

# Medicamentos antivirales para la epidemia de influenza: efectividad y costo-efectividad del oseltamivir

## Antiviral medicines for the epidemic of influenza: efficiency and cost - efficiency of the oseltamivir.

Nelson Alvis<sup>1</sup>, Fernando De la Hoz<sup>2</sup>, Rubén Darío Gómez<sup>3</sup>

### Resumen

Se hizo una revisión de la literatura para valorar la información sobre efectividad y costo-efectividad de los medicamentos antivirales utilizados contra la influenza, en especial, el oseltamivir. Para ello, se llevó a cabo una revisión bibliométrica que siguió el proceso de una revisión sistemática; se exploró la base de datos PubMed-Medline, usando como descriptores los términos MeSH "oseltamivir" y "cost effectiveness" en cualquier parte del texto, y se establecieron como límites los últimos 10 años, en cualquier idioma.

Se encontraron 24 artículos, de los cuales, 2 eran metanálisis y siete, revisiones sistemáticas. Los hallazgos revelan que los estudios de efectividad y de evaluación económica del oseltamivir y demás antivirales se hacen en los países desarrollados.

Respecto a la efectividad del oseltamivir para reducir la gripe, los resultados oscilan entre 35% y 94%, según las poblaciones específicas en las

que se evalúa. En las evaluaciones económicas se utilizan diversas medidas de efectividad (día de enfermedad que se evita, día de vida que se gana, caso evitado y esperanza de vida) y de utilidad (día de vida que se gana ajustado por calidad, año de vida ajustado por calidad). Sin embargo, el QALY (quality-adjusted life year) fue la medida de utilidad más utilizada. En los estudios, el costo-efectividad y la utilidad en incrementos se comparó con la alternativa del tratamiento estándar y, generalmente, se valoró en poblaciones específicas, por lo que se dificulta su comparación. Sin embargo, frente a una disponibilidad de no pagar más de US\$ 50.000 dólares, el oseltamivir siempre resultó ser costo-efectivo.

**Palabras clave:** antivirales, influenza, costo efectividad

### Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su documento "Guías de la OMS para el uso de vacunas y antiviricos en las pandemias de influenza", publicado en el 2005, estima que

---

1 Grupo de investigaciones en Economía de la Salud, Facultad de Ciencias Económicas, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

2 Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Colombia

3 Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia

---

### Correspondencia:

Nelson Alvis, Grupo de investigaciones en Economía de la Salud, Facultad de Ciencias Económicas, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia. nalvis@yahoo.com

**Recibido: 17/07/2008; Aceptado: 05/08/2009**

la demanda de antivirales depende de las proyecciones nacionales, fijadas de acuerdo con sus prioridades en tanto que:

- a) los medicamentos antivirales son eficaces para el tratamiento y la profilaxis y son un complemento importante de la vacunación como estrategia para controlar la influenza;
- b) la disponibilidad de los antivirales es muy limitada y la capacidad de los laboratorios farmacéuticos para hacer frente a un aumento considerable de la demanda es insignificante; a no ser que el país haya hecho una reserva, no contará con los antivirales para utilizarlos en una pandemia;
- c) en una pandemia, los medicamentos antivirales podrían tener una repercusión beneficiosa significativa al reducir la morbilidad y la mortalidad, dado que es poco probable que la vacuna esté disponible en los primeros meses de la pandemia, los medicamentos antivirales serían la única intervención específica contra el virus en la respuesta inicial;
- d) la protección que brindan los medicamentos antivirales es prácticamente inmediata y no interfiere con la respuesta a la vacuna contra la influenza inactivada;
- e) el uso de medicamentos antivirales en una pandemia debe tener en cuenta la epidemiología de la misma y, en particular, los grupos afectados más seriamente;
- f) no se recomienda la profilaxis masiva de niños para “controlar” la pandemia;
- g) la información sobre las características de eficacia, efectos secundarios y costos de los fármacos disponibles, se debe usar para seleccionar los medicamentos antivirales específicos para la profilaxis o el tratamiento;
- h) existen diferencias importantes entre las dos clases actuales de medicamentos antivirales en lo que respecta a la farmacocinética, los efectos secundarios, la resistencia

a ellos y los costos. Las características del medicamento se deben tener en cuenta en su selección. Se prefieren los inhibidores de la neuraminidasa, siempre que se disponga de ellos <sup>(1)</sup>.

En la actualidad, cuatro medicamentos antivirales tienen una eficacia probada en el tratamiento y la profilaxis de las infecciones por el virus de la influenza A. La mayoría de los países desarrollados tienen acceso a un inhibidor de la proteína M2 (la amantadina) y dos inhibidores de la neuraminidasa (el zanamivir y el oseltamivir).

En los Estados Unidos y en Rusia, también, se cuenta con la rimantadina, un inhibidor de M2. La ribavirina se distribuye en ciertos países para el tratamiento de la influenza, pero las dosis bajas son ineficaces <sup>(2)</sup> y la eficacia de la ribavirina oral en dosis altas es reducida en el tratamiento de la influenza <sup>(3)</sup>, siendo preciso contar con más investigaciones y documentación. La administración de la ribavirina en aerosol es una intervención terapéutica muy costosa y sólo se puede realizar en el ámbito hospitalario.

Todos estos fármacos son eficaces para la quimioprofilaxis de las infecciones por el virus de la influenza A y no reducen las respuestas inmunitarias a la vacuna inactivada. Sólo se dispone de datos respecto al uso de inhibidores de M2 en la influenza pandémica. Son muy limitados los estudios en los que se ha comparado la eficacia de los inhibidores de M2 y los inhibidores de la neuraminidasa. Sin embargo, los ensayos clínicos de los inhibidores de la neuraminidasa en la influenza interpandémica indican que serían eficaces en el marco de una pandemia. La eficacia terapéutica de todos estos fármacos se ha estudiado, principalmente, en el marco ambulatorio en adultos y niños.

Tres fabricantes distintos producen la rimantadina, el oseltamivir y el zanamivir; varias empresas fabrican la amantadina. Las materias primas para la producción se obtienen internacionalmente. La amantadina y la rimantadina son estables a temperatura ambiente por 25 años o más <sup>(4)</sup>. No se dispone de datos publicados referentes al período de validez de los inhibidores de la neuraminidasa. De manera anecdótica, se ha demostrado que los inhibidores de M2 tienen eficacia *in vitro* un decenio después de su fabricación. Además, los fabricantes de los inhibidores de M2 señalan que el período de validez de la materia prima es suficiente, lo que hace que el almacenamiento de dichas materias, o de los propios fármacos, sea una opción viable.

La introducción de los medicamentos antivirales contra la influenza no sólo ha sido valorada en su efectividad sino que se han adelantado diversos estudios que evalúan económicamente su impacto. En el presente estudio se hace una revisión de los resultados de los estudios de costo-efectividad del oseltamivir.

## Métodos

Para precisar los alcances de la efectividad y costo-efectividad del oseltamivir se hizo una revisión bibliométrica explorando la base de datos de PubMed-Medline, usando como descriptor para la búsqueda el término MeSH (Medical Subject Headings) "oseltamivir" en cualquier parte del texto, y estableciendo como límites los últimos 10 años, en cualquier idioma y determinando que el tipo de artículo fuese un metanálisis o una revisión sistemática.

De igual modo, para indagar sobre los estudios de costo-efectividad del oseltamivir se usaron como descriptores para la búsqueda, los términos MeSH "oseltamivir" y "cost effectiveness", localizados en el título o en el resumen, y es-

tableciendo como límites para la revisión los últimos 10 años, en cualquier idioma y determinando que fuese cualquier tipo de artículo.

Con estos parámetros se encontraron 25 publicaciones entre el 2000 y el 2009, de las cuales, seis eran revisiones sistemáticas y dos eran metanálisis, que fueron revisadas completamente; de ellos se extrajeron los datos relevantes sobre efectividad; por otro lado, se revisaron los artículos relacionados con costo-efectividad del oseltamivir, de los que se extrajo, para su comparación y análisis, la medida de efectividad utilizada y los valores en incrementos del costo-efectividad de cada estudio. Tres estudios eran simultáneamente revisiones sistemáticas y evaluaciones económicas <sup>(5-7)</sup>.

## Resultados

### *Eficacia del oseltamivir*

En los metanálisis revisados por Cooper et al. <sup>(8)</sup> y Turner et al. <sup>(6)</sup> se logró establecer que el oseltamivir y el zanamivir eran clínicamente eficaces para tratar y prevenir la gripe, con una reducción relativa del riesgo entre 70% y 90%. Sin embargo, la información es limitada para el tratamiento de ciertas poblaciones –individuos con enfermedades crónicas y mayores de 65 años– y para todas las estrategias de la prevención.

En las revisiones sistemáticas los hallazgos fueron similares. En la más grande de ellas, la de Jefferson et al. <sup>(9)</sup> llevada a cabo con 54 ensayos clínicos controlados, se encontró que el oseltamivir tenía una eficacia de protección para los casos del 58,5% (IC95%: 15,6 - 79,6) después de la exposición y entre 68% (IC95%: 34,9 - 84,2) y 89% (IC95%: 67 - 97) para los contactos con los casos índice. En la hecha por Halloran et al. <sup>(10)</sup> sobre cuatro ensayos clínicos, se estudiaron los efectos de los inhibidores de la neuraminidasa sobre la transmisión y la capacidad patógena de

los virus de la gripe en observaciones realizadas en hogares. Los autores demostraron que tales estudios pueden proporcionar estimaciones de la capacidad patógena del virus, la eficacia antiviral del medicamento y su efecto sobre la virulencia.

El análisis de los cuatro estudios confirmó la alta eficacia profiláctica de ambos medicamentos contra la enfermedad: el zanamivir, 75%, (IC95%: 54 - 86) y el oseltamivir, 81%, (IC95%: 35 - 94). El efecto sobre la reducción de la virulencia fue de 19% (IC95%: 16 - 75) para el zanamivir y de 80% (IC95%: 43 - 93) para el oseltamivir. El control de la capacidad patógena del virus fue de 56% (IC 95%: 10 - 73) para el oseltamivir y de 79% (IC95%: 45 - 92) para el zanamivir.

En otra revisión sistemática, Matheson et al. <sup>(11)</sup> valoró en cuatro estudios, la eficacia, la seguridad y tolerabilidad de los inhibidores de la neuraminidasa en el tratamiento y la prevención de la gripe en niños. Los resultados para el oseltamivir fueron: reducción de 26% de la mediana de la duración de la enfermedad (36 horas) en niños previamente sanos, con gripe confirmada por laboratorio ( $p < 0,0001$ ); la reducción en niños de alto riesgo (asmáticos) sólo fue de 7,7% (10 horas) y no alcanzó significación estadística ( $p = 0,54$ ).

En el 2000, Khare y Sharland <sup>(12)</sup> afirmaron que diversos estudios habían demostrado una eficacia de 67% a 82% del oseltamivir en la prevención de la influenza confirmada por laboratorio, cuando se administraba como profilaxis durante la estación de la gripe. Como tratamiento, reduce la duración de la enfermedad en 1 a 1,5 días cuando se administra entre 36 y 48 horas de iniciada de la enfermedad. Los efectos secundarios son mínimos y semejantes a los de la amantadina y la rimantadina; el medicamento no parece afectar el sistema nervioso central.

En el 2001, Parker et al. <sup>(13)</sup> establecieron la eficacia del oseltamivir como profiláctico de la influenza A y B al reducir la tasa de ataque al 10% frente al 19% cuando no se utilizó en ancianos. En el estudio se estableció que, comparado con la amantadina, el oseltamivir tiene un costo relativamente alto para el control de los brotes de la gripe A lo cual puede continuar limitando su mayor aceptación.

En el 2002, en una revisión hecha por Fleming <sup>(14)</sup> que cita dos importantes ensayos clínicos <sup>(15,16)</sup>, afirma que el oseltamivir, administrado por vía oral en tabletas de 75 mg, dos veces al día, reduce en cerca de 30 horas la duración de la enfermedad comprobada por el laboratorio. Además, que el incremento de las náuseas y los vómitos que se producen con la administración de oseltamivir, pueden reducirse cuando se administra con las comidas. Por otro lado, se describe una resistencia al oseltamivir de 1% a 2% de los pacientes.

### **Costo-efectividad**

En las evaluaciones económicas del oseltamivir se utilizan diversas medidas de efectividad (día de enfermedad que se evita, día de vida que se gana, caso evitado y esperanza de vida) y de utilidad (día de vida que se gana ajustado por calidad, año de vida ajustado por calidad). Sin embargo, el QALY (quality-adjusted life year) fue la medida de utilidad más utilizada.

En el 2002, Smith y Roberts <sup>(17)</sup> en los Estados Unidos, demostraron que el día evitado de enfermedad con la amantadina costaba US\$ 9,06 y US\$ 11,60 por día de vida que se gana ajustado por calidad, mientras que con el zanamivir costaba US\$ 198 y US\$ 185, y con el oseltamivir, US\$ 252 y US\$ 235, respectivamente. En este estudio se concluye que el tratamiento antiviral es costo-efectivo en pacientes febriles

con síntomas típicos durante la estación de la gripe. La opción del agente antiviral depende de la edad, la probabilidad de la gripe A y la disponibilidad de pagar por día de vida que se gana ajustado por calidad.

En el 2003, Turner et al. <sup>(6)</sup> en Inglaterra realizaron una revisión sistemática y un análisis económico en el que se encontró que, comparado con el cuidado estándar, el costo estimado por año de vida ajustado por calidad (QALY) estaba entre £ 6,190 y £ 31,529 para adultos sanos; entre £ 4,535 y £ 22,502 para el grupo de alto riesgo; entre £ 6,117 y £ 30,825 para niños, y entre £ 5,057 y £ 21,781 para ancianos confinados a ancianatos. En conclusión, el costo-efectividad varía de forma acentuada entre las estrategias y las poblaciones. La estimación del costo-efectividad es sensible a las variaciones en ciertos parámetros dominantes del modelo, por ejemplo, la proporción de influenza entre los casos con enfermedad similar a la influenza.

Por otra parte, en el mismo año, O'Brien et al. <sup>(18)</sup> evaluaron el oseltamivir para el tratamiento de la gripe en adultos sanos mediante un modelo de análisis del costo-efectividad para Canadá, en el que se valoran dos situaciones: con oseltamivir y sin él. De los 2.288 pacientes seleccionados al azar, la gripe se confirmó en 1.575 (69%) y el tratamiento con oseltamivir redujo los síntomas en 1,08 días (IC95%: 0,58 - 1,59). Los pacientes tratados con oseltamivir ganaron mayor calidad de la vida que los tratados con placebo ( $p < 0,05$ ). El costo del día evitado de enfermedad con el oseltamivir fue de US\$ 49 (IC95%: 31 - 107) y el costo por QALY de US\$ 57,863 (IC95%: 48,919-70,149). Los resultados son sensibles al porcentaje de los pacientes que consultaron luego de 48 horas del inicio de los síntomas y la proporción de influenza entre pacientes con entidades similares.

En este estudio se concluyó que el oseltamivir era costo-efectivo para el tratamiento de pacientes con enfermedad similar a la influenza, si la especificidad de diagnóstico se incorporaba a la práctica rutinaria y el diagnóstico se hacía antes de las 48 horas del inicio de los síntomas.

Por otro lado, Rothberg et al. <sup>(19)</sup> en Estados Unidos, establecieron el costo-efectividad del oseltamivir en la población de adultos mayores. En este estudio, la amantadina aumentó la esperanza de vida en 0,0014 QALY a un costo de US\$ 1,57, para una tasa de costo-efectividad de US\$ 1,129 por QALY. Comparado con la amantadina, el oseltamivir tuvo una tasa de costo-efectividad de los incrementos (ICER) de US\$ 5,025 por QALY.

En el 2004, Schmidt <sup>(7)</sup> del Departamento de Pediatría del Charité University Hospital de Berlín hizo un análisis clínico y económico de la terapia antiviral contra la influenza. En esta revisión se observó que los resultados de los análisis de costo-efectividad eran muy diversos, en parte, debido a diferencias en la metodología pero, también, porque no había consenso en qué probabilidades se debían asignar a los riesgos dominantes y las ventajas que formaban la base de los estudios analizados.

El consenso de los organismos consultores en Inglaterra y Alemania recomienda los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir) para la terapia de la gripe en individuos de alto riesgo, es decir, mayores de 65 años o menores de 2 años, y los individuos con diabetes, inmunosupresión, enfermedad cardiovascular, pulmonar o renal crónica. Sin embargo, no hay acuerdo de si la terapia antiviral se puede recomendar en general para niños y adultos previamente sanos. La disponibilidad de las opciones antivirales seguras y

eficaces se debe tener presente, mientras que las recomendaciones y una formulación más específica de la política dependerán de los datos adicionales de la eficacia, que incluyan la frecuencia de complicaciones y de hospitalización como medidas del resultado.

Por otro lado, Reisinger et al. <sup>(20)</sup> evaluaron los resultados en salud y en los costos, desde la perspectiva de los terceros pagadores, al tratar con oseltamivir a los niños con gripe. En este estudio, el oseltamivir redujo el tiempo de enfermedad en casi 2 días (reducción de 40%, 67,1 contra 111,7 horas Sin medicamento;  $p < 0,0001$ ); en los niños de 1 a 5 años, una reducción de 48% (63,5 contra 121,3 horas;  $p = 0,0003$ ). Los niños tratados con oseltamivir que desarrollaron otitis media se recuperaron 30% más rápidamente (99,6 horas contra 141,5 horas;  $p = 0,0517$ ) que el grupo del placebo.

En el modelo económico, el oseltamivir presentó ICER de £ 11,173/QALY siendo dominante, en niños de 1 a 12 y de 1 a 5 años, comparado con el tratamiento estándar, ( $< £ 30,000/QALY$ ). En el estudio se concluye que el oseltamivir es un tratamiento eficaz para los niños con gripe, que les permite un regreso más rápido a la salud normal y a la actividad, comparado con el cuidado estándar. Y, desde la perspectiva del pagador, el oseltamivir es una estrategia potencialmente costo-útil para los niños previamente sanos.

En el mismo año, una evaluación fármaco-económica del oseltamivir oral como profiláctico fue hecha por Sakamaki et al. <sup>(21)</sup> en la que encontraron una situación dominante del oseltamivir en términos de resultados de salud y costos, desde la perspectiva de la sociedad, frente a la ausencia de tratamiento. De igual modo, Vindt Holm et al. <sup>(22)</sup> encontraron en

Dinamarca que, desde la perspectiva de la sociedad, el oseltamivir era una alternativa dominante comparada con el tratamiento estándar. Desde la perspectiva del pagador, la proporción de costo-efectividad fue de € 12,3 por ganar un día de vida sana y € 5,063/QALY ganados. El análisis de sensibilidad que incluyó la hospitalización, complicaciones, y la mortalidad aumentó la tasa de costo-efectividad y de costo-utilidad. Sin embargo, el tratamiento con el oseltamivir seguía siendo costo-efectivo, asumiendo una disponibilidad a pagar de € 26.174/QALY ganados. En conclusión, el análisis fármaco-económico del tratamiento de la gripe con oseltamivir genera ahorros para la sociedad y está asociado a un costo relativamente bajo desde la perspectiva del pagador.

En el 2005, Risebrough et al. <sup>(23)</sup> hizo un análisis económico del fosfato de oseltamivir para la profilaxis a largo plazo de la exposición a la gripe en instalaciones de cuidados de adultos mayores. Desde la perspectiva del gobierno-pagador, este análisis demostró que el oseltamivir era una estrategia dominante porque se asoció a pocos casos de la enfermedad, con ahorros de Can\$ 1,249 por 100 pacientes (dólares canadienses de 2001) comparados con el amantadine y Can\$ 3,357 por 100 pacientes sin profilaxis. Aunque los costos de la dosis de amantadina son menores, la hospitalización y los efectos secundarios son mayores que la profilaxis con el oseltamivir. Sin embargo, ambas estrategias de profilaxis son más costo-efectivas que ninguna profilaxis.

De igual modo, en 2005, Sander et al. <sup>(24)</sup> evaluaron en el Reino Unido el costo-efectividad y el costo-utilidad del oseltamivir y el zanamivir desde la perspectiva del pagador y de la sociedad. Se estableció que el oseltamivir dominaba sobre el zanamivir en el análisis de costo-utilidad. Al comparar el oseltamivir

con el tratamiento estándar, los ICER eran de £ 14,36 por día ganado de actividad normal y de £ 5,600 por el QALY ganado. El oseltamivir domina desde la perspectiva social. En síntesis, el tratamiento con el oseltamivir es una estrategia costo-efectiva para los adultos previamente sanos en el Reino Unido desde la perspectiva del pagador y de la sociedad.

Rothberg et al. <sup>(25)</sup> evaluaron el tratamiento sintomático de la gripe y el diagnóstico oportuno en niños sanos en Springfield, Estados Unidos. Se encontró que comparado con no tratar, la terapia antiviral mejoraba la esperanza de vida en 0,003 QALY, al acortar la duración de la enfermedad y prevenir los episodios de otitis media. En niños jóvenes ahorró hasta US\$ 121 por niño. Comparado con la amantadina, el oseltamivir no era costo-efectivo cuando predominó la gripe A. El costo-efectividad en incrementos del oseltamivir estuvo por debajo de los US\$ 50,000/QALY ganado cuando la proporción de la gripe B excedía 14% en mayores de 2 años, 27% en niños hasta los 7 años, o de 43% para mayores de 15 años. La prueba rápida fue costo-efectiva solamente cuando la probabilidad de la gripe era de 60% o menos.

## Discusión

Los estudios de efectividad y de evaluación económica del oseltamivir y demás antivirales se llevan a cabo en los países desarrollados donde su uso a nivel terapéutico y profiláctico ha sido autorizado desde hace más de una década. Respecto a la efectividad del oseltamivir para reducir la gripe, los estudios muestran resultados que oscilan entre 35% y 94% según las poblaciones específicas en las que se evalúan.

Una buena síntesis de los estudios fármaco-económicos del oseltamivir se puede encontrar en el artículo de Lynd et al. <sup>(26)</sup>, quienes estable-

cieron en una revisión sistemática que el impacto económico de las entidades similares a la influenza se ha estimado en US\$71,3 a US\$ 166 mil millones en los Estados Unidos, la mayoría de las cuales es atribuible a los costos indirectos como resultado de productividad perdida.

La revisión incluía los estudios publicados en Medline, pre-Medline y Embase que referían costos y eficacia del tratamiento de la gripe. Se encontraron 15 estudios, de los cuales, 14 utilizaban un modelo económico. Para hacerlos comparables, los costos se expresaron en dólares del 2003. Sólo la estrategia de vacunación de ancianos confinados en instituciones resultó ser dominante respecto al tratamiento estándar en cuanto a costo-efectividad. El resto de las estrategias en todas las poblaciones eran más costosas y más eficaces que el cuidado estándar. Dependiendo de la población y de la perspectiva, los ICER para el tratamiento antiviral osciló entre US\$ 5,000/QALY ganado para la amantadina a US\$ 400,000/QALY ganado para el tratamiento con zanamivir u oseltamivir en niños. Dada la variación en el ICER del tratamiento y de la profilaxis antiviral, la incertidumbre sobre muchos parámetros modelo y la naturaleza dinámica de la gripe año a año, se concluyó que el tratamiento o la profilaxis antiviral para la gripe era, probablemente, más costo-efectiva en poblaciones específicas en los momentos específicos, durante los brotes de la gripe y en epidemias.

En casi todos los estudios revisados el costo-efectividad o utilidad en incrementos se comparó con la alternativa del tratamiento estándar y, generalmente, se valoró en poblaciones específicas, por lo que se dificulta su posibilidad de comparación. Sin embargo, frente a una disponibilidad de pagar no más de US\$ 50,000 por QALY ganado, el oseltamivir siempre fue costo-efectivo.

Queda por indagar el costo-efectividad de estos medicamentos en los países en desarrollo o de ingresos bajos, donde los presupuestos de salud son, en algunos casos, una barrera para el acceso a los servicios. Esto podría orientar la inversión en esta alternativa profiláctica y terapéutica contra la influenza, en especial, en situaciones de pandemia.

## Referencias

1. OMS. Consideraciones para el uso de antiviricos en una pandemia de influenza. Guías de la OMS para el uso de vacunas y antiviricos en las pandemias de influenza. Ginebra: Departamento de Vigilancia y Respuesta de Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud; 2005.
2. Smith CB, Charette RP, Fox JP, Cooney MK, Hall CE. Lack of effect of oral ribavirin in naturally occurring influenza A virus (H1N1) infection. *J Infect Dis.* 1980;141:548-54.
3. Stein DS, Creticos CM, Jackson GG, Bernstein JM, Hayden FG, Schiff GM, et al. Oral ribavirin treatment of influenza A and B. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31:1285-7.
4. Scholtissek C, Webster RG. Long-term stability of the anti-influenza A compounds--amantadine and rimantadine. *Antiviral Res.* 1998;38:213-5.
5. Tappenden P, Jackson R, Cooper K, Rees A, Simpson E, Read R, et al. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13:1-246.
6. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess.* 2003;7:1-170.
7. Schmidt AC. Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review. *Drugs.* 2004;64:2031-46.
8. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2003;326:1235.
9. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet.* 2006;367:303-13.
10. Halloran ME, Hayden FG, Yang Y, Longini IM Jr, Monto AS. Antiviral effects on influenza viral transmission and pathogenicity: observations from household-based trials. *Am J Epidemiol.* 2007;165:212-21.
11. Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD002744.
12. Khare MD, Sharland M. Influenza. *Expert Opin Pharmacother.* 2000;1:367-75.
13. Parker R, Loewen N, Skowronski D. Experience with oseltamivir in the control of a nursing home influenza B outbreak. *Can Commun Dis Rep.* 2001;27:37-40.
14. Fleming DM. The management of influenza in people of working age. *Occup Med (Lond).* 2002;52:259-63.
15. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet.* 2000;355:1845-50.
16. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA.* 2000;283:1016-24.
17. Smith KJ, Roberts MS. Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza. *Am J Med.* 2002;113:300-7.
18. O'Brien BJ, Goeree R, Blackhouse G, Smieja M, Loeb M. Oseltamivir for treatment of influenza in healthy adults: pooled trial evidence and cost-effectiveness model for Canada. *Value Health.* 2003;6:116-25.
19. Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Ann Intern Med.* 2003;139:321-9.
20. Reisinger K, Greene G, Aultman R, Sander B, Gyldmark M. Effect of influenza treatment with oseltamivir on health outcome and costs in otherwise healthy children. *Clin Drug Investig.* 2004;24:395-407.
21. Sakamaki H, Ikeda S, Ikegami N. Pharmacoeconomic evaluation of oseltamivir as prophylaxis against influenza infection. *Yakugaku Zasshi.* 2004;124:207-16.
22. Vindt Holm M, Gyldmark M, Holme Hansen E. Pharmacoeconomic assessment of oseltamivir in treating influenza--the case of otherwise healthy Danish adolescents and adults. *Pharm World Sci.* 2004;26:339-45.
23. Risebrough NA, Bowles SK, Simor AE, McGeer A, Oh PI. Economic evaluation of oseltamivir phosphate for postexposure prophylaxis of influenza in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:444-51.
24. Sander B, Gyldmark M, Hayden FG, Morris J, Mueller E, Bergemann R. Influenza treatment with neuraminidase inhibitors: cost-effectiveness and cost-utility in healthy adults in the United Kingdom. *Eur J Health Econ.* 2005;6:244-52.
25. Rothberg MB, Fisher D, Kelly B, Rose DN. Management of influenza symptoms in healthy children: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:1055-62.
26. Lynd LD, Goeree R, O'Brien BJ. Antiviral agents for influenza: a comparison of cost-effectiveness data. *Pharmacoeconomics.* 2005;23:1083-106.