玛巴洛沙韦治疗流行性感冒的快速卫生技术评估Δ

吴　越[1*]，陈启庭[2]，陈芳昭[1]，卓超林[2]，刘　微[1]，李学娟[1]，陈泽彬[1#]（1.深圳市儿童医院药剂科，广东 深圳 518038；2.深圳市第二人民医院中西医结合科，广东 深圳　518035）

中图分类号　R978.7；R956　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）19-2402-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.19.17

摘　要　目的　评价玛巴洛沙韦治疗流行性感冒（以下简称“流感”）的有效性、安全性和经济性，以期为医院新药引进和临床用药决策提供循证参考。**方法**　检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、Epistemonikos、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据库及卫生技术评估（HTA）相关学术机构官方网站及数据库，经文献筛选、资料提取、质量评价后，对研究结果进行描述性分析。**结果**　共纳入11篇文献，包括6篇系统评价（SR）/Meta分析、5篇经济学研究。与安慰剂相比，玛巴洛沙韦在缩短流感患者症状缓解时间（TTAS）和退热时间（TTRF）、降低治疗后24 h和48 h病毒滴度相对于基线的变化水平、降低支气管炎发生率等方面差异有统计学意义（$P<0.05$）。与神经氨酸酶抑制剂（NAIs）相比，玛巴洛沙韦在缩短流感患者TTRF，降低流感并发症、肺炎、支气管炎发生率等方面差异无统计学意义（$P>0.05$）；多数研究认为玛巴洛沙韦在缩短TTAS方面差异无统计学意义（$P>0.05$）；仅有极低质量文献认为玛巴洛沙韦可显著降低患者治疗后24 h和48 h病毒滴度相对于基线的变化水平。安全性方面，玛巴洛沙韦与帕拉米韦、扎那米韦相比，不良事件（AEs）发生率和药物相关不良事件（DRAEs）发生率差异无统计学意义（$P>0.05$）。部分研究认为玛巴洛沙韦AEs和DRAEs发生率较安慰剂、奥司他韦、拉尼米韦更低。现有经济学研究显示，在中国与奥司他韦相比、在日本与拉尼米韦相比，玛巴洛沙韦均更具有成本-效果优势。**结论**　与安慰剂相比，玛巴洛沙韦治疗流感具有良好的有效性、安全性和经济性。与NAIs（奥司他韦）相比，玛巴洛沙韦在中国有良好的经济学优势，但在安全性和有效性方面尚需开展更多高质量研究。

关键词　玛巴洛沙韦；流行性感冒；快速卫生技术评估；有效性；安全性；经济性

Rapid health technology assessment of baloxavir marboxil in the treatment of influenza

WU Yue[1], CHEN Qiting[2], CHEN Fangzhao[1], ZHUO Chaolin[2], LIU Wei[1], LI Xuejuan[1], CHEN Zebin[1]（1. Dept. of Pharmacy, Shenzhen Children's Hospital, Guangdong Shenzhen 518038, China; 2. Dept. of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shenzhen Second People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518035, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the effectiveness, safety and economy of baloxavir marboxil in the treatment of influenza, and to provide evidence-based reference for the introduction of new drugs in hospitals and clinical medication decisions. **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, Epistemonikos, CBM, CNKI, VIP, Wanfang database, official websites and relevant databases of health technology assessment (HTA) institutions, the results of the included studies were descriptively analyzed after literature screening, data extraction and quality evaluation. **RESULTS** A total of 11 studies were included, involving 6 systematic reviews/meta-analyses and 5 pharmacoeconomic studies. Compared with placebo, baloxavir marboxil significantly shortened the time to alleviation of symptoms (TTAS) and time to resolution of fever (TTRF), reduced the virus titer change from baseline at 24 h and 48 h after treatment and the incidence of bronchitis, with statistical significance ($P<0.05$). Compared with neuraminidase inhibitors (NAIs), there were no significant differences in shortening TTRF and reducing the incidence of complications, pneumonia and bronchitis ($P>0.05$). The majority of studies suggested that there were no significant differences in shortening TTAS ($P>0.05$). Only very low-quality literature suggested that baloxavir marboxil could significantly reduce the virus titer change from baseline at 24 h and 48 h after treatment. In terms of safety, the incidences of adverse events (AEs) and drug-related adverse events (DRAEs) induced by baloxavir marboxil showed no significant

Δ **基金项目** 广东省医学科研基金项目（No.A2022432）；深圳三名工程项目（No.SZSM201612049）

＊ **第一作者** 副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0755-83008256。E-mail：wuyue161@163.com

通信作者 主任药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0755-83008255。E-mail：szchenzb@126.com

differences, compared with peramivir and zanamivir ($P>0.05$). Some studies considered that the incidences of AEs and DRAEs with baloxavir marboxil were lower than placebo, oseltamivir and laninamivir. Compared with oseltamivir in China and laninamivir in Japan, baloxavir marboxil showed cost-effectiveness advantages. **CONCLUSIONS** Compared with placebo, baloxavir marboxil has good efficacy, safety and economy. Compared with NAIs (oseltamivir), baloxavir marboxil has good economic advantages in China, but further high-quality studies are still needed regarding its safety and efficacy.

KEYWORDS baloxavir marboxil; influenza; rapid health technology assessment; effectiveness; safety; economy

流行性感冒（以下简称“流感”）是由流感病毒（主要为甲、乙、丙型流感病毒）引起的传染性疾病，临床表现可从无症状感染或轻微的上呼吸道感染，到伴有高热、寒战、肌肉疼痛等全身表现，严重的也可引起致命性肺炎或引起心脏、中枢神经等非呼吸系统并发症致患者死亡[1]。尽管采取了疫苗接种预防和抗病毒药物治疗等措施，流感的发病率和病死率仍然非常高，造成了巨大的经济负担。世界卫生组织（World Health Organization，WHO）估计每年数百万人感染流感病毒，40万～50万人死于流感病毒感染后的并发症[2]。研究表明，我国流感门诊患者总经济成本为464～1 320元/人，流感住院患者总经济成本为9 832～25 768元/人[3]。目前以奥司他韦为代表的神经氨酸酶抑制剂（neuraminidase inhibitors，NAIs）是抗流感病毒的主要药物，但近年来随着病毒耐药性越来越引起广泛关注，其临床应用价值也存在争议[4-6]。因此，寻求新型安全经济有效的抗流感病毒药物具有重要意义。

玛巴洛沙韦是一种有别于NAIs的新型单剂量口服帽状结构依赖性核酸内切酶抑制剂抗病毒药物，通过活性代谢物巴洛沙韦酸（baloxavir acid，BXA）抑制流感病毒RNA聚合酶酸性蛋白（acidic polymerase，PA）亚基的内切酶活性，从而特异性阻断流感病毒的增殖过程。在无并发症和有高危因素的早期流感门诊患者中，单剂量玛巴洛沙韦显示出较好的有效性及安全性[5]。2018年玛巴洛沙韦先后于日本和美国获批上市，2021年4月在我国上市，用于流感症状不超过48 h的12岁及以上急性无并发症流感患者。由于玛巴洛沙韦上市时间较短，虽然全程只需口服一次，具有明显的用药依从性优势[7-8]，但多数研究仅与安慰剂、奥司他韦进行比较，没有与其他抗流感病毒药物的直接比较数据，研究缺乏系统性。本研究通过快速卫生技术评估（rapid health technology assessment，rHTA）的方法，基于当前国内外的研究结果，对玛巴洛沙韦的有效性、安全性和经济性进行综合评估，以期为医院新药引进和临床用药决策提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究对象

本研究纳入的患者均为流感患者，包括临床有流感样症状的患者或经实验室检测诊断为流感的患者。

1.1.2 干预措施

试验组患者给予包含玛巴洛沙韦的治疗方案；对照组给予安慰剂或其他抗流感病毒药物；两组患者的年龄、性别、病程、用药剂量、疗程和给药途径均不设限。

1.1.3 结局指标

本研究的结局指标包括：（1）有效性指标——主要结局指标为流感患者症状缓解时间（time to alleviation of symptoms，TTAS），次要结局指标为退热时间（time to resolution of fever，TTRF）、病毒脱落时间、治疗后24 h和48 h病毒滴度相对于基线的变化、流感相关并发症发生率、肺炎和支气管炎发生率等。（2）安全性指标——不良事件（adverse events，AEs）发生率、药物相关不良事件（drug-related adverse events，DRAEs）发生率等。（3）经济性指标——增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）。

1.1.4 研究类型

纳入的文献类型包括系统评价（systematic review，SR）/Meta分析、药物经济学研究、卫生技术评估（health technology assessment，HTA）报告。语种限定为中文和英文。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准包括：（1）数据缺失；（2）无可用结局指标；（3）数据重复；（4）无法获取全文。

1.2 文献检索策略

系统检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、Epistemonikos、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据库以及国际HTA、国际HTA协会、国际HTA机构网络、国际卫生经济学与成果研究专业协会等HTA学术机构官方网站及数据库，并手工检索纳入研究的参考文献。中文检索词为“玛巴洛沙韦”“速福达”，英文检索词为“baloxavir marboxil”“Xo-

fluza”“S-033188”，采用主题词和自由词相结合的方式进行检索，检索时限均为各数据库建库起至2022年12月。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

2名研究者依据纳入与排除标准独立筛选文献、提取数据，随后进行交叉核对。如果出现分歧，经2人讨论或咨询第3位研究者决定。提取资料包括第一作者、发表时间、研究类型、研究视角、纳入的研究数量、患者例数、患者人群、干预措施、对照措施及结局指标等。对纳入文献的质量进行评价，SR/Meta分析采用系统性评价方法学质量评估工具（assessment of multiple systematic reviews 2，AMSTAR 2），卫生经济学研究采用卫生经济学评价报告标准共识（Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards，CHEERS），HTA报告采用国际HTA组织协会制定的HTA一览表（HTA checklist）。

1.4 数据分析

描述性分析纳入研究的结果。纳入的有效性指标和安全性指标以危险比（risk ratio，RR）、比值比（odds ratio，OR）、均数差（mean difference，MD）、加权均数差（weighted mean difference，WMD）、95%置信区间（confidence interval，CI）表示。经济学指标以成本、增量成本、质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY）、ICER表示。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检获得1 381篇相关文献。经阅读摘要、标题及全文后，最终纳入11篇文献，其中SR/Meta分析6篇[9—14]、药物经济学研究5篇[15—19]，无符合纳入标准的HTA报告被纳入。文献筛选流程及结果见图1。

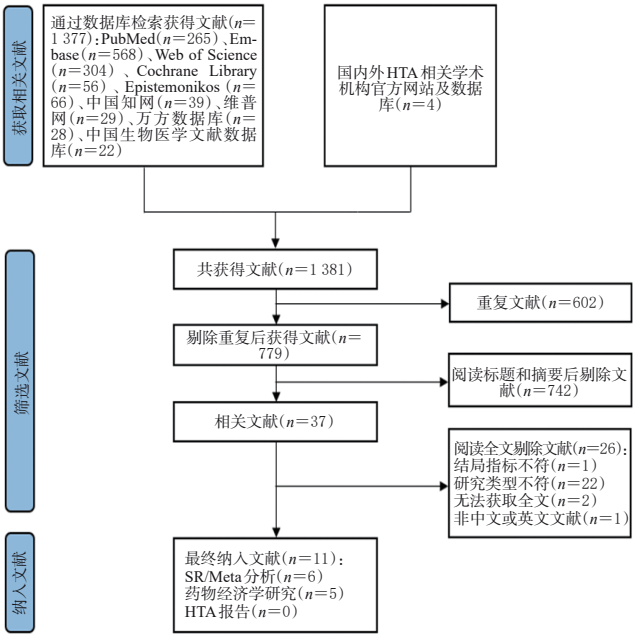


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的11篇文献中，来源于日本的研究数量最多。6篇SR/Meta分析均只纳入随机对照试验（randomized controlled trials，RCTs）[9—14]，除Kuo等[10]和Tejada等[13]的2项研究外，其余4项研究均采用网状Meta分析进行比较。纳入SR/Meta分析的基本特征见表1。5篇药物经济学研究有3篇来自国际药物经济学与结果研究学会国际会议（International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research，ISPOR）会议报告[15—17]，2篇来自公开发表的期刊论文[18—19]。纳入药物经济学研究的基本特征见表2。

2.3 纳入文献的质量评价

AMSTAR 2量表质量评价结果如图2，结果3篇为高质量文献[11,13—14]，1篇为低质量文献[10]，2篇为极低质量文献[9,12]。纳入的药物经济学研究CHEERS评价结果如图3，结果2篇为高质量文献[18—19]，2篇为中等质量文献[15—16]，1篇为低质量文献[17]。

2.4 有效性评价

2.4.1 TTAS

6篇SR/Meta分析[9—14]研究结果均显示与安慰剂相比，玛巴洛沙韦可缩短TTAS，其中高质量文献Zhao等[14]统计学结果为[MD=－25.40，95%CI（－32.50，－18.29），$P<0.05$]。与NAIs相比，4项研究[9—12]比较了玛巴洛沙韦对比奥司他韦缩短TTAS的效果，结果均提示差异无统计学意义（$P>0.05$）；3项研究[9,11—12]将玛巴洛沙韦与拉尼米韦、帕拉米韦、扎那米韦分别进行比较，结果显示玛巴洛沙韦与拉尼米韦、帕拉米韦在缩短TTAS方面差

表1 纳入SR/Meta分析的基本特征

第一作者及发表年份	患者类型	比较方式	研究类型	研究数	患者数	试验组干预措施	对照组干预措施	疗效指标	安全性指标
Taieb 2019[9]	无高危因素的流感患者	间接比较	RCTs	22	10 778	玛巴洛沙韦	安慰剂、奥司他韦、扎那米韦、拉尼米韦、帕拉米韦	①②③④⑥⑦	AEs、DRAEs、药物相关呕吐和腹泻
Kuo 2021[10]	流感患者	直接比较	RCTs	3	3 771	玛巴洛沙韦	安慰剂、标准护理或其他抗流感药物	①②④⑥⑧	AEs
Liu 2021[11]	流感患者	间接比较	RCTs	26	11 897	玛巴洛沙韦	安慰剂、奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦、拉尼米韦	①⑧	AEs、恶心和呕吐
Taieb 2021[12]	流感患者	间接比较	RCTs	32	9 142	玛巴洛沙韦	安慰剂、奥司他韦、扎那米韦、拉尼米韦、帕拉米韦	①②③④⑤⑦⑧⑨	AEs、DRAEs
Tejada 2021[13]	无高危因素的流感患者	直接比较	RCTs	21	11 697	玛巴洛沙韦	安慰剂	①⑦⑧⑩⑪	DRAEs、因AEs而退出研究
Zhao 2022[14]	流感患者	间接比较	RCTs	12	5 894	玛巴洛沙韦	安慰剂或任何其他抗流感病毒药物	①②④⑤	AEs

①：TTAS；②：TTRF；③：病毒脱落时间；④：治疗后24 h病毒滴度相对于基线的变化；⑤：治疗后48 h病毒滴度相对于基线的变化；⑥：恢复到流感前健康状态的时间；⑦：肺炎发生率；⑧：流感相关并发症发生率；⑨：流感症状改善时间；⑩：使用抗生素情况；⑪：住院次数。

表2　纳入药物经济学研究的基本特征

文献来源	国家	研究视角	研究方法	货币	患者类型	试验组干预措施	对照组干预措施
[15]	中国	医疗保健支付	成本-效果分析	人民币	流感患者	玛巴洛沙韦	奥司他韦
[16]	日本	医疗保健支付	成本-效果分析	日元	流感患者	玛巴洛沙韦	奥司他韦
[17]	荷兰	社会角度	成本-效果分析	欧元	无流感疫苗保护的高危人群	玛巴洛沙韦	标准护理
[18]	日本	医疗保健支付	成本-效果分析	日元	无高危因素的成人流感患者	玛巴洛沙韦	拉尼米韦
[19]	日本	医疗保健支付	成本-效果分析	日元	有高危因素的流感患者	玛巴洛沙韦	拉尼米韦

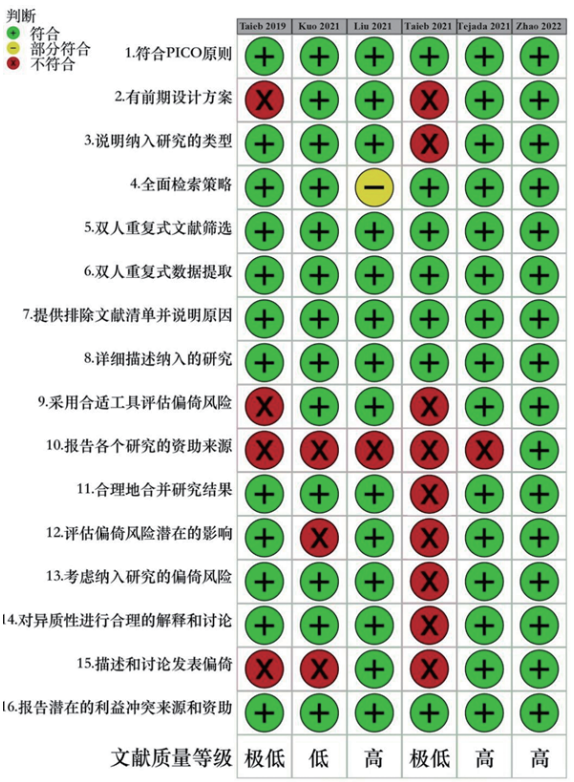


图2　纳入SR/Meta分析的AMSTAR 2量表质量评价结果



图3　纳入药物经济学研究的CHEERS质量评价结果

异均无统计学意义（$P>0.05$）。但在不同质量文献中，玛巴洛沙韦与扎那米韦的统计学结果不一致，其中极低质量文献Taieb等[9]结果显示，在无危险因素患者中，玛巴洛沙韦与扎那米韦相比可显著缩短TTAS，差异有统计学意义[MD=−19.96，95%CI（−39.07，−3.23），$P<0.05$]；而高质量文献Liu等[11]结果认为在无危险因素患者中，扎那米韦比玛巴洛沙韦更能缩短TTAS，差异有统计学意义[HR=1.19，95%CI（1.01，1.43），$P<0.05$]。极低质量文献Taieb等[12]结果显示，在所有患者和亚组分析无危险因素患者中，玛巴洛沙韦与扎那米韦相比可显著缩短TTAS，差异有统计学意义，统计学结果分别为[MD=−19.96，95%CI（−39.07，−3.23），$P<0.05$]和[MD=−19.04，95%CI（−39.71，−5.78），$P<0.05$]；在有高危因素的患者中，两者差异无统计学意义。

2.4.2　TTRF

4篇SR/Meta分析[9−10,12,14]报道了TTRF，结果均认为玛巴洛沙韦较安慰剂能显著缩短TTRF（$P<0.05$）。其中高质量文献Zhao等[14]统计学结果为[MD=−18.01，95%CI（−21.66，−14.35），$P<0.05$]；但与NAIs（奥司他韦、扎那米韦、拉尼米韦、帕拉米韦）相比，上述研究[9−10,12,14]均显示差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.4.3　治疗后24 h病毒滴度相对于基线的变化

4篇文献[9−10,12,14]均认为玛巴洛沙韦较安慰剂能降低治疗后24 h病毒滴度相对于基线的变化水平。其中高质量文献Zhao等[14]统计学结果为[MD=−2.68，95%CI（−3.81，−1.15），$P<0.05$]。2项极低质量文献[9,12]和1项低质量文献[10]结果显示，玛巴洛沙韦与奥司他韦相比可显著降低治疗后24 h病毒滴度相对于基线的变化水平，差异有统计学意义（$P<0.05$）；极低质量文献Taieb等[9]结果显示，玛巴洛沙韦与扎那米韦相比可显著降低治疗后24 h病毒滴度相对于基线的变化水平，差异有统计学意义[MD=−2.49，95%CI（−3.85，−1.12），$P<0.05$]；2项极低质量文献[9,12]结果显示，玛巴洛沙韦与帕拉米韦相比可显著降低治疗后24 h病毒滴度相对于基线的变化水平，差异有统计学意义，统计学结果分别为[MD=−2.31，95%CI（−3.49，−1.19），$P<0.05$]（无高危

因素的流感患者）[9]和[MD＝－1.87，95%CI（－2.70，－1.07），P＜0.05]（有/无高危因素的流感患者）[12]。而高质量文献Zhao等[14]结果显示，玛巴洛沙韦与帕拉米韦或拉尼米韦比较，差异均无统计学意义（P＞0.05）。

2.4.4　治疗后48 h病毒滴度相对于基线的变化

2篇文献[12,14]报道了治疗后48 h病毒滴度相对于基线的变化。极低质量文献Taieb等[12]认为玛巴洛沙韦分别与安慰剂、奥司他韦和拉尼米韦相比，均可显著降低治疗后48 h病毒滴度相对于基线的变化水平，差异有统计学意义。统计学结果分别为[MD＝－0.93，95%CI（－1.29，－0.57），P＜0.05]、[MD＝－0.66，95%CI（－1.02，－0.31），P＜0.05]和[MD＝－0.91，95%CI（－1.68，－0.14），P＜0.05]。高质量文献Zhao等[14]结果显示，玛巴洛沙韦与安慰剂相比可显著降低治疗后48 h病毒滴度相对于基线的变化水平，差异有统计学意义[MD＝－1.43，95%CI（－2.42，－0.44），P＜0.05]；但单剂量的玛巴洛沙韦分别与单剂量300 mg的帕拉米韦和600 mg的帕拉米韦比较，差异均无统计学意义，统计学结果分别为[MD＝－0.79，95%CI（－1.83，0.24），P＞0.05]和[MD＝－0.81，95%CI（－1.85，0.22），P＞0.05]。

2.4.5　流感相关并发症发生率

4篇SR/Meta分析[10－13]报道了流感相关并发症。有3项研究[11－13]显示玛巴洛沙韦与安慰剂相比，可显著降低流感相关并发症发生率，差异有统计学意义。其中纳入相关研究较多的高质量文献Liu等[11]统计学结果为[RR＝0.51，95%CI（0.32，0.80），P＜0.05]。而低质量文献Kuo等[10]认为玛巴洛沙韦与安慰剂在降低流感相关并发症发生率方面差异无统计学意义[OR＝0.44，95%CI（0.14，1.38），P＜0.05]。4项研究[10－13]均认为玛巴洛沙韦与NAIs（奥司他韦、帕拉米韦、扎那米韦、拉尼米韦）相比，差异无统计学意义（P＞0.05）。

2.4.6　肺炎和支气管炎发生率

3项研究[9,12－13]提到肺炎发生率，玛巴洛沙韦与安慰剂和NAIs（奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦）之间差异均无统计学意义（P＞0.05）。2项研究[10,12]提到了支气管炎发生率，与安慰剂相比，玛巴洛沙韦可显著降低支气管炎发生率，差异均有统计学意义，统计学结果分别为[OR＝0.55，95%CI（0.36，0.86），P＜0.05][10]和[OR＝0.28，95%CI（0.11，0.64），P＜0.05][12]。极低质量文献Taieb等[12]结果显示，在高风险患者中，玛巴洛沙韦与奥司他韦、帕拉米韦在降低支气管炎发生率方面差异无统计学意义（P＞0.05）。

2.5　安全性评价

2.5.1　AEs发生率

共有5项研究[9－12,14]报道了AEs发生率，没有证据显示玛巴洛沙韦AEs发生率显著高于安慰剂或NAIs。其中极低质量文献Taieb等[9]的结果显示，玛巴洛沙韦在无高危因素流感患者中AEs发生率与安慰剂比较，差异无统计学意义[OR＝1.15，95%CI（0.67，1.95），P＞0.05]。但其余4项研究[10－12,14]结果显示，与安慰剂比较，玛巴洛沙韦AEs发生率更低，差异均有统计学意义；其中高质量文献Zhao等[14]统计学结果为[RR＝0.84，95%CI（0.74，0.96），P＜0.05]。低质量文献Kuo等[10]认为与奥司他韦相比，玛巴洛沙韦AEs发生率更低[OR＝0.82，95%CI（0.69，0.98），P＜0.05]；其余4项[9,11－12,14]研究结果显示，玛巴洛沙韦与NAIs（奥司他韦、扎那米韦、拉尼米韦、帕拉米韦）相比，AEs发生率差异无统计学意义（P＞0.05）。

2.5.2　DRAEs发生率

3项研究[9,12－13]提到了DRAEs发生率，没有证据显示玛巴洛沙韦DRAEs发生率显著高于安慰剂或NAIs。其中极低质量文献Taieb等[12]结果显示，在高风险流感患者中玛巴洛沙韦的DRAEs发生率明显低于安慰剂[OR＝0.66，95%CI（0.435，0.998），P＜0.05]，但在总人群和亚组分析无高风险因素人群中，差异无统计学意义（P＞0.05）。另外2项研究[9,13]结果同样显示，玛巴洛沙韦与安慰剂相比，DRAEs发生率差异无统计学意义（P＞0.05）。与NAIs相比，极低质量文献Taieb等[9]结果显示，玛巴洛沙韦DRAEs发生率比奥司他韦[OR＝0.52，95%CI（0.31，0.85），P＜0.05]、拉尼米韦[OR＝0.50，95%CI（0.25，0.95），P＜0.05]更低；2项极低质量文献[9,12]结果显示，玛巴洛沙韦DRAEs发生率与扎那米韦、帕拉米韦相比，差异无统计学意义（P＞0.05）。

2.6　经济学评价

5篇卫生经济学文献[15－19]均采用成本-效果分析法，1篇来自中国、1篇来自荷兰、3篇来自日本。中国的中等质量文献[15]研究结果显示，玛巴洛沙韦、奥司他韦治疗无合并症流感患者的人均成本分别为28.89、31.90元，高危患者人均成本分别为55.43、67.51元。在无合并症和高危人群中，与奥司他韦相比，玛巴洛沙韦分别以更低的成本，人均多提供了0.000 246、0.000 186 QALYs，ICER分别为－12 195.12、－64 956.18元/QALY。因此，无论是无合并症流感患者还是高危患者，在中国玛巴洛沙韦较奥司他韦均为绝对优势方案。荷兰的低质量文献[17]利用曾记载的流感发病率、流行的流感病毒类型、并发症的严重程度和疫苗的效果建立健康模型，对玛巴洛沙韦在60岁及以上的患者和未接种流感疫苗的高危人群中进

行成本-效果分析，并评估其对5年政府年度预算的影响。研究结果显示，与不使用抗病毒治疗的流感患者相比，每个患者使用玛巴洛沙韦的增量成本为13欧元，可提高0.002 QALYs，ICER为6 500欧元/QALY，低于支付阈值8 500/QALY，此外平均年生产力可提高8 200 d，具有成本-效果优势，值得投资使用以减少流感潜在的健康影响及生产力的损失。日本的中等质量文献[16]结果显示，在门诊成人患者中，玛巴沙洛韦和奥司他韦的成本分别为13 272、11 430日元，ICER为6 472 196日元/QALY，高于支付意愿阈值5 000 000日元/QALY，因此，上述研究认为对比奥司他韦，在日本玛巴洛沙韦不具有成本-效果优势。2项日本的高质量文献Skrzeczek等[18]、Dronova等[19]分别比较了有高危因素和无合并症的流感患者使用玛巴洛沙韦与拉尼米韦的成本效果，结果显示ICER值分别为68 855、2 231 260日元/QALY，均低于支付意愿阈值5 000 000日元/QALY。这说明在日本成人流感患者中，玛巴洛沙韦比拉尼米韦更具有成本-效果优势。

3 讨论

由于奥司他韦近年来的临床应用存在争议，2017年WHO将奥司他韦从核心用药降为辅助用药。虽然目前各国的诊疗指南仍然推荐奥司他韦作为抗流感病毒的一线治疗药物，但也都在努力寻求更安全、有效、经济、合理的预防和治疗流感的手段[20-21]。玛巴洛沙韦的上市，为流感患者提供了新的治疗选择。从依从性角度，玛巴洛沙韦口服方便，全程仅需一次用药，与现有NAIs相比有明显优势[7-8]。从有效性角度，到目前为止美国尚未监测到关于玛巴洛沙韦易感性降低的报道[22]。

本研究通过rHTA的方法，对玛巴洛沙韦治疗流感的有效性、安全性和经济性进行综合评估。结果显示，与安慰剂相比，玛巴洛沙韦能显著缩短流感患者TTAS和TTRF，降低患者治疗后24 h和48 h病毒滴度相对于基线的变化水平，降低支气管炎发生率；在降低流感并发症发生率方面，高质量文献认为玛巴洛沙韦比安慰剂更能显著降低流感相关并发症发生率；在降低肺炎发生率方面，玛巴洛沙韦与安慰剂相比差异无统计学意义；高质量文献认为玛巴洛沙韦的AEs发生率低于安慰剂，玛巴洛沙韦的DRAEs发生率与安慰剂相比差异无统计学意义。与NAIs相比，对于主要结局指标TTAS，多数研究认为玛巴洛沙韦在缩短流感患者TTAS方面差异无统计学意义；对于次要结局指标，玛巴洛沙韦在缩短流感患者TTRF，降低流感并发症、肺炎、支气管炎发生率等方面差异均无统计学意义；极低质量文献认为玛巴洛沙韦可显著降低患者治疗后24 h和48 h病毒滴度相对于基线的变化水平，而高质量文献认为差异无统计学意义；高质量文献认为玛巴洛沙韦在AEs发生率方面差异无统计学意义；仅有极低质量文献认为玛巴洛沙韦DRAEs发生率较奥司他韦和拉尼米韦更低。

目前关于玛巴洛沙韦治疗流感的经济学研究较少。各国流感的流行情况、疫苗接种率、病毒株的变异和耐药率等情况不同，并且常用药物、药物成本和意愿支付阈值均存在较大差异，因此应根据不同国家国情谨慎解读相应经济学研究。与奥司他韦相比，日本的研究认为玛巴洛沙韦在门诊成人流感患者中不具有成本-效果优势。在我国，40 mg玛巴洛沙韦价格低于5盒奥司他韦颗粒总价，也低于1瓶帕拉米韦氯化钠注射液价格；玛巴洛沙韦是第6批国谈品种，纳入2022年版国家乙类医保目录。因此与奥司他韦相比，玛巴洛沙韦的每疗程治疗总费用较低，显示出较低的成本，并减少了流感所造成的并发症和生产力损失，具有成本-效果优势，基于本土的相关研究[15]也支持此结论，但经济学研究结论受政策影响较大，还需要根据我国最新的集采政策更新与分析。

尽管进行了系统全面的文献检索，本研究仍具有一定的局限性：(1)纳入文献的异质性大，结论也不完全一致，无法合并研究结论，仅能作定性的描述性分析；流感患者是否存在高危因素是异质性的重要来源。(2)文献对纳入研究的发表偏倚缺乏深入讨论，可能会导致研究结论的夸大。(3)经济学文献中会议论文占比较大，部分研究报道欠规范，多数文献未提及贴现率等重要经济学指标，对经济学研究的适应性、局限性也未作充分的讨论。(4)玛巴洛沙韦上市时间短，未能对耐药性及长期不良反应作进一步讨论。

综上所述，基于现有研究，玛巴洛沙韦作为新型的抗流感病毒药物具有良好的有效性、安全性和经济性。与NAIs(奥司他韦)相比，玛巴洛沙韦在中国有良好的经济学优势。但由于纳入的文献具有局限性，因此仍需进一步开展玛巴洛沙韦和NAIs在真实世界中关于有效性、耐药性及长期安全性的研究，尤其是高质量的临床研究。

参考文献

[1] KRAMMER F, SMITH G J D, FOUCHIER R A M, et al. Influenza[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 3.

[2] HOOKER K L, GANUSOV V V. Impact of oseltamivir treatment on influenza A and B virus dynamics in human volunteers[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 631211.

[3] 朱爱琴，郑亚明，秦颖，等. 中国流感经济负担研究系统综述[J]. 中华预防医学杂志，2019，53(10)：1043-1048.
ZHU A Q, ZHENG Y M, QIN Y, et al. A systematic review of the economic burden of influenza in China[J]. Chin J Prev Med, 2019, 53(10): 1043-1048.

[4] TANI N, KAWAI N, CHONG Y, et al. Susceptibility of epidemic viruses to neuraminidase inhibitors and treatment-emergent resistance in the Japanese 2019-20 influenza season[J]. J Infect, 2022, 84(2): 151-157.

[5] ISON M G, PORTSMOUTH S, YOSHIDA Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(10): 1204-1214.

[6] ZHANG W X, XU H F, GUAN S X, et al. Frequency and distribution of H1N1 influenza A viruses with oseltamivir-resistant mutations worldwide before and after the 2009 pandemic[J]. J Med Virol, 2022, 94(9): 4406-4416.

[7] YANG T R. Baloxavir marboxil: the first cap-dependent endonuclease inhibitor for the treatment of influenza[J]. Ann Pharmacother, 2019, 53(7): 754-759.

[8] YOSHINO Y, KITAZAWA T, OTA Y. Clinical efficacy of baloxavir marboxil in the treatment of seasonal influenza in adult patients: a prospective observational study[J]. Int J Gen Med, 2020, 13: 735-741.

[9] TAIEB V, IKEOKA H, MA F, et al. A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients[J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(8): 1355-1364.

[10] KUO Y C, LAI C C, WANG Y H, et al. Clinical efficacy and safety of baloxavir marboxil in the treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(5): 865-875.

[11] LIU J W, LIN S H, WANG L C, et al. Comparison of antiviral agents for seasonal influenza outcomes in healthy adults and children: a systematic review and network meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(8): e2119151.

[12] TAIEB V, IKEOKA H, WOJCIECHOWSKI P, et al. Efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors in the treatment of influenza virus infection in high-risk and uncomplicated patients: a Bayesian network meta-analysis[J]. Curr Med Res Opin, 2021, 37(2): 225-244.

[13] TEJADA S, TEJO A M, PEÑA-LÓPEZ Y, et al. Neuraminidase inhibitors and single dose baloxavir are effective and safe in uncomplicated influenza: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021, 14(7): 901-918.

[14] ZHAO Y H, HUANG G L, HE W J, et al. Efficacy and safety of single-dose antiviral drugs for influenza treatment: a systematic review and network meta-analysis[J]. J Med Virol, 2022, 94(7): 3270-3302.

[15] International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Cost-effectiveness analysis of baloxavir marboxil as seasonal influenza treatment compared to oseltamivir in China[EB/OL]. [2022-12-31]. https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2021/ispor-poster-1108-pdf.

[16] International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. A cost-effectiveness analysis for influenza virus infection with oseltamivir or baloxavir in Japan[EB/OL]. [2022-12-31]. https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2019/poster_naoto-nakagawa-pdf.

[17] International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Cost-effectiveness and budget impact of baloxavir marboxil in the netherlands based on post-covid influenza season scenario[EB/OL]. [2022-12-31]. https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/isporxofluzadef-pdf.

[18] SKRZECZEK A, IKEOKA H, HIROTSU N, et al. Cost-effectiveness of baloxavir marboxil compared to laninamivir for the treatment of influenza in Japan[J]. J Infect Chemother, 2021, 27(2): 296-305.

[19] DRONOVA M, IKEOKA H, ITSUMURA N, et al. Cost-effectiveness of baloxavir marboxil compared with laninamivir for the treatment of influenza in patients at high risk for complications in Japan[J]. Curr Med Res Opin, 2021, 37(7): 1135-1148.

[20] 成人流行性感冒抗病毒治疗共识专家组. 成人流行性感冒抗病毒治疗专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2022, 40(11): 641-655.
Expert Group on Consensus for Antiviral Treatment of Influenza in Adults. Expert consensus on antiviral treatment of influenza in adults[J]. Chin J Infect Dis, 2022, 40(11): 641-655.

[21] UYEKI T M, BERNSTEIN H H, BRADLEY J S, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza A[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(6): 895-902.

[22] Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2021-2022[J]. Pediatrics, 2021, 148(4): e2021053745.

（收稿日期：2023-03-17　修回日期：2023-08-18）
（编辑：刘明伟）