

## 基于多准则决策分析方法的诺西那生临床综合评价

屈静晗<sup>1,2</sup>, 刘鑫<sup>1,2</sup>, 田欣<sup>1,2</sup>, 安鹏姣<sup>1,2</sup>, 许婷婷<sup>1,2</sup>, 张波<sup>1,2</sup>

中国医学科学院北京协和医院<sup>1</sup>药剂科<sup>2</sup>疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730

通信作者: 张波, E-mail: zhangbopumch@163.com

**【摘要】目的** 本研究对诺西那生进行临床综合评价, 旨在为不同药品决策场景提供理论依据。**方法** 基于多准则决策分析的方法, 建立诺西那生临床综合评价指标体系 (包括核心准则模型和情境化准则模型), 该体系涵盖安全性、有效性、经济性、社会属性等多个评价维度。通过系统检索和评价汇总, 整合诺西那生对应各评价准则的证据, 不同利益相关者为核心准则赋予相应权重并进行客观评分, 经过标准化加权处理后形成诺西那生的综合价值估计, 结合情境化准则模型探讨诺西那生治疗脊髓性肌萎缩症的临床价值。**结果** 在核心准则模型中, 标准化权重占比较高的准则为药物带来的治疗获益 ( $0.08 \pm 0.02$ )、疾病严重程度 ( $0.08 \pm 0.01$ )、药物使用相关的证据质量 ( $0.08 \pm 0.01$ )、药物有效性 ( $0.08 \pm 0.01$ )、药物安全性 ( $0.08 \pm 0.02$ )。诺西那生评分较高的评价准则分别为疾病严重程度 ( $4.8 \pm 0.4$ )、药物创新性 ( $4.7 \pm 0.6$ )、专家共识/临床指南 ( $4.5 \pm 0.6$ )、药物有效性 ( $4.0 \pm 1.0$ ) 和药物使用相关的证据质量 ( $4.0 \pm 0.8$ )。加权后得出诺西那生的综合价值得分为 0.41。在情境化模型中, 诺西那生的综合价值得分为 0.26, 表明可能被高估。**结论** 多准则决策分析的方法肯定了诺西那生治疗脊髓性肌萎缩症的积极作用, 为临床药品决策提供了理论依据。

**【关键词】** 多准则决策分析; 罕见病药品; 诺西那生; 临床综合评价

**【中图分类号】** R97; R-05 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2024)05-1083-08

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.2024-0082

## Comprehensive Clinical Evaluation of Nusinersen Based on Multi-criteria Decision Analysis Method

QU Jinghan<sup>1,2</sup>, LIU Xin<sup>1,2</sup>, TIAN Xin<sup>1,2</sup>, AN Pengjiao<sup>1,2</sup>, XU Tingting<sup>1,2</sup>, ZHANG Bo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, <sup>2</sup>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

Corresponding author: ZHANG Bo, E-mail: zhangbopumch@163.com

**【Abstract】Objective** To provide a theoretical basis for different drug decision-making scenarios by conducting a comprehensive clinical evaluation of nusinersen. **Methods** Based on the method of multi-criteria decision analysis, a comprehensive clinical evaluation index system of nusinersen was established. This system, including core criterion model and contextualized criterion model, covered multiple evaluation dimensions such as safety, effectiveness, economy, and social attributes. The evidence of nusinersen in various criteria was summarized and integrated through systematic reviews. Then, different stakeholders were assigned weights and scores in various criteria of the core criterion model. Finally, a holistic value of nusinersen was estimated

基金项目: 中央高水平医院临床科研专项 (2022-PUMCH-B-059); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-12M-1-003); 国家自然科学基金 (82304638)

引用本文: 屈静晗, 刘鑫, 田欣, 等. 基于多准则决策分析方法的诺西那生临床综合评价 [J]. 协和医学杂志, 2024, 15 (5): 1083-1090.  
doi: 10.12290/xhyxzz.2024-0082.

through standardizing and combining the results in contextualized criterion model. **Results** The criteria, type of therapeutic benefit disease severity ( $0.08\pm0.02$ ), unmet needs ( $0.08\pm0.01$ ), quality of evidence ( $0.08\pm0.01$ ), effectiveness ( $0.08\pm0.01$ ) and safety ( $0.08\pm0.02$ ) received the greatest weights after standardization. The higher mean scores for nusinersen versus placebo for the treatment of spinal muscular atrophy were disease severity ( $4.8\pm0.4$ ), innovation of the drug ( $4.7\pm0.6$ ), expert consensus or clinical practice guidelines ( $4.5\pm0.6$ ), effectiveness ( $4.0\pm1.0$ ) and quality of evidence ( $4.0\pm0.8$ ). The holistic value of nusinersen was 0.41. The overall impact of the contextualized model on the evaluation of the drug was 0.26, indicating that it may overestimate the comprehensive value of nusinersen. **Conclusions** The method of multi-criteria decision analysis proves the positive role that nusinersen plays in spinal muscular atrophy treatment.

**【Key words】** multi-criteria decision analysis; orphan drugs; nusinersen; comprehensive clinical evaluation

**Funding:** National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-059); Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Science (2021-12M-1-003); National Natural Science Foundation of China (82304638)

Med J PUMCH, 2024,15(5):1083–1090

由于单病种罕见病患人数极少，药品研发难度较大，难以开展大规模临床试验，导致临床研究的的数据和信息不足，应用传统卫生技术评估方法难以对罕见病药品进行临床综合评价。近年来，多准则决策分析（multi-criteria decision analysis, MCDA）方法因纳入了社会、伦理、法律等多方面因素，可从多视角、多维度对罕见病药品进行临床综合评价，已逐渐受到研究者和决策者的关注和肯定<sup>[1-7]</sup>。

脊髓性肌萎缩症（spinal muscular atrophy, SMA）是一种罕见的由于基因缺失或突变而引起的遗传性神经肌肉疾病，是导致婴儿死亡最常见的遗传病因，已被列入我国第一批罕见病药品目录<sup>[8-9]</sup>。首个治疗SMA的反义寡核苷酸药物诺西那生已在我国快速获批上市，但基于中国社会背景下的临床综合评价仍有待完善。本研究采用MCDA的方法对诺西那生钠进行临床综合评价，以期对罕见病药品决策提供理论依据。

1 方法

1.1 指标体系的构建

基于《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）》<sup>[10]</sup>中的评价准则模型，确定评价准则的定义，初步形成评价指标池，包括核心准则模型和情境化准则模型。邀请来自卫生行政部门、医疗机构行政部门、科研机构的专家，采用德尔菲法对指标池中的评价准则进行讨论、修订和完善，形成最终评价体系。

1.2 证据收集与处理

基于系统评价的方法，对诺西那生治疗SMA的临床疗效、不良反应、患者依从性、经济学价值、伦

理等相关文献进行系统检索，检索数据库包括Pubmed、中国知网和万方数据平台，检索时间为建库至2023年4月30日。文献纳入标准：（1）SMA患者；（2）干预组为诺西那生，对照组为空白或安慰剂；（3）结局指标：有效性指标包括运动功能改善、生活质量改善，安全性指标包括短期和长期不良反应、严重不良反应、耐受性；（4）研究类型：系统评价和Meta分析、随机对照试验、队列研究、经济学研究；（5）语种限制为中英文。文献评价标准：最终纳入的文献应用Cochrane Risk of Bias Tool评价随机对照试验的方法学质量，应用New Castle-Ottawa量表评价队列研究的方法学质量，应用Quality of Health Economic Studies量表评价经济学研究的报告质量；如遇意见不一致时通过讨论或与第3名研究者协商解决。由两名研究者对初步检索获得的文献背对背进行筛选和评价，有分歧的文献与第3名研究者进行讨论协商。确定纳入的文献后，两名研究者独立提取文献研究结果，并进行质量评价，定性分析后最终形成各评价准则的证据矩阵。

1.3 利益相关者的确定和参与

采用德尔菲调研法，明确利益相关者的构成为相关专业领域内的2名政策管理专家、3名方法学专家、2名经济学专家、5名临床医生、5名临床药师、6名患者，共计23人。在研究过程中，研究者对不同身份的利益相关者分别进行研究背景、目的和方法学的宣教，确保其充分理解和认识本研究，并确保其在权重赋值和评分环节实质性参与，从而保证数据的完整性。

1.4 评价准则权重赋值及评分

评价准则权重赋值和评分过程采用线下会议的形

式，研究者首先对研究的背景、意义、目的、流程、方法、应用场景等进行阐述，然后对评价准则的定义和权重、评分指标进行解释并答疑，随后每名利益相关者根据现有的文献研究证据和个人经验，赋予评价准则相应权重并进行评分。

1.4.1 核心准则权重赋值

采用直接权重法（独立于干预措施），每名利益相关者根据核心准则的重要性程度（由低至高）对核心准则各项二级指标赋予权重值1~5分，最后采用公式（1）统一进行标准化。公式（1）： $W_x = W_i / (\sum_{n=1}^n W_i)$ ， $W_x$ 表示评价准则标准化后的权重， $W_i$ 表示各评价准则的权重值。

1.4.2 核心准则评分

每名利益相关者对诺西那生在各核心准则方面的表现进行评分，核心准则模型中定量准则范围为-5~5分，定性准则范围为0~5分，表示与对照组相比的优劣差距，最后采用公式（2）统一进行标准化。公式（2）： $S_x = S_i / 5$ ， $S_x$ 表示评价准则标准化后的评分， $S_i$ 表示各评价准则的评分值。

1.4.3 综合价值估计

对核心准则模型的权重和评分标准化后，采用公式（3）计算综合价值得分。公式（3）： $V = \sum_{n=1}^n V_x = \sum_{n=1}^n (W_x \times S_x)$ ， $V$ 表示综合价值， $S_x$ 表示药品在各

准则的标准化评分， $W_x$ 表示准则  $S_x$  标准化权重。 $V$ 为正值，表明药品在该疾病治疗领域存在积极价值；负值则表明药品在该疾病治疗领域存在负面价值。

1.4.4 情境化准则评价

对于情境化准则，低估、无影响、高估分别赋值-1、0、1分。-1分表示在该情境下会低估药品综合价值，0分表示无影响，1分表示在该情境下会高估药品综合价值。采用公式（4）计算总体影响。公式（4）： $Y = [(\sum_{n=1}^n i) / (6 * N) * 1 + (\sum_{n=1}^n m) / (6 * N) * (-1)]$ 。 $n$ 表示情境化模型条目， $i$ 表示该项下认为可高估药品综合价值的利益相关者数量， $N$ 表示总体利益相关者数量， $m$ 表示该项下认为可低估药品综合价值的利益相关者数量， $Y$ 表示情境化模型对于药品综合价值评价带来的总体影响， $Y < 0$ 表示药品综合价值被低估， $Y = 0$ 表示无影响， $Y > 0$ 表示被高估。

2 结果

2.1 评价准则的指标体系

经过文献查阅及德尔菲法，最终形成的核心准则模型包括6个一级准则和15个二级准则，其定义、描述和评分方法见表1。

情境化准则模型包括2个一级准则和6个二级准则，其定义、描述和评分方法见表2。

表 1 核心准则模型定义、描述及评分  
Tab. 1 Definition, description, and scores of the core criteria model

一级准则	二级准则	描述	评分
药物干预的必要性	疾病严重程度	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；疾病病程	0~5分，0分为不严重，5分为非常严重
	患病人群	患病率、发病率	5分：≥500/10 000 4分：<500/10 000 3分：<100/10 000 2分：<10/10 000 1分：<5/10 000（罕见病） 0分：<2 / 100 000（超罕见病）
	未满足的需求	有效性、安全性、患者报告结局、患者方面未满足的需求	0~5分，0分为目前已有的治疗方案已满足需求，5分为存在严重未满足的需求
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的比例；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	-5~5分，-5分为显著劣于对照组，0分为无差别，5分为显著优于对照组
	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	同上
	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	同上

(续表)

表 1 核心准则模型定义、描述及评分

一级准则	二级准则	描述	评分
药物干预获益	药物所带来的预防获益	从公共卫生角度：根除、预防、减少疾病传播、减少危险因素流行	0~5 分，0 分为不能降低疾病发生风险，5 分为显著降低/消除疾病发生风险
	药物所带来的治疗获益	缓解症状、延长生命、治愈	0~5 分，0 分为对现有疾病状况无改善，5 分为治愈/延长生命
药物干预的经济学价值	药物治疗成本	药物净成本、采购成本、实施/维护成本	-5~5 分，-5 分为明显增加费用，0 分为无差别，5 分为明显节省费用
	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	同上
	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	同上
	预算影响分析/医保基金的可负担性	结合该药物进入医保目录后，对医保费用的影响	同上
药物使用相关证据	证据质量	证据的效度（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）；报告的完整性（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	0~5 分，0 分为低，5 分为高
	专家共识/临床指南	当前最新版本	0~5 分，0 分为无推荐意见/不推荐，5 分为一线药物/强推荐
其他	药物创新性	药物从源头研发的创新性	0~5 分，0 分无创新性，5 分为创新性强

表 2 情境化准则模型定义、描述及评分

Tab. 2 Definition, description, and scores of the contextualized criterion model

一级准则	二级准则	描述	评分
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	-1 分表示低估，0 分表示无影响，1 分表示高估
	优先重点人群和可及性	医疗系统的优先重点人群	同上
	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	同上
	环境影响	药品生产和使用等对环境的影响	同上
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	同上
	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	同上

2.2 文献筛选

初步检索去重后得到 634 篇文献，经背对背文献筛选后纳入 44 篇，进一步提取文献研究结果。经文献评价后去除 20 篇低质量研究，最终纳入 24 篇文献并进行定性分析，形成各评价准则的证据矩阵。

2.3 核心准则权重分布

23 名利益相关者的数据回收率为 100%。结果显示，在罕见病药品核心准则模型中，权重较高的

评价准则为：药物带来的治疗获益（ $4.8\pm0.5$ ，标准化后  $0.08\pm0.02$ ）、疾病严重程度（ $4.7\pm0.8$ ，标准化后  $0.08\pm0.01$ ）、药物使用相关的证据质量（ $4.7\pm0.6$ ，标准化后  $0.08\pm0.01$ ）、药物有效性（ $4.6\pm0.7$ ，标准化后  $0.08\pm0.01$ ）、药物安全性（ $4.6\pm0.6$ ，标准化后  $0.08\pm0.02$ ）。权重较高的评价准则其标准偏差（standard deviation，SD）也较小，结果见图 1 和图 2。



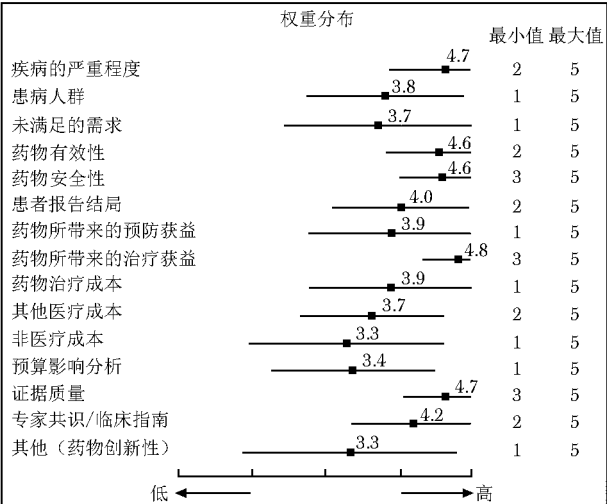


图 1 核心准则权重分布（标准化前）  
Fig. 1 Core criterion weight distribution (before standardization)

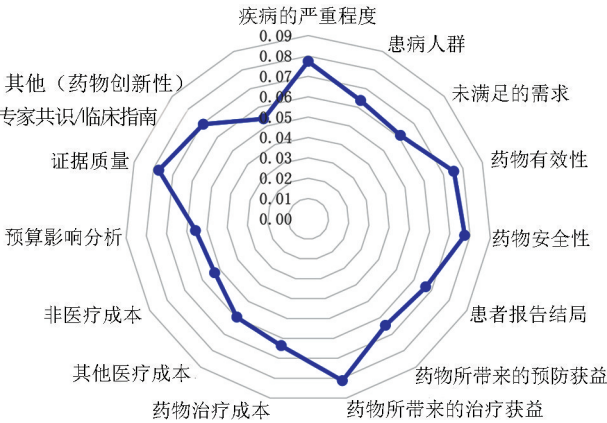


图 2 核心准则权重分布（标准化后）  
Fig. 2 Core criterion weight distribution (after standardization)

不同身份的利益相关者对于权重排序有所不同（表 3）。总体来说，疾病严重程度、药物带来的治疗获益、药物有效性、药物安全性是较为重要的因素。处于不同决策角度的利益相关者的权重偏向有所差异，如政策专家从公共卫生视角更关注药品在降低或消除疾病发生风险方面的价值，临床医生和方法学专家（包括经济学专家）更关注药物的治疗成本。

2.4 核心准则评价结果

在诺西那生的核心准则模型评价中，评分较高的评价准则为疾病严重程度（ $4.8\pm0.4$ ）、药物创新性（ $4.7\pm0.6$ ）、专家共识/临床指南（ $4.5\pm0.6$ ）、药物有效性（ $4.0\pm1.0$ ）和药物使用相关的证据质量（ $4.0\pm0.8$ ），结果见图 3。

表 3 不同利益相关者对于核心准则的权重赋值比较

Tab. 3 Comparison of weight assignments of core criteria by different stakeholders

利益相关者	权重占比排序居前四位的评价准则
政策专家	疾病严重程度、预防获益、药物有效性、证据质量
临床医生	治疗获益、药物有效性、药物治疗成本、疾病严重程度
药学专家	证据质量、药物有效性、药物安全性、治疗获益
方法学专家	药物有效性、治疗获益、药物治疗成本、疾病严重程度
患者/家属	疾病严重程度、药物安全性、治疗获益、证据质量

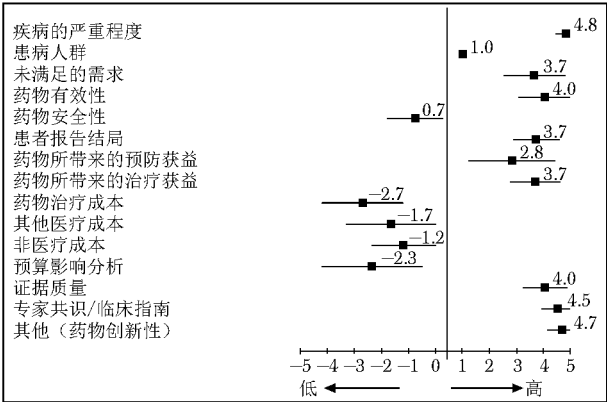


图 3 诺西那生在核心准则模型中的评价结果  
Fig. 3 Scoring results of nusinersen in the core criteria model

2.5 综合价值估计

通过加权处理得到诺西那生治疗 SMA 的综合价值估计为 0.41；疾病严重程度在综合价值中占比最高（ $0.07\pm0.01$ ），其次是药物有效性（ $0.06\pm0.02$ ）、药物所带来的治疗获益（ $0.06\pm0.03$ ）、药物使用相关的证据质量（ $0.06\pm0.01$ ）、专家共识/临床指南（ $0.06\pm0.01$ ）。结果见图 4。

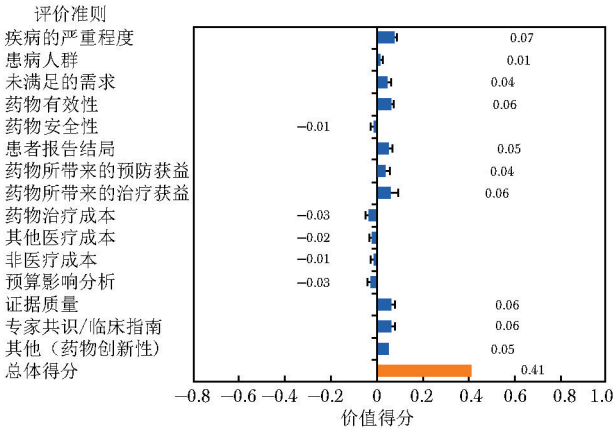


图 4 诺西那生综合价值评价结果  
Fig. 4 Comprehensive value estimation results of nusinersen

2.6 情境化准则评价结果

情境化模型的 6 个条目中，认为高估诺西那生综合价值的比例高于低估比例，各利益相关者的评价结果见表 4。根据公式（4）计算诺西那生综合价值得分 0.26，表明诺西那生综合价值可能被高估（图 5）。

表 4 诺西那生在情境化准则模型中的评价结果

Tab. 4 Scoring resultst of nusinersen in the contextualized criterion model

情境化准则条目	评价结果 [n (%)]		
	低估	无影响	高估
政治、历史和文化背景	2 (9)	13 (57)	8 (35)
医疗卫生系统的能力和药物的合理应用	2 (9)	14 (61)	7 (30)
药品的生产和使用等对环境的影响	1 (4)	19 (83)	3 (13)
共同目标和特定利益	3 (13)	13 (57)	7 (30)
优先重点人群和可及性	1 (4)	11 (48)	11 (48)
符合医疗卫生系统的使命与目标	0 (0)	14 (61)	9 (39)

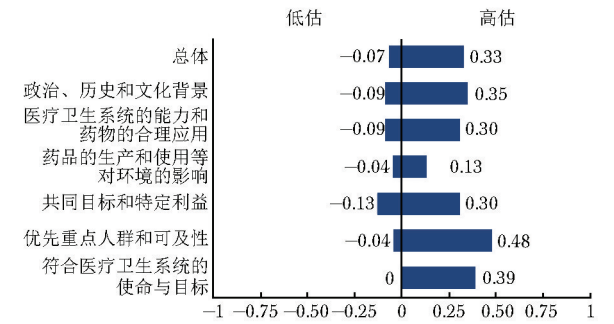


图 5 情境化准则对评价结果的影响  
Fig. 5 Impact of the Contextual criterion model on the results

3 讨论

本研究从不同的研究视角和标准，对诺西那生治疗 SMA 的整体价值进行了评价，结果显示，诺西那生在治疗 SMA 的整体价值估计为 0.41，其中，疾病严重程度在整体价值中占比最高（0.07±0.01），其次是药物有效性（0.06±0.02）、药物所带来的治疗获益（0.06±0.03）、药物使用相关的证据质量（0.06±0.01）、专家共识/临床指南（0.06±0.01）。对于罕见病药物的综合评价，除药物的有效性、安全性、经济性、依从性外，还应当将社会公平与正义、伦理、药物的社会价值等纳入考量范畴。本研究的核心准则中，“疾病的严重程度”“患病人群”“未

满足的需求”考量了疾病给患者及家庭所带来的心理负担、经济负担和社会负担，并从社会公平正义的角度倡导应平等地关注少数人的健康；“预算影响分析”考量了社会保障的公平性；“药物创新性”则体现在诺西那生作为小分子寡核苷酸药物，是 SMA 疾病治疗领域划时代里程碑式的事件，具有不可估量的社会价值。此外，不同身份的利益相关者应用权重和评分方法，考量了诺西那生在这些准则方面的价值。从权重结果来看，疾病的严重程度占比最高，可反映出疾病治疗的必要性和紧迫性；从评分结果来看，疾病的严重程度、药物创新性得分最高，反映出诺西那生在 SMA 治疗方面的突出贡献。情境化准则方面，基于国家近年来为提高罕见病诊治能力、保障罕见病药品可及性所作出的一系列努力，大多数利益相关者认为诺西那生符合“医疗卫生系统的使命与目标、优先重点人群和可及性、政治历史和文化背景”等方面的国家政策以及广大社会群体对于健康和公平核心价值观的要求。在药品整体价值估计中，疾病严重程度占比最高，表明疾病对于患者及家庭产生的负担极其严重，体现出疾病治疗的必要性和紧迫性。SMA 患者根据发病年龄及所获得的最大运动功能不同，可表现为不同的严重程度，临床表现呈现进行性、对称性的以肢体近端为主的广泛性肌无力和肌萎缩，甚至累及呼吸肌，导致患者发生进行性呼吸衰竭而死亡，发病越早，预后越差<sup>[11-15]</sup>。多项研究调查了 SMA 患者及其照护者的生活质量，随着疾病进展，患者机体功能逐渐丧失，给患者及家庭在沟通交流、日常活动、家庭关系、情感获取等方面均造成了极大影响<sup>[16-19]</sup>。

不同利益相关者对于各评价准则权重赋值分布不同，代表了各方决策视角的不同，这也体现了 MCDA 在药品决策领域的优势<sup>[20-22]</sup>。近年来，国内外学者不断探索 MCDA 应用于罕见病药品的价值评估，研究结果有利于药品准入、药品的定价及报销、疾病治疗方案的选择及决策<sup>[3,21,23-26]</sup>。不同社会背景下，不同身份的利益相关者对于准则的确定、权重的分配以及评分结果各异，因此也决定了药品在不同国家的决策存在显著差异<sup>[25]</sup>。

本研究中，评分的负值主要集中于经济学价值方面，体现出诺西那生治疗 SMA 的经济学指标阈值远远超出了常规药品<sup>[27-28]</sup>。2021 年 12 月，诺西那生进入我国国家医保目录乙类药品，每瓶价格约为 3.3 万元，较前降低了 95%。近年来国家通过医保谈判等各项举措，不断降低罕见病的治疗负担，提高药品的

可及性，目前已有 78 种罕见病药品纳入国家医保，极大降低了患者的自付费用。除此之外，在不同地区设立的罕见病专项等医疗救助保障体系，在国家医保报销的基础上增加补助，进一步降低了患者的自付负担。相信随着国家政策支持力度的进一步加大，诺西那生的经济学价值指标也将随之改善。

诺西那生作为罕见病药物，既符合国家医疗卫生系统的使命与目标，又是现阶段国家优先重点关注的患者人群用药。但来自利益相关者的压力、阻碍和利益冲突在一定程度上影响着医疗决策。本研究的情境化准则模型表明，目前的社会背景下，可能会高估诺西那生的综合价值。但诺西那生上市时间仍较短，其有效性、安全性、经济性和社会属性尚待更多新的证据加以验证。

本研究尚存在如下局限性：（1）由于 SMA 疾病分型较多，疾病严重程度差异较大，这为诺西那生的临床综合评价带来了严峻挑战，研究中未按照疾病分型分别进行评价，这可能会导致在“疾病严重程度”等评价准则方面引起偏差。（2）缺乏与阳性对照药物“头对头”比较的研究证据，因此本研究未纳入相关研究。（3）一些评价维度由于缺乏客观的研究证据，因此评分结果可能受到不同利益相关者个人经验和主观认识的影响。（4）在 MCDA 过程中，证据的纳入、利益相关者的人员组成、对方法学和疾病/药物的理解和判断，均可能导致不确定性，文章未作敏感性分析，无法评估这些不同环节的不确定性对最终评价结果的影响。

综上，本研究肯定了诺西那生治疗 SMA 的积极作用，为不同药品决策场景提供了理论依据。未来仍需开展高质量的临床研究以探索诺西那生治疗 SMA 的作用，并探索更多罕见病药品的临床综合评价方法，为罕见病的药品决策提供有价值的理论支撑。

**作者贡献：**屈静晗负责研究实施、数据分析、论文撰写；田欣、安鹏姣负责证据提取；许婷婷负责数据核对；刘鑫协助研究实施、论文修改；张波负责研究设计、终审定稿。

**利益冲突：**所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 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 (4): 409-420.

[2] 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.

[3] 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.

[4] 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 (2): 135-146.

[5] Blonda A, Denier Y, Huys I, et al. How to value orphan drugs? A review of European value assessment frameworks [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 631527.

[6] Zelei T, Molnár M J, Szegedi M, et al. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries [J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11 (1): 72.

[7] 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 (22): 1785-1790.

Shang J M, Liu X, Chen L M, et al. Application progress of multi-criteria decision analysis in assessment of orphan drugs [J]. Chin Pharm J, 2021, 56 (22): 1785-1790.

[8] 中国研究型医院学会罕见病分会, 中国罕见病联盟, 北京罕见病诊疗与保障学会, 等. 青少年成人脊髓性肌萎缩症临床诊疗指南 [J]. 罕见病研究, 2023, 2 (3): 377-397.

Rare Disease Society of Chinese Research Hospital Association, China Alliance for Rare Diseases, Beijing Society of Rare Disease Clinical Care and Accessibility, et al. Clinical practice guideline for adolescent & adult patients with spinal muscular atrophy [J]. J Rare Dis, 2023, 2 (3): 377-397.

[9] 许婷婷, 刘鑫, 张翠莲, 等. 诺西那生治疗脊髓性肌萎缩症有效性及安全性研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2022, 57 (17): 1413-1418.

Xu T T, Liu X, Zhang C L, et al. Research progress on the effectiveness and safety of Nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy [J]. Chin Pharm J, 2022, 57 (17): 1413-1418.

[10] 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]. 协和医学杂志, 2022, 13 (2): 235-254.

Multi-disciplinary Team for Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, National Rare Diseases Com-

- mittee. Expert consensus on the application of multi-criteria decision analysis in clinical comprehensive evaluation of orphan drugs (2022) [J]. *Med J PUMCH*, 2022, 13 (2): 235-254.
- [11] Mercuri E, Finkel R S, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care [J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28 (2): 103-115.
- [12] Finkel R S, Mercuri E, Meyer O H, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics [J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28 (3): 197-207.
- [13] Ios C, Leclair-Richard D, Mrad S, et al. Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy [J]. *Chest*, 2004, 126 (3): 831-837.
- [14] 脊髓性肌萎缩症临床实践指南工作组. 脊髓性肌萎缩症临床实践指南 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2023, 18 (1): 1-12.
- Clinical Practice Guidelines Working Group for Spinal Muscular Atrophy. Clinical practice guidelines for spinal muscular atrophy [J]. *Chin J Evid Based Pediatr*, 2023, 18 (1): 1-12.
- [15] Mercuri E, Bertini E, Iannaccone S T. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11 (5): 443-452.
- [16] Yao M, Ma Y, Qian R Y, et al. Quality of life of children with spinal muscular atrophy and their caregivers from the perspective of caregivers: a Chinese cross-sectional study [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16 (1): 7.
- [17] Wan H W Y, Carey K A, D'Silva A, et al. Health, wellbeing and lived experiences of adults with SMA: a scoping systematic review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15 (1): 70.
- [18] Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, et al. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: a systematic review [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23 (3): 347-356.
- [19] Messina S, Frongia A L, Antonaci L, et al. A critical review of patient and parent caregiver oriented tools to assess health-related quality of life, activity of daily living and caregiver burden in spinal muscular atrophy [J]. *Neuromuscul Disord*, 2019, 29 (12): 940-950.
- [20] 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 (1): 157.
- [21] Garau M, Hampson G, Devlin N, et al. Applying a multicriteria decision analysis (MCDA) approach to elicit stakeholders' preferences in Italy: the case of obinutuzumab for rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL) [J]. *Pharmacoecon Open*, 2018, 2 (2): 153-163.
- [22] Sussex J, Rollet P, Garau M, et al. A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines [J]. *Value Health*, 2013, 16 (8): 1163-1169.
- [23] De Andrés-Nogales F, Cruz E, Calleja M Á, et al. A multi-stakeholder multicriteria decision analysis for the reimbursement of orphan drugs (FinMHU-MCDA study) [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16 (1): 186.
- [24] Kolasa K, Zwolinski K M, 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.
- [25] Vermersch P, Martinelli V, Pflieger 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.
- [26] 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 multicriteria decision analysis (MCDA) [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13 (1): 220.
- [27] Broekhoff T F, Sweegers C C G, Krijkamp E M, et al. Early cost-effectiveness of Onasemnogene Apeparvovec-xioi (Zolgensma) and nusinersen (Spinraza) treatment for spinal muscular atrophy I in the Netherlands with relapse scenarios [J]. *Value Health*, 2021, 24 (6): 759-769.
- [28] Paracha N, Hudson P, Mitchell S, et al. Systematic literature review to assess economic evaluations in spinal muscular atrophy (SMA) [J]. *Pharmacoeconomics*, 2022, 40 (Suppl 1): 69-89.

(收稿: 2024-02-06 录用: 2024-03-05 在线: 2024-06-28)

(本文编辑: 李 娜)