of Rare Disease Therapies: A Systematic Literature Review［J］. Pharmacoecon Open, 2021, 5: 605-612.

［32］ Baran-Kooiker A, Czech M, Kooiker C. Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) Models in Health Technology Assessment of Orphan Drugs-a Systematic Literature Review. Next Steps in Methodology Development?［J］. Front Public Health, 2018, 6: 287.

［33］ de Andrés-Nogales F, Cruz E, Calleja MA, et al. A multistakeholder multicriteria decision analysis for the reimbursement of orphan drugs (FinMHU-MCDA study)［J］. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16: 186.

［34］ Schey C, Postma MJ, Krabbe PFM, et al. Assessing the Preferences for Criteria in Multi-Criteria Decision Analysis in Treatments for Rare Diseases［J］. Front Public Health, 2020, 8: 162.

［35］ Guarga L, Badia X, Obach M, et al. Implementing reflective multicriteria decision analysis (MCDA) to assess orphan drugs value in the Catalan Health Service (CatSalut)［J］. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14: 157.

［36］ Vermersch P, Martinelli V, Pfleger C, et al. Benefit-risk Assessment of Cladribine Using Multi-criteria Decision Analysis (MCDA) for Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis［J］. Clin Ther, 2019, 41: 249-260 e18.

［37］ Roldán UB, Badia X, Marcos-Rodriguez JA, et al. Multi-Criteria Decision Analysis as a Decision-Support Tool for Drug Evaluation: A Pilot Study in a Pharmacy and Therapeutics Committee Setting［J］. Int J Technol Assess Health Care, 2018, 34: 519-526.

［38］ Kolasa K, Zwolinski KM, Zah V, et al. Revealed preferences towards the appraisal of orphan drugs in Poland-multi criteria decision analysis［J］. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13: 67.

［39］ Jiménez A, Ais A, Beaudet A, et al. Determining the value contribution of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in Spain using reflective multi-criteria decision analysis (MCDA)［J］. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13: 220.

［40］ Garau M, Hampson G, Devlin N, et al. Applying a Multicriteria Decision Analysis (MCDA) Approach to Elicit Stakeholders' Preferences in Italy: The Case of Obinutu-zumab for Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL)［J］. Pharmacoecon Open, 2018, 2: 153-163.

［41］ Wagner M, Khoury H, Bennetts L, et al. Appraising the holistic value of Lenvatinib for radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer: A multi-country study applying pragmatic MCDA［J］. BMC Cancer, 2017, 17: 272.

［42］ Annemans L, Aymé S, Le Cam Y, et al. Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL)［J］. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12: 50.

［43］ Goetghebeur MM, Wagner M, Samaha D, et al. Exploring Values of Health Technology Assessment Agencies Using Reflective Multicriteria and Rare Disease Case［J］. Int J Technol Assess Health Care, 2017, 33: 504-520.

［44］ Piniazhko O, Zalis'ka O, Brezden O. Methodological issues in MCDA for training needed: eliciting stakeholders' value preferences in preferences in Ukraine［J］. Value Health, 2017, 2017: A4520.

［45］ Iskrov G, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Multi-Criteria Decision Analysis for Assessment and Appraisal of Orphan Drugs［J］. Front Public Health, 2016, 4: 214.

［46］ Wagner M, Khoury H, Willet, J, et al. Can the EVIDEM Framework Tackle Issues Raised by Evaluating Treatments

for Rare Diseases: Analysis of Issues and Policies, and Context-Specific Adaptation [J]. Pharmacoeconomics, 2016, 34: 285-301.

[47] Fedyaeva V, Omelyanovskiy V, Rebrova O, et al. Comparison of Methods to Assess the Relative Importance of Criteria in Multi-Criteria Decision Analysis: An Evaluation of Orphan Drugs in Russia [J]. Value Health, 2016, 19: A596.

[48] Goetghebeur MM, Wagner M, O'Neil B. Can holistic MCDA tackle issues raised by evaluating treatments for rare diseases: an exploration from the HTA perspective [J]. Value Health, 2016, 19: A88-A89.

[49] Schey C, Connolly M. Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA): Testing a Proposed Mcda Model for Orphan Drugs [J]. Value Health, 2014, 17: A556.

[50] Trip AM, Tsiachristas A, Koenders JM, et al. Multi-Criteria Decision Analysis for Reimbursing Orphan Drugs: A Dutch Demonstration Study Using the Analytic Hierarchy Process Method [J]. Value Health, 2014, 17: A541-A542.

[51] Fedyaeva VK, Omelyanovsky VV, Rebrova O, et al. MCDA Approach To Ranking Rare Diseases In Russia: Preliminary Results [J]. Value Health, 2014, 17: A539.

[52] Wahlster P, Goetghebeur M, Kriza C, et al. National Leading-Edge Cluster Medical Technologies 'Medical Valley EMN'. Balancing costs and benefits at different stages of medical innovation: a systematic review of Multi-criteria decision analysis (MCDA) [J]. BMC Health Serv Res, 2015, 15: 262.

[53] Hsu JC, Hsieh CY, Yang YH, et al. Net clinical benefit of oral anticoagulants: a multiple criteria decision analysis [J]. PLoS One, 2015, 10: e0124806.

[54] Tromp N, Prawiranegara R, Siregar A, et al. Importance Of Multiple Criteria For Priority Setting Of HIV/AIDS Interventions [J]. Int J Technol Assess Health Care, 2015, 31: 390-398.

[55] Simoens S. Market access of orphan drugs and the role of multi-criteria decision making [J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7: A26.

（收稿：2022-01-09 录用：2022-02-25）
（本文编辑：刘耀文）