4种一线免疫联合治疗方案用于不可切除肝细胞癌的多准则决策分析Δ

张容容[1,2*]，符　宇[3]，赵瑞霞[3]，方雨萱[2]，王靖雯[1]，邵明义[1#]（1.河南中医药大学第一附属医院消化科，郑州 450000；2.河南中医药大学第一临床医学院，郑州　450046；3.河南中医药大学第一附属医院科研部，郑州 450000）

中图分类号　R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)15-1876-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.15.13

摘　要　目的　评估4种用于不可切除肝细胞癌的一线免疫联合治疗方案的综合价值，为明确不可切除肝细胞癌的最佳临床治疗决策提供参考。**方法**　采用R4.2软件对4项文献进行网状Meta分析，得到4种联合治疗方案[阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗（AB方案）、信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物（SB方案）、卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼（CA方案）、度伐利尤单抗联合替西木单抗（DT方案）]疗效和安全性指标的效应值；结合疗效、安全性和经济性指标，应用多准则决策分析软件M-MACBETH建立价值树，同时计算4种治疗方案的综合价值总分，采用敏感性分析评价结果的稳健性。**结果**　在延长中位总生存期方面，4种治疗方案的优势排序依次是SB、CA、AB、DT方案；在延长中位无进展生存期方面，优势排序依次是CA、SB、AB、DT方案；在安全性方面，优势排序依次是DT、AB、SB、CA方案；在经济性方面，优势排序依次是CA、SB、AB、DT方案。SB、CA、AB、DT方案的综合价值总分分别为67.11、57.77、52.53、42.59分。敏感性分析结果显示，4种治疗方案的综合价值排名结果较为稳定。**结论**　4种用于不可切除肝细胞癌的一线免疫联合治疗方案中，SB方案为最优治疗方案，而后为CA、AB和DT方案。

关键词　不可切除肝细胞癌；免疫联合治疗；多准则决策分析；综合评价

Multi-criteria decision analysis of four first-line combination immunotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma

ZHANG Rongrong[1,2], FU Yu[3], ZHAO Ruixia[3], FANG Yuxuan[2], WANG Jingwen[1], SHAO Mingyi[1]（1. Digestive Department, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Dept. of Scientific Research, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the comprehensive value of four first-line combination immunotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma, and provide a reference for determining the optimal clinical treatment decision for unresectable hepatocellular carcinoma. **METHODS** R4.2 software was used for network meta-analysis to obtain the effect values of the efficacy and safety indicators of four combination therapies [atezolizumab combined with bevacizumab (AB), sintilimab combined with bevacizumab biosimilars (SB), camrelizumab combined with apatinib (CA), durvalumab combined with tremelimumab (DT)]. Combined with the efficacy, safety and economic indicators, the categorical based evaluation technique (M-MACBETH) was used to establish the value tree. At the same time, the comprehensive value scores of four therapies were calculated, and sensitivity analysis was performed to evaluate the robustness. **RESULTS** In terms of prolonging median overall survival, the advantage order of the four therapies was ranked as SB, CA, AB and DT. In terms of extending median progression-free survival, the advantage order of the four therapies was CA, SB, AB and DT. In terms of safety, the order of advantages was DT, AB, SB and CA. In terms of economy, the order of advantages was CA, SB, AB and DT. The comprehensive scores of SB, CA, AB and DT were 67.11, 57.77, 52.53 and 42.59 points,

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82174529）；河南省中医药科学研究专项课题（No.20-21ZY1012）；河南中医药大学“双一流”创建工程中医学学科项目（No.HSRP-DFCTCM-2023-4-03）

＊**第一作者**　医师，博士研究生。研究方向：中西医结合防治肝胆病。E-mail：2565330812@qq.com

＃**通信作者**　主任医师，博士生导师，博士。研究方向：中西医结合防治消化系统疾病及循证中医药研究。E-mail：shmy1016@163.com

respectively. The results of the sensitivity analysis showed that the ranking results of comprehensive value for four regimens were robust. **CONCLUSIONS** Among the four first-line immune combination therapies for unresectable hepatocellular carcinoma, SB is the optimal treatment regimen, followed by CA, AB and DT.

KEYWORDS unresectable hepatocellular carcinoma; combination immunotherapy; multi-criteria decision analysis; comprehensive evaluation

肝癌是全球第六大常见肿瘤，也是肿瘤死亡的第三大原因[1－2]。肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是肝癌的主要组织学亚型，占肝癌的75%～90%[1]。据估计，72%的HCC发生在亚洲，其中50%以上发生在中国[3]，而不可切除HCC患者占比超过一半，严重威胁人民的生命安全[4－5]。晚期肝癌主要以系统性抗肿瘤治疗为主，包括化疗、分子靶向治疗和免疫检查点抑制剂治疗等。随着治疗技术的不断发展，免疫联合治疗已经成为不可切除HCC治疗的新趋势。近年来，出现了许多有效的免疫联合治疗方案，如阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗（以下简称“AB方案”）[6]、信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物（以下简称“SB方案”）[7]、卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼（以下简称“CA方案”）[8－9]、度伐利尤单抗联合替西木单抗（以下简称“DT方案”）[10]，上述方案均已在Ⅲ期临床试验中取得显著效果。2022年，《中国临床肿瘤学会（CSCO）肝癌诊疗指南》将上述4种免疫联合治疗方案列为不可切除HCC的一线治疗方案，并作为Ⅰ级专家推荐与1A类证据[3]。虽然，免疫联合治疗方案在一定程度上延长了晚期肝癌患者的生存时间，但应用过程中会出现不同程度的不良反应而影响患者的生存质量。加之免疫联合治疗方案的费用较高，也给患者带来了巨大的经济负担。因此，有必要对药物的有效性、安全性以及经济性进行综合评价，进而选择最佳的用药策略，给患者带来更好的获益。

多准则决策分析（multi-criteria decision analysis，MCDA）是指在具有多个准则的有限方案中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]，可以帮助卫生决策者在不同的价值组合中作出决策。目前，该方法已广泛地应用于卫生决策领域[12－13]。分类方法测量属性（measuring attractiveness by a categorical based evaluation technique，MACBETH）是MCDA方法的一种，该方法提供了一种基于定性判断的交互式提问程序，评价者可对两要素进行定性的偏好判断，为选项生成价值分数。这可以降低评价者在试图用数字表达其偏好判断时的认知负担，使得评估更加科学和客观[14]。索拉非尼（sorafenib，SF）是第一个获批用于治疗肝癌的靶向药物，其疗效已得到临床认可。因此，本研究以SF为对照，通过网状Meta分析的方法评价AB、SB、CA、DT方案用于不可切除HCC的疗效和安全性，同时结合经济性指标，应用MACBETH方法评估上述4种一线免疫联合治疗方案的综合价值，旨在为明确不可切除HCC的最佳临床治疗决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 确定决策准则及构建价值树

参照晚期肝癌的相关诊疗指南[3,15]及《药物临床价值综合评价指南》[16]确定决策准则。具体方法如下：疗效准则方面，由于肝癌为不可逆疾病，因此临床治疗的主要目的是延长患者生存期，核心疗效结局为总生存期和无进展生存期；鉴于无进展生存期和总生存期具有高度相关性，故选择其中1项作为主要疗效准则，避免过高估计治疗的有效性。安全性准则方面，由于1、2级不良事件（adverse event，AE）为轻度和中度不良反应，大多不需要特别处理即可缓解，而≥3级的AE则需要采取紧急处理措施，故本研究选取≥3级的AE发生率作为安全性准则。经济性准则方面，考虑到其他医疗成本，如检验检查成本、护理成本、随访成本等不会因个体治疗方案不同而存在较大差异，因此本研究视每个患者均需要相同的其他医疗成本，选择影响支出差异最大的药物治疗成本作为经济性准则。综上，最终确定决策准则为——（1）疗效准则：中位总生存期（median overall survival，mOS）、中位无进展生存期（median progression-free survival，mPFS）；（2）安全性准则：≥3级的AE发生率；（3）经济性准则：年直接医疗成本。采用M-MACBETH软件建立价值树，见图1。

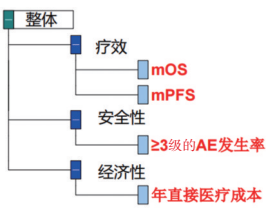


图1 4种一线免疫联合治疗方案用于HCC的价值树

1.2 数据来源及提取

疗效和安全性数据来源于文献[6—7，9—10]，其中药物用法用量参考文献[6—7，9—10]和药品说明书；经济性数据来源于米内网（https://www.menet.com.cn/）和

药智网（https://www.yaozh.com/）。提取数据主要包括第一作者及发表年份、样本量、研究地区或国家、干预措施及随访时间、用量用法、结局指标等。由2位研究者独立提取数据信息，如有异议，则由第3位研究者协助判断。

1.3 数据处理

采用R4.2软件对4项研究[6－7，9－10]的疗效和安全性数据进行网状Meta分析。二分类变量以相对危险度（relative risk，RR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示，生存数据以风险比（hazard ratio，HR）及其95%CI表示。应用I^2检验评估各研究间的统计学异质性，若I^2＜50%，表示各研究间无统计学异质性，采用固定效应模型进行分析；反之，则采用随机效应模型进行分析。生存数据需按如下公式进行转换[17]：$\ln(HR)=\frac{\ln(UL_{HR})+\ln(LL_{HR})}{2}$；$se\ln(HR)=\frac{\ln(UL_{HR})-\ln(LL_{HR})}{1.96\times2}$。式中，ln（HR）与$se$ ln（HR）分别指HR的自然对数值及其标准误，UL_{HR}与LL_{HR}分别为HR的95%CI的上、下限。

1.4 准则评分方法及准则权重

首先，设定各准则的绩效参考水平，其中上限绩效参考水平为最具吸引力水平，默认分值为100分；下限绩效参考水平为最不具吸引力水平，默认分值为0分。然后，通过建立价值函数对各治疗方案的准则进行间接评分（经济性准则中，在计算年直接医疗成本时需假设患者的体重为50 kg），具体步骤为——（1）形成差异性判断矩阵：由8位专家组成临床专家小组，包括临床医学专业3人（肿瘤及临床疗效评价方法学方向）、中西医结合临床专业3人（肝病及肿瘤方向）和公共卫生专业2人（公共卫生与数理统计方向），均为副主任医师及以上职称。经临床专家小组讨论后，设定各准则不同绩效参考水平的差异范围：绩效参考水平差异≤0.1表示前者比后者更具吸引力的差异为微弱，0.1＜绩效参考水平差异≤0.2表示前者比后者更具吸引力的差异为中等，0.2＜绩效参考水平差异≤0.3表示前者比后者更具吸引力的差异为较强，绩效参考水平差异＞0.3表示前者比后者更具吸引力的差异为非常强。同时根据差异大小对吸引力进行定性判断，得到各准则的权重判断矩阵。（2）进行一致性检验：当一个选项比另一个选项吸引力更大时，该选项得到更高的评分；每输入1个评分结果，M-MACBETH软件自动对评分结果进行一致性检验。（3）形成基本标度：基本标度为各准则绩效参考水平生成的绩效水平得分，每个准则绩效参考水平及其对应得分可构建一个分段线性函数。分段线性函数可反映各准则绩效数据与得分的相关性。（4）对各准则的吸引力强度进行排序，准则权重由所有准则绩效参考水平构成的假设性方案的总体吸引力的排序决定[18]。

1.5 各治疗方案的综合价值总分计算

基于可加模型（各项准则得分进行相加）计算各治疗方案的综合价值总分，计算公式如下：$V_j=\sum_{i=1}^{n}S_{ij}\times W_i$。式中，$j$表示治疗方案1，2，3……；$V_j$表示治疗方案$j$的综合价值；$i$表示准则1，2，3……$n$；$S_{ij}$表示治疗方案$j$在准则$i$的评分；$W_i$表示准则$i$的权重。

1.6 敏感性分析

1.6.1 准则权重的敏感性分析

在MCDA中，准则权重设定引入的不确定性可能会对研究结果产生影响，因此本研究应用M-MACBETH软件对各准则的权重进行敏感性分析。

1.6.2 各治疗方案综合价值总分的稳健性分析

由于绩效参考水平得分和各治疗方案的绩效数据均为点估计值，数据存在不确定性，因此本研究采用M-MACBETH软件对各治疗方案的综合价值总分进行稳健性分析。

2 结果

2.1 纳入文献的基本信息

共纳入4项研究[6－7，9－10]，合计2 397例患者，其中试验组1 381例，对照组1 016例。纳入文献的基本信息见表1。

2.2 各治疗方案的准则绩效数据

网状Meta分析结果显示，各准则的I^2均小于50%，故采用固定效应模型进行分析。结果显示，各治疗方案的疗效均显著优于SF；SB、CA方案≥3级的AE发生率高于SF，AB、DT方案≥3级的AE发生率低于SF；年直接医疗成本以DT方案最高，CA方案最低。结果见表2。

表1 纳入文献的基本信息

第一作者及发表年份	研究地区或国家	样本量/例		中位年龄（范围）/岁		干预措施		中位随访时间/月	结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
Cheng 2022[6]	全球	336	165	64（56～71）	66（59～71）	阿替利珠单抗1 200 mg，静脉输注＋贝伐珠单抗15 mg/kg，静脉输注，每3周1次	SF 400 mg，口服，每日2次	15.6	mOS、mPFS、≥3级的AE发生率
Ren 2021[7]	中国	380	191	53（21～82）	54（28～77）	信迪利单抗200 mg，静脉输注＋贝伐珠单抗类似物15 mg/kg，静脉输注，每3周1次	SF 400 mg，口服，每日2次	10.0	mOS、mPFS、≥3级的AE发生率
Qin 2023[9]	全球	272	271	58（48～66）	56（47～64）	卡瑞利珠单抗200 mg，静脉输注，每2周1次＋阿帕替尼250 mg，口服，每天1次	SF 400 mg，口服，每日2次	14.5	mOS、mPFS、≥3级的AE发生率
Kudo 2022[10]	全球	393	389	65（22～86）	64（18～88）	度伐利尤单抗1 500 mg，静脉输注＋替西木单抗300 mg，静脉输注	SF 400 mg，口服，每日2次	33.2	mOS、mPFS、≥3级的AE发生率

表2　各治疗方案的绩效数据

治疗方案	mOS的HR(95%CI)	mPFS的HR(95%CI)	≥3级的AE发生率的RR(95%CI)	年直接医疗成本/万元
AB方案 vs. SF	0.66(0.52,0.85)	0.66(0.53,0.81)	0.97(0.80,1.20)	70.14 vs. 2.88
SB方案 vs. SF	0.57(0.43,0.75)	0.57(0.46,0.70)	1.10(0.97,1.40)	18.05 vs. 2.88
CA方案 vs. SF	0.63(0.49,0.80)	0.52(0.41,0.65)	1.50(1.40,1.80)	11.39 vs. 2.88
DT方案 vs. SF	0.77(0.65,0.92)	0.90(0.77,1.00)	0.72(0.58,0.89)	78.94 vs. 2.88

2.3　各准则的绩效参考水平

根据表2中的绩效数据，将各准则分为1～5个绩效参考水平，水平1为绩效参考水平上限（即95%CI上限），水平5为绩效参考水平下限（即95%CI下限），水平2为最优数值，水平4为最差数值，水平3为中位值（年直接医疗成本差值以水平4上浮20%作为水平5，水平2下浮20%作为水平1），详见表3。

表3　各准则的绩效参考水平

水平	mOS	mPFS	≥3级的AE发生率	年直接医疗成本差值/万元
1	0.43	0.41	0.58	6.81
2	0.57	0.52	0.72	8.51
3	0.65	0.62	1.04	41.22
4	0.77	0.90	1.50	76.06
5	0.92	1.00	1.80	91.27

2.4　各准则评分结果

mOS的5个绩效参考水平对应的评分分别为100.00、80.00、60.00、30.28、0分，mPFS分别为100.00、90.91、63.64、27.27、0分，≥3级的AE发生率分别为100.00、80.00、53.33、26.26、0分，年直接医疗成本差值分别为100.00、82.35、52.04、23.53、0分。一致性检验结果显示，各准则的定性判断结果一致。

2.5　各准则的权重结果

根据各准则的吸引力强度进行权重定性判断，得到mOS、≥3级的AE发生率、mPFS、年直接医疗成本的当前权重分别为40.00%、30.00%、16.67%、13.33%。结果见表4。

表4　各准则的权重判断矩阵

准则	mOS	≥3级的AE发生率	mPFS	年直接医疗成本	最低	当前权重/%
mOS	－	中等	强	强	非常强	40.00
≥3级的AE发生率		－	强	强	非常强	30.00
mPFS			－	非常弱	强	16.67
年直接医疗成本				－	强	13.33
最低					－	0

－：相同准则，不需要对比。

2.6　各治疗方案的综合价值总分

4种治疗方案中，以SB方案的总分最高，表明SB方案为最优方案，而后依次为CA、AB和DT方案。结果见表5。

2.7　敏感性分析结果

2.7.1　准则权重的敏感性分析结果

mOS的权重无论怎么变化，4种治疗方案的综合价值总分排序均不变。当mPFS的权重变为50.50%时，

表5　各治疗方案在不同准则下的评分及综合价值总分（分）

方案	mOS	≥3级的AE发生率	mPFS	年直接医疗成本	综合价值总分
最高	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
SB	72.73	49.85	77.28	76.36	67.11
CA	59.10	26.27	90.91	82.35	57.77
AB	52.28	59.16	58.44	30.96	52.53
DT	27.27	80.00	27.27	23.53	42.59
最低	0	0	0	0	0
权重/%	40.00	30.00	16.67	13.33	

CA和SB方案的综合价值总分相同，均为71.2分；当该准则的权重＞50.50%时，CA方案的综合价值总分高于SB方案；当该准则的权重＜50.50%时，SB方案的综合价值总分高于CA方案。≥3级的AE发生率和年直接医疗成本的权重敏感性分析结果与mPFS相似。

当≥3级的AE发生率的权重为0～39.70%时，各治疗方案的综合价值总分排序均不变；当mOS、mPFS、年直接医疗成本的权重＜50.00%时，各治疗方案的综合价值总分排序也不会发生改变；当mOS、mPFS、年直接医疗成本的权重＜50.00%且≥3级的AE发生率的权重为0～39.70%时，各治疗方案的综合价值总分排序不会发生改变。以上结果提示，本研究结果稳定性较好。

2.7.2　稳健性分析结果

由于≥3级的AE发生率的不确定性较大，故本研究仅对≥3级的AE发生率进行稳健性分析。结果显示，虽然≥3级的AE发生率的权重、绩效参考水平及绩效数据均会影响各治疗方案的综合价值总分，但其综合价值排名较为稳定。结果见表6。

表6　≥3级的AE发生率的稳健性分析结果

方案	最高	SB	CA	AB	DT	最低
最高	=	▲	▲	▲	▲	▲
SB		=	+	+	+	▲
CA			=	?	+	▲
AB			?	=	?	▲
DT				?	=	▲
最低						=

▲：绝对优势；+：可加性优势；?：根据现有信息判断2个备选方案之间的吸引力强度不可靠；＝：同一方案具有同等吸引力。

3　讨论

2007年，SF被美国FDA批准用于治疗晚期肝癌，成为首个获批的用于肝癌的一线治疗靶向药物。自2018年后，越来越多的靶向药物（如仑伐替尼、阿帕替尼和多纳非尼等）相继上市。2022年，Cheng等[6]研究结果的正式发表，宣告了AB方案成为一线治疗晚期HCC的新标准，也证明了使用AB方案患者的生存结局优于使用SF的患者，同时这也是第一项得到阳性结果的随机、Ⅲ期免疫检查点抑制剂临床试验。随后，如Ren等[7]的研究得到了首个用于晚期肝癌一线治疗的程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）免疫抑制剂联合疗法——

SB方案。2022年10月，美国FDA批准DT方案用于不可切除的HCC成人患者，成为首个获批的抗程序性死亡受体配体1和抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4，CTLA-4）联合治疗晚期肝癌的双免疫疗法。2023年1月，国家药监局批准CA方案用于一线治疗晚期HCC，这个方案成为国内首个获批的治疗晚期肝癌的PD-1联合抗血管生成靶向药方案。目前，SB、CA、AB、DT方案已作为1A类证据被推荐用于一线治疗晚期HCC。免疫联合治疗彻底改变了晚期HCC的治疗模式，使患者生存获益更大。

虽然不可切除HCC的免疫联合治疗取得了一定的进展，但现有研究多为药物的疗效和安全性评价[19-20]，缺乏包含经济学指标的综合评价，因而无法比较不同药物间的综合价值。目前有研究采用网状Meta分析间接比较了不同药物间的疗效和安全性[21-22]，但网状Meta分析只能根据单一指标分别评价，无法进行多指标的综合评估。MCDA通过建立决策准则，可对具有多个相互冲突准则的治疗方案进行综合评估，是药物综合评价的重要辅助工具[23]。本研究结果显示，在延长mOS方面，评分排序由高到低依次为SB、CA、AB、DT方案，且无论mOS的权重如何变化，各治疗方案的综合价值总分排序结果不会改变。由于mPFS和mOS具有较大的相关性，为避免过高估计方案的有效性，故在评估指标权重时降低了mPFS的重要性。在延长mPFS方面，评分排序由高到低依次为CA、SB、AB、DT方案。在安全性方面，评分排序由高到低依次为DT、AB、SB、CA方案。在经济性方面，评分排序由高到低依次为CA、SB、AB、DT方案。ORIENT-32试验（SB方案）是基于IMbrave150试验（AB方案）开展的一项针对中国人群的扩展研究，在该研究中，患者使用SB方案的生存获益、耐受性均与AB方案相似，但SB方案的药物价格远低于AB方案。从患者角度，AB方案的年治疗费用超出了大多数中国患者的经济承受范围[24]，而SB方案在很大程度上提高了中国肝癌患者的治疗可及性。CA方案的药物价格虽稍低于SB方案，但由于其生存获益欠佳及较多的AE，使得其综合价值总分低于SB方案。DT方案虽然耐受性最好，但其生存获益小于其他方案，且替西木单抗未在我国上市，因此药物价格高昂，不具有经济性。

综上，本研究首次定量评估了4种一线免疫联合治疗方案用于不可切除HCC的综合价值，为不可切除HCC的临床决策提供了参考。不同于以往的成本效益研究[25]，本研究结合定性和定量方法，从疗效、安全性和经济性等方面进行了综合评价。结果显示，根据各准则及其权重，SB方案可能为不可切除HCC的最优治疗方案，而后为CA、AB和DT方案。临床医生可根据患者对疗效的期待值、风险的接受程度以及经济情况选择合适的治疗方案。但本研究也存在一定的局限性：（1）使用网状Meta分析进行间接比较时，需要假设纳入研究的患者特征没有差异，这可能存在偏倚风险；（2）替西木单抗目前未在我国上市，其价格参考同类药物伊匹木单抗，可能存在误差；（3）本研究的药物价格采用中标价格，但不同产地、品规、采购平台的药品价格有波动，这可能会影响评价结果，导致研究存在偏倚风险；（4）准则的选择存在一定的主观性；（5）目前MACBETH方法的应用尚处于起步阶段，方法学仍需优化。

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] VILLANUEVA A. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med，2019，380（15）：1450-1462.

[3] ZHOU J，SUN H C，WANG Z，et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer：2022 edition[J]. Liver Cancer，2023，12（5）：405-444.

[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] LIN Q Y，HUANG X Q，ZHONG C M，et al. Improved survival with radiotherapy in hepatocellular carcinoma with major vascular invasion：a propensity-matched analysis of surveillance，epidemiology，and end results database[J]. Cancer Med，2019，8（2）：515-526.

[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] XU J M，SHEN J，GU S Z，et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma（RESCUE）：a nonrandomized，open-label，phase Ⅱ trial[J]. Clin Cancer Res，2021，27（4）：1003-1011.

[9] QIN S K，CHAN S L，GU S Z，et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unre-

sectable hepatocellular carcinoma（CARES-310）：a randomised，open-label，international phase 3 study[J]. Lancet，2023，402(10408)：1133-1146.

[10] KUDO M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary Surg Nutr，2022，11(4)：592-596.

[11] 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(22)：2069-2074.
HUANG Q Q，WANG T，KANG Q，et al. Research progress in application of multi-criteria decision analysis in the field of drug benefit-risk assessment[J]. Chin J N Drugs，2021，30(22)：2069-2074.

[12] MORENO-CALDERÓN A，TONG T S，THOKALA P. Multi-criteria decision analysis software in healthcare priority setting：a systematic review[J]. Pharmacoeconomics，2020，38(3)：269-283.

[13] DAI Z Q，XU S M，WU X，et al. Knowledge mapping of multicriteria decision analysis in healthcare：a bibliometric analysis[J]. Front Public Health，2022，10：895552.

[14] 何玉梅，聂智峰，李薇，等. 多准则决策分析中的MACBETH方法与软件简介[J]. 医学新知，2023，33(2)：110-119.
HE Y M，NIE Z F，LI W，et al. Introduction to MACBETH methods and software in multi-criteria decision analysis[J]. N Med，2023，33(2)：110-119.

[15] 国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南：2022年版[J]. 中华肝脏病杂志，2022，30(4)：367-388.
Department of Medical Administration，National Health Commission. Standardization for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma：2022 edition[J]. Chin J Hepatol，2022，30(4)：367-388.

[16] 王汝龙. 中国药品综合评价指南参考大纲：第二版第七章：药物临床价值综合评价指南[J]. 药品评价，2015，12(8)：19-20.
WANG R L. Reference outline of comprehensive evaluation guidelines for drugs in China：chapter Ⅶ of second edition：comprehensive evaluation guidelines for clinical value of drugs[J]. Drug Eval，2015，12(8)：19-20.

[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] 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(4)：326-331.
TANG M，YANG Y，HU S L，et al. Theoretical basis and progress of multi-criteria decision analysis in healthcare decision-making[J]. Chin Health Resour，2020，23(4)：326-331.

[19] FINN R S，QIN S K，IKEDA M，et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med，2020，382(20)：1894-1905.

[20] 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.

[21] LIU K，ZHU Y W，ZHU H. Immunotherapy or targeted therapy as the first-line strategies for unresectable hepatocellular carcinoma：a network meta-analysis and cost-effectiveness analysis[J]. Front Immunol，2023，13：1103055.

[22] LI L，YANG S L，CHEN Y W，et al. Immune checkpoint inhibitors plus an anti-VEGF antibody as the first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma：a network meta-analysis and cost-effectiveness analysis[J]. Front Pharmacol，2022，13：891008.

[23] 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.

[24] SU D，WU B，SHI L. Cost-effectiveness of atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib as first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. JAMA Netw Open，2021，4(2)：e210037.

[25] ZHAO M Y，PAN X M，YIN Y，et al. Cost-effectiveness analysis of five systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma in China：an economic evaluation based on network meta-analysis[J]. Front Public Health，2022，10：869960.

（收稿日期：2024-01-21　修回日期：2024-06-19）
（编辑：陈　宏）