不可切除肝细胞癌 5 种一线系统治疗方案的效益风险评价

张容容[1,2]，符　宇[3]，赵瑞霞[3]，杜冰婴[3]，毕　倩[3]，王靖雯[1]，方雨萱[3]，邵明义[1*]

1. 河南中医药大学第一附属医院　脾胃肝胆科，河南 郑州　450008
2. 河南中医药大学第一临床医学院，河南 郑州　450046
3. 河南中医药大学第一附属医院，河南 郑州　450008

摘　要：目的　评估在中国获批的 5 种一线系统治疗方案用于不可切除肝细胞癌的整体效益风险，为临床决策提供参考。**方法**　采用 R4.2 软件对 4 项临床试验进行网状 Meta 分析，间接比较得出 5 种治疗方案的效应值。结合效益风险指标，应用多准则决策分析模型建立价值树。应用 Hiview 3.2 软件计算 5 种治疗方案用于不可切除肝细胞癌的效益值、风险值以及效益风险值，并进行敏感性分析评价结果的稳健性。借助 Oracle Crystal Ball 软件运行蒙特卡洛模拟，计算 5 种治疗方案两两比较的效益风险差值、95%可信区间以及出现差异的概率。**结果**　阿替利珠单抗与贝伐珠单抗（AB）、信迪利单抗与贝伐珠单抗生物类似物（SB）、多纳非尼（DN）、仑伐替尼（LF）、索拉非尼（SL）用于不可切除肝细胞癌的效益值分别是 35、59、14、25、0；风险值分别是 55、40、59、39、50；效益风险值分别是 45、50、37、32、25。敏感性分析表明结果较稳健。蒙特卡洛模拟优化模型结果显示，5 种治疗方案之间效益风险差有确定差异的是：AB *vs* SL，SB *vs* SL 和 DN *vs* SL。**结论**　在当前权重下，SB 方案可使患者获益最大，为最优治疗方案，其次是 AB、DN、LF 和 SL。临床医师可综合评估患者个体特征及风险耐受度制定决策方案。

关键词：效益风险评价；不可切除肝细胞癌；一线系统治疗；多准则决策分析；网状 Meta 分析；阿替利珠单抗与贝伐珠单抗；信迪利单抗与贝伐珠单抗生物类似物；多纳非尼；仑伐替尼；索拉非尼

中图分类号：R979.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 6376(2025)06 - 1613 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.06.021

Benefit-risk assessment of five first-line systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma

ZHANG Rongrong[1, 2], FU Yu[3], ZHAO Ruixia[3], DU Bingzhao[3], BI Qian[3], WANG Jingwen[1], FANG Yuxuan[3], SHAO Mingyi[1]

1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China
2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China
3. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China

Abstract: Objective　To evaluate the overall benefit-risk of five systemic treatments for uHCC and provide references for clinical decision-making. **Methods**　R4.2 software was used to conduct a network Meta-analysis of four clinical trials, and the effective values of five treatments were obtained by indirect comparison. Combined with the benefit risk index, the multi-criteria decision analysis model was used to establish the value tree. Hiview 3.2 software was applied to calculate the benefit value, risk value and benefit-risk value of five treatments for uHCC, and a sensitivity analysis was conducted to evaluate the robustness of the results. Monte Carlo simulation was performed with Oracle Crystal Ball software to calculate the benefit risk difference, 95%CI, and probability of differences between five treatments compared in pairs. **Results**　The efficacy values of atezolizumab plus bevacizumab (AB), sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (SB), donafenib (DN), lenvatinib (LF), and sorafenib (SL) for uHCC were 35, 59, 14, 25, and 0, respectively. The risk values were 55, 40, 59, 39, and 50, respectively. The benefit-risk values were 45, 50, 37, 32, and 25, respectively. Sensitivity analysis indicated that the results were relatively robust. The results of the Monte Carlo simulation optimization model showed that there were definite differences in the benefit-risk difference between the five treatments: AB *vs* SL, SB *vs* SL and DN *vs* SL. **Conclusions**　Under the current weighting, the application of SB regimen can benefit patients the most, followed by AB, DN, LF and SL. Clinicians can comprehensively evaluate the individual characteristics and risk tolerance of patients to develop decision-making plans.

Key words: benefit-risk assessment; unrespectable hepatocellular carcinoma; first-line systemic treatment; multi-criteria decision analysis; network Meta-analysis; atezolizumab plus bevacizumab; sintilimab plus a bevacizumab biosimilar; donafenib; lenvatinib; sorafenib

收稿日期：2024-10-13

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82174529）；河南省中医学“双一流”创建科学研究专项（HSRP-DFCTCM-2023-4-03）

作者简介：张容容（1995—），女，博士研究生，中西医结合防治肝胆病研究。E-mail: 2565330812@qq.com

***通信作者：**邵明义（1975—），男，博士，主任医师，中西医结合防治消化系统疾病及临床评价研究。E-mail: shmy1016@163.com

《2020 年全球癌症负担报告》指出，肝癌占癌症相关死亡人数的 8.3%，是全球癌症死亡的第 3 大原因[1]。肝细胞癌（HCC）占肝癌总数的 75%～90%[2-3]。在中国，肝癌是发病率第 4 位、死亡率第 2 位的癌种，其中不可切除肝细胞癌（uHCC）患者占比超过一半以上，严重威胁人民的生命和健康[4]。近年来，许多免疫治疗药物和靶向治疗药物尝试应用于 uHCC 的一线系统治疗，多种方案已在中国获批[5]，如索拉非尼（SL）、仑伐替尼（LF）、多纳非尼（DN）、信迪利单抗与贝伐珠单抗生物类似物（SB）、阿替利珠单抗与贝伐珠单抗（AB）。SL 于 2008 年获批，是首个系统治疗 uHCC 的分子靶向药物，被认为是改善 uHCC 患者预后的标准药物。LF 于 2017 年获批，AB 于 2020 年获批，SB 和 DN 均于 2021 年获批。临床试验结果表明[6-9]，上述治疗方案均能够有效延长患者的总生存期、无进展生存期以及缩小肿瘤体积，但应用时可能伴随不同程度不良反应，严重者则直接危害患者生命。因此，需要进行药物有效性和安全性的综合评价，将治疗方案的效益与风险量化评估，以确定最优的用药方案。

药物效益风险评价（BRA）[10-11]是分析药物治疗效果与潜在风险的综合分析方法。多准则决策分析（MCDA）[12-13]模型通过构建多维评价体系并赋予各准则差异性权重，量化分析治疗策略中疗效与安全性指标，实现备选方案的优先级排序，为药物效益-风险的动态权衡提供科学依据。因此，本研究以 SL 为桥梁，整合网状 Meta 分析和 MCDA 模型[14]，定量评估 5 种一线系统治疗方案用于 uHCC 的效益风险，为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

依托《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》[4]推荐的 4 项大型临床试验的数据进行 AB、SB、DN、LF、SL 治疗 uHCC 的整体效益风险评价，即 IMbrave150 试验[6]、ORIENT-32 试验[7]、ZGDH3 试验[8]和 REFLECT 试验[9]。

1.2 数据提取及文献质量评价

使用 NoteExpress 软件进行文献管理，采用 Excel 建立数据提取表，主要提取内容包括：文献 ID、作者、出版年、样本量、干预措施、结局指标等。采用双人独立数据提取，分歧则由第 3 人仲裁以确保数据质量。文献质量通过 Cochrane 偏倚风险工具（RoB 2.0）进行评估，文献质量被评估为低风险、高风险或不明确风险。

1.3 MCDA 模型的建立

1.3.1 效益风险评价指标确定及决策树建立 根据晚期肝癌诊疗指南和文献报道确定了效益指标和风险指标[15-16]。最终 MCDA 模型中纳入 2 个一级指标。其中一级效益指标包括：中位总生存期（mOS）、中位无进展生存期（mPFS）、客观缓解率（ORR）；一级风险指标包括：3 级以下不良事件（AE，＜3 grade AE）和 3 级以上 AE（≥3 grade AE），AE 的严重程度根据国家癌症研究所 AE 通用术语标准（CTCAE）4.0 版进行分类。基于 Hiview3.2 软件构建 uHCC 效益风险评价指标决策树。见图 1。

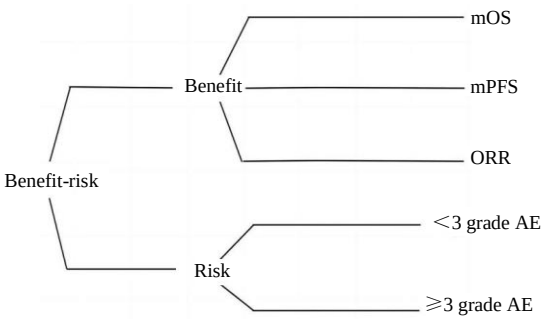

图 1 uHCC 效益风险指标决策树

Fig. 1 Value tree of benefit risk criteria for uHCC

1.3.2 数据处理 采用 R4.2 软件进行网状 Meta 分析。二分类变量采用比值比（OR），生存数据采用风险比（HR），对于报告汇总统计数据的研究，直接收集 HR 以及 95%置信区间（95% CI），以 P＜0.05 为差异有统计学意义。通过 I^2 检验量化研究间异质性水平，当 I^2＜50%时提示异质性可控，选择固定效应模型进行数据合并；当 I^2≥50%时则采用随机效应模型。本研究使用的生存数据类型为 HR 及其 95% CI，分析前需要进行对数水平转换，具体转换公式如下[17]：

$$\ln（HR）=\frac{[\ln（UL_{HR}）+\ln（LL_{HR}）]}{2}$$

$$se\ln(HR)=\frac{[\ln（UL_{HR}）-\ln（LL_{HR}）]}{1.96*2}$$

ln（HR）表示 HR 的自然对数值，seln（HR）表示 HR 标准误，UL_{HR} 与 LL_{HR} 对应 HR 的 95% CI 的上下界

1.3.3 指标的评分及尺度的确定 由于各指标量纲不一致，为消除差异，基于单属性效用函数关系将指标合并效应值线性转化为 0～100 的偏好值[18]。效益指标得分与临床获益呈正相关（100 分＝最优，0 分＝最劣），风险指标则实施逆向计分原则（100

分＝最低风险，0 分＝最高风险）。参考网状 Meta 分析结果中 95% CI 确定最优值和最差值。

1.3.4　指标赋权　一级指标中效益和风险指标并重，各占 50%。二级指标采用摆幅权重法（Swing）赋权[19]，赋值时参考文献报道和临床专家意见，相对重要的指标权重为 100；其他指标与之相比，按照重要程度赋值。

1.3.5　效益风险值计算　应用 Hiview3.2 软件计算各一线系统治疗方案的效益值、风险值以及效益风险值（S），计算公式如下[20]：

$$S=W_1S_{i1}+W_{21}S_{i2}+W_3S_{i3}+\cdots+W_jS_{ij}=\sum_{j=1}^{n}W_jS_{ij}$$

S_{ij} 代表决策方案 i 在指标 j 上的偏好分数，W 代表指标权重

1.4　敏感性分析

Swing 法中主观权重赋值可能导致结果偏倚，采用 Hiview3.2 软件调整各指标的相对权重，观察其对决策方案优劣排序的影响，以此考察研究结果的稳健性。敏感性地图显示在 0～100 的整个范围内，总体结果对所选准则权重变化的灵敏度。设定敏感性阈值（20%）作为模型稳健性判定标准[21]。

1.5　蒙特卡洛模拟优化评价

由于网状 Meta 分析生成的效益-风险点估计值具有统计学不确定性，故本研究借助 Oracle Crystal Ball 软件运行蒙特卡洛模拟[22]，假设效应值均符合三角分布，对所得结果进行不确定性分析。以效益风险值为输出变量，迭代 30 000 次，获取差值的 95% CI 以及差异概率，优化 MCDA 模型结果。

2　结果

2.1　纳入研究信息

纳入研究中患者的基线特征（即年龄、性别比、适应证）基本相同；研究整体质量较好。

2.2　网状 Meta 分析结果

纳入研究效益指标和风险指标的异质性结果均小于 50%，故采用固定效应模型进行统计分析汇总，结果见表 1。

表 1　各指标的网状 Meta 分析结果

Table 1　Summary of network Meta-analysis results for each criterion

一级指标	二级指标	HR (OR), 95%CI			
		AB *vs* SL	SB *vs* SL	DN *vs* SL	LF *vs* SL
效益指标	mOS	0.67 (0.52, 0.85)	0.57 (0.43, 0.75)	0.83 (0.70, 0.99)	0.91 (0.79, 1.06)
	mPFS	0.66 (0.53, 0.81)	0.57 (0.46, 0.70)	0.91 (0.83, 0.99)	0.66 (0.57, 0.77)
	ORR	3.37 (1.99, 6.00)	6.38 (3.04, 15.71)	1.74 (0.76, 4.30)	3.36 (2.21, 5.23)
风险指标	＜3 AE	0.75 (0.51, 1.10)	0.79 (0.56, 1.13)	1.48 (1.09, 2.01)	0.68 (0.52, 0.88)
	≥3 AE	0.94 (0.64, 1.39)	1.32 (0.93, 1.88)	0.61 (0.45, 0.83)	1.39 (1.07, 1.79)

2.3　效益值比较

AB、SB、DN、LF、SL 的效益值分别是 35、59、14、25、0，其中 SB 的效益值最大，表明 SB 用于 uHCC 的整体效益最高。见表 2。

2.4　风险值比较

AB、SB、DN、LF、SL 的风险值分别是 55、40、59、39、50，其中 LF 的风险值最小，表明 LF 治疗方案出现的 AE 最多，整体风险最大，DN 的风险值最大，表明 DN 的整体风险最小。见表 2。

2.5　效益风险值比较

AB、SB、DN、LF、SL 的效益风险值分别是 45、50、37、32、25（图 2-A）。将不同治疗方案的效益与风险绘制在地图上，结果表明 SB 用于 uHCC 整体表现最好（图 2-B 右上角）。应用蒙特卡洛模拟对 5 种治疗方案进行不确定性分析，以 AB *vs* SB 为例，两种治疗方案效益风险差及 95% CI 为−5（−28.47，8.72，图 3-A），存在差异概率 81.12%，表明 SB 优于 AB 的可能性为 81.12%，图 3-B。治疗方案两两比较的效益风险差 95% CI 及存在差异概率见表 3。

2.6　敏感性分析

在当前风险相对权重为 50%的情况下，治疗方案优劣排序依次为 SB＞AB＞DN＞LF＞SL。当风险相对权重范围在 35%～60%时，上述排序结果较稳定。当风险权重降到 60%以下时，最优方案为 SB；当风险权重在 60%～83%内，最优方案为 AB；当风险权重在 83%～100%时，最优方案为 DN（图 4）。临床医师可综合评估患者个体特征及风险耐受度制定决策方案。

表 2 uHCC 5 种一线系统治疗方案的各指标结果

Table 2 Results of each criterion of five first-line systematic treatments for uHCC

一级指标	二级指标	最优值	最差值	权重/%	效益值/风险值					相对权重/%
					AB	SB	DN	LF	SL	
效益（50%）	mOS	0.00	1.00	100	33	43	17	9	0	21.7
	mPFS	0.00	1.00	50	34	43	9	34	0	10.9
	ORR	7.00	1.00	80	40	90	12	39	0	17.4
	合计			230	35	59	14	25	0	50.0
风险（50%）	＜3 grade AE	0.00	2.00	40	63	61	26	66	50	11.5
	≥3 grade AE	0.00	2.00	100	53	34	70	31	50	38.5
	合计			140	55	40	59	39	50	50.0

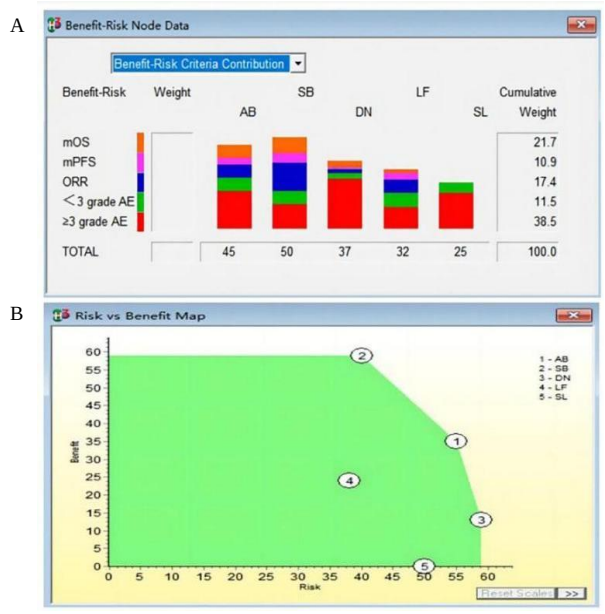

图 2 uHCC 5 种一线系统治疗方案的效益风险值（A）和风险对比效益地图（B）

Fig. 2 uHCC benefit risk values (A) and risk comparison benefit maps (B) for five first-line systemic treatment options

表 3 效益风险差，95 CI 及存在差异概率

Table 3 Difference in benefit-risk value, 95% CI and probability

比较组	差异值	95% CI	存在差异概率/%
AB *vs* SB	−5	(−28.47，8.72)	81.12
AB *vs* DN	8	(−2.52，17.99)	92.94
AB *vs* LF	13	(2.54，24.26)	99.18
AB *vs* SL	20	(11.44，28.69)	100.00
SB *vs* DN	13	(−0.23，35.56)	97.33
SB *vs* LF	18	(5.14，41.83)	99.66
SB *vs* SL	25	(13.10，47.10)	100.00
DN *vs* LF	5	(−3.62，14.98)	87.15
DN *vs* SL	12	(5.73，18.99)	100.00
LF *vs* SL	7	(−0.80，14.01)	95.87

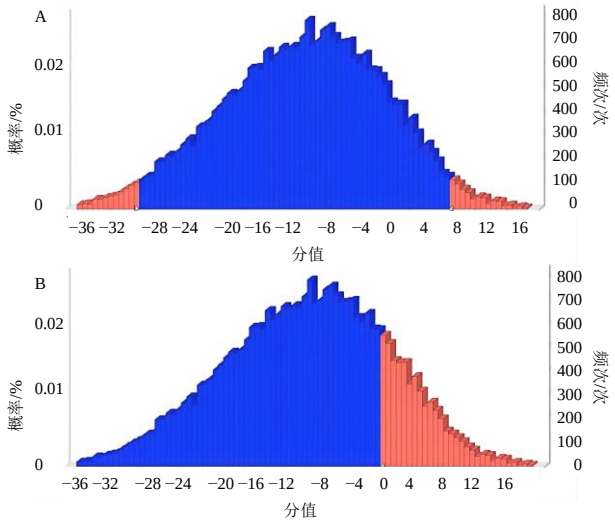

图 3 AB *vs* SB 效益风险差的 95%CI（A）和存在差异的概率（B）

Fig. 3 AB *vs* SB 95% CI of benefit risk difference (A) and probability of difference (B)

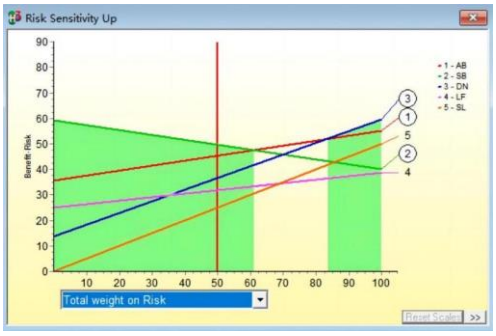

图 4 效益风险值的敏感性分析

Fig. 4 Sensitivity analysis of benefit-risk value

3 讨论

2022 年《原发性肝癌诊疗指南》将 AB、SB、DN、LF 和 SL 推荐为 uHCC 的一线治疗方案。目前，药物评价研究多通过随机对照试验（RCT）进

行直接比较或网状 Meta 分析进行间接比较[23-25]。但 RCT 和网状 Meta 分析只能根据某一指标进行单独评价，无法进行多个指标的综合评估。MCDA 模型根据多个指标对备选方案进行整体评估，可用于药物效益风险评价[26-27]。由于上述治疗方案缺乏头对头的临床试验来确定何种方案为最佳选择，因此，本研究首次结合网状 Meta 分析和 MCDA 模型定量评估其治疗 uHCC 的效益风险，可为临床决策提供参考。

3.1　效益值和风险值

本研究探讨 AB、SB、DN、LF、SL 治疗 uHCC 的效益风险情况。效益指标设定为 mOS、mPFS 和 ORR，并根据研究文献和临床专家意见确定各项疗效指标的权重。mOS 是主要疗效指标，根据其重要性将权重设置为 100%。由于 mPFS 和 mOS 有很大的相关性，患者的 mPFS 意味着 mOS，避免过高估计有效性，临床专家建议降低 mPFS 的重要性，故将其权重设定为 50%。ORR 反映了肿瘤体积的变化，从以患者为中心的角度来看，其重要性略低于 mOS，根据临床专家意见，将权重赋值为 80%。MCDA 模型的结果显示，AB、SB、DN、LF 和 SL 治疗 uHCC 的效益值分别为 35、59、14、25 和 0。与 SL 相比，其余 4 种治疗方案均能提高治疗的整体效益，其中 SB 方案效益最好，具体效益排名为：SB＞AB＞LF＞DN＞SL。

风险指标包括＜3 grade AE 和≥3 grade AE。不良反应事件主要包括消化道症状，如腹泻、恶心、呕吐、便秘、腹痛、腹胀、食欲下降、上消化道出血、腹水等；实验室指标异常，如血小板下降、白细胞下降、中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、丙氨酸氨基转移酶升高、胆红素升高、低蛋白血症、蛋白尿、低钠血症、低钾血症等；并发症，如高血压、糖尿病、上呼吸道感染、传染性肺炎、肝脓肿、肝衰竭、甲状腺机能减退、未知死亡等；全身症状，如发热、乏力、贫血、体质量下降等；以及其他症状，如脱发、瘙痒、手足皮肤反应、皮疹、掌侧-足底红细胞感觉异常综合征等。根据 CTCAE 4.0 版对 AE 的严重程度进行划分。对于风险指标，≥3 grade AE 中的严重 AE 可能导致患者死亡，按重要性将其赋权为 100%；＜3 grade AE 主要表现为轻微和中度的不适，大多不需要特别处理，停药后即可缓解，不影响患者生存，根据重要性将其赋权为 40%。根据 MCDA 模型结果，AB、SB、DN、LF、SL 治疗 uHCC 的风险值分别为 55、40、59、39、50。LF 的风险值最小，表明 LF 治疗方案整体风险最大，DN 的风险值最大，表明 DN 的整体风险最小，具体的风险排名为：LF＞SB＞SL＞AB＞DN。

3.2　效益风险值

根据 MCDA 模型评估结果，AB、SB、DN、LF、SL 的效益风险值分别是 45、50、37、32、25。结果表明，综合考虑效益和风险，SB 用于 uHCC 的效益风险整体表现最好，其次是 AB、DN、LF 和 SL。AB 与 SB 均为最新获得批准的一线免疫治疗方案，与索拉菲尼相比均有较好的疗效和安全性。在治疗效果方面，SB 优于 AB。在安全性方面，SB 差于 AB。综合考虑疗效和安全性以及各结局指标所分配权重，SB 成为最佳治疗方案。运用蒙特卡洛模拟对 5 种方案进行不确定性分析，AB *vs* SL，SB *vs* SL 和 DN *vs* SL 的效益风险差及 95% CI 分别为 20（11.44，28.69），25（13.10，47.10），12（5.73，18.99），效益风险值存在差异的概率均为 100%，表明这些治疗方案的优劣结果是可以确定的。AB *vs* SB 的效益风险差为−5（−28.47，8.72），存在差异概率为 81.12%，表明 SB 优于 AB 的可能性为 81.12%；同理，可解释其余两者之间的比较。敏感性分析结果表明，本研究权重分配合理，模型稳定性较好。

3.3　研究优势与局限性

本研究运用 MCDA 模型，将效益和风险指标用价值树的方式表达，结合网状 Meta 分析间接比较 5 种一线系统治疗方案的疗效和安全性，首次定量评估了 5 种一线系统治疗方案用于 uHCC 的效益风险并进行优势排序，通过 Hiview 3.2 软件实施标准化数据转换，有效消除了评分过程中的主观偏倚。借助 Oracle Crystal Ball 软件开展蒙特卡洛模拟，提升了模型结果的精度，为 uHCC 的临床决策提供参考。本研究也存在一定的局限性：①网状 Meta 分析要求不同研究患者的基线特征没有差别，由于原始研究招募的患者种族不同，可能存在偏倚风险。在未来的研究中，可以考虑进行患者个体水平的数据分析，结合更多的个体化数据进行验证，并在后续研究中进一步完善分析方法，以减少潜在偏倚。②指标权重的确定参考临床专家的经验判断，可能带有主观因素的影响，可基于德尔菲法收集大量专家和利益相关者的意见，达成共识[28]。③临床决策需要个体化，应权衡疗效、安全性及患者偏好研究结果为临床决策提供科学依据。未来研究可将患者偏

好指标（如生活质量）纳入，开展基于真实世界研究数据的效益风险评价，以补充临床试验数据的局限性。④当前该方法的实践探索仍处于初步阶段，其方法学框架有待进一步完善，从而为临床决策提供更可靠的理论依据和技术支持。

综上所述，在当前权重下，5 种一线系统治疗方案中，应用 SB 的患者获益最大，为最优治疗方案，其次是 AB、DN、LF 和 SL。临床医师可综合评估患者个体特征及风险耐受度制定决策方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2022, 400(10360): 1345-1362.

[3] Zhou Y, Wang Z, Ren S, Li W. Mechanism of action of protopanaxadiol ginsenosides on hepatocellular carcinoma and network pharmacological analysis [J]. Chin Herb Med. 2024, 16(4): 548-557.

[4] Zhou M G, Wang H D, Zeng X Y, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158.

[5] 原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38 (2): 288-303.
Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(2): 288-303.

[6] Cheng A L, Qin S K, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2022, 76(4): 862-873.

[7] Ren Z G, Xu J M, Bai Y X, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): A randomised, open-label, phase 2-3 study [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7): 977-990.

[8] Qin S K, Bi F, Gu S Z, et al. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: A randomized, open-label, parallel-controlled phase II-III trial [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(27): 3002-3011.

[9] Kudo M, Finn R S, Qin S K, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial [J]. Lancet, 2018, 391(10126): 1163-1173.

[10] 张昱, 刘畅, 王斯玥, 等. 国内外效益风险评价体系与评估要点研究 [J]. 中南药学, 2018, 16(3): 427-432.
Zhang Y, Liu C, Wang S Y, et al. Research of domestic and foreign benefit-risk assessment system and evaluating outline [J]. Cent South Pharm, 2018, 16(3): 427-432.

[11] El Masri H, McGuire T M, van Driel M L, et al. Dynamics of patient-based benefit-risk assessment of medicines in chronic diseases: A systematic review [J]. Patient Prefer Adherence, 2022, 16: 2609-2637.

[12] 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.

[13] Hsu J C, Lin J Y, Lin P C, et al. Comprehensive value assessment of drugs using a multi-criteria decision analysis: An example of targeted therapies for metastatic colorectal cancer treatment [J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0225938.

[14] Shim S, Yoon B H, Shin I S, et al. Network Meta-analysis: Application and practice using Stata [J]. Epidemiol Health, 2017, 39: e2017047.

[15] Fulgenzi C A M, Scheiner B, Korolewicz J, et al. Efficacy and safety of frontline systemic therapy for advanced HCC: A network meta-analysis of landmark phase III trials [J]. JHEP Rep, 2023, 5(5): 100702.

[16] 彭佩纯, 陈然, 文彬, 等. 索拉非尼治疗晚期原发性肝癌有效性和安全性的系统评价 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(28): 3368-3374.
Peng P C, Chen R, Wen B, et al. Efficacy and safety of sorafenib in the treatment of advanced primary hepatic carcinoma: A systematic review [J]. Chin Gen Pract, 2014, 17(28): 3368-3374.

[17] 张天嵩, 董圣杰, 杨智荣, 等. 网络 Meta 分析研究进展系列（十三）：生存数据的网络 Meta 分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(6): 649-652.
Zhang T S, Dong S J, Yang Z R, et al. Network meta-analysis research methodological advances series (13): Network Meta-analysis of survival data [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2021, 13(6): 649-652.

[18] Schug S, Pogatzki-Zahn E, Phillips L D, et al. Multi-criteria decision analysis to develop an efficacy-safety profile of parenteral analgesics used in the treatment of

postoperative pain [J]. J Pain Res, 2020, 13: 1969-1977.

[19] 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.
Zhou D Y. Study on the application of optimized multi-criteria decision analysis model in drug benefit risk evaluation [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2013.

[20] 袁楚桥, 邓君竹, 黄倩倩, 等. 恩替卡韦联用 3 种中药治疗慢性乙肝纤维化效益风险评价 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2449-2459.
Yuan C Q, Deng J Z, Huang Q Q, et al. Benefit-risk assessment of entecavir combined with three traditional Chinese medicines in treatment of chronic hepatitis B liver fibrosis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(8): 2449-2459.

[21] Mann R D. A quantitative approach to benefit-risk assessment of medicines: Part 2; the practical application of a new model [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2007, 16(10): 1180.

[22] Wen S H, Zhang L J, 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.

[23] 田塬, 唐贵菊, 李波, 等. TACE 联合局部消融术治疗不可切除原发性肝癌有效性与安全性的网状 Meta 分析 [J]. 中国药房, 2022, 33(22): 2779-2785.
Tian Y, Tang G J, Li B, et al. Network meta-analysis for efficacy and safety of TACE combined with local ablation in the treatment of unresectable primary liver cancer [J]. Chin Pharm, 2022, 33(22): 2779-2785.

[24] Yau T, Park J W, Finn R S, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2022, 23(1): 77-90.

[25] Sonbol M B, Riaz I B, Naqvi S A A, et al. Systemic therapy and sequencing options in advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and network meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2020, 6(12): e204930.

[26] 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(2): 249-260.e18.

[27] 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.

[28] Mojahedi M, Mozaffarpur S A, Zaidi S M A, et al. The weight of Mizaj (temperament) indices in Persian Medicine: A Delphi study [J]. Caspian J Intern Med, 2023, 14(3): 513-517.

[责任编辑　齐静雯]