

# Análisis de impacto presupuestal de la introducción de fingolimod en el tratamiento de esclerosis múltiple en Colombia

## *Introduction of fingolimod for the treatment of multiple sclerosis in Colombia: a budget impact analysis*

Diego Rosselli, Juan Guillermo Ariza, Tatiana Acosta, Juan David Rueda

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** la esclerosis múltiple está asociada con discapacidad a largo plazo y un significativo impacto social. La introducción de fingolimod, un medicamento eficaz en la reducción de recaídas, en comparación con interferón beta 1a, justifica un análisis de impacto presupuestal desde la perspectiva del sistema de salud colombiano.

**OBJETIVO:** desarrollar un análisis de impacto presupuestal, para los años 2012 a 2016 de la introducción de fingolimod en el sistema de salud de Colombia.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** usando la perspectiva del sistema de salud, se diseñó un modelo de impacto presupuestal para determinar el efecto que la introducción del fingolimod para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente tendría sobre los recursos del sistema de salud. La información clínica y de prevalencia fue obtenidas de la literatura, los costos fueron tomados de registros hospitalarios. Se realizó una simulación de Monte Carlo como parte del análisis de sensibilidad.

**RESULTADOS:** el costo neto anual (2012-2016) para el escenario sin fingolimod fue, en miles de millones de pesos, \$20,96, \$22,29, \$23,37, \$24,68, y \$25,98. En el escenario con fingolimod el costo neto fue: \$21,01, \$22,42, \$23,50, \$24,91 y \$26,39. Por otro lado, fingolimod se asoció con 91 recaídas evitadas en este periodo de cinco años. La simulación de Monte Carlo no mostró diferencias significativas de los costos entre los dos escenarios.

**CONCLUSIÓN:** considerando estos supuestos, la introducción de fingolimod en el sistema de salud colombiano no implica un impacto presupuestal significativo, y representa una importante reducción en el número de recaídas prevenidas.

**PALABRAS CLAVES.** Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente, Estudios de Evaluación, Evaluación de Salud, Simulación por Computador (DeCS).

*(Diego Rosselli, Juan Guillermo Ariza, Tatiana Acosta, Juan David Rueda. Análisis de impacto presupuestal de la introducción de fingolimod en el tratamiento de esclerosis múltiple en Colombia. Acta Neurol Colomb 2012;28:4-10).*

### SUMMARY

**INTRODUCTION:** multiple sclerosis (MS) is associated with long-term disability and significant social impact. First-line disease modifying treatments for MS (interferons and glatiramer acetate) have moderate efficacy and must be

Recibido: 16/01/12. Revisado: 19/01/12. Aceptado: 01/02/12.

**Diego Rosselli MD, EdM, MSc.** Médico neurólogo, profesor Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Universidad Javeriana. **Juan Guillermo Ariza MD, MSc.** Médico economista en salud, Novartis de Colombia. **Tatiana Acosta MD.** Médico residente Farmacología Clínica, Universidad de la Sabana. **Juan David Rueda MD.** Médico, Asistente de investigación, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad Javeriana. Bogotá DC.

Correo electrónico: diego.rosselli@gmail.com

Artículo original

---

administered in daily or weekly injections. The introduction of fingolimod, a molecule with superior efficacy in reducing MS relapses compared to interferon-beta 1a justifies a budget impact analysis from a Colombian health system perspective.

**OBJECTIVE:** to develop a budget impact analysis, for years 2012 to 2016, of the introduction of fingolimod in the Colombian health system.

**MATERIALS AND METHODS:** using the perspective of the Colombian health system, we designed a budget impact model to determine the effect that the introduction of fingolimod for patients with relapsing-remitting MS would have on the resources of the health system. Clinical data and prevalence were obtained from published literature, costs were collected from local sources. A Monte Carlo simulation was done as part of the sensitivity analysis. Exchange rate used was 2,565 pesos per euro (July 2011).

**RESULTS:** total annual net costs (2012-2016) for the scenario without fingolimod were, in million euros, €8.17, €8.69, €9.11, €9.62, and €10.13. In the fingolimod scenario net costs were: €8.19, €8.74, €9.16, €9.71 and €10.29. On the other hand, fingolimod was associated with 91 relapses averted in this five-year period. Monte Carlo simulation does not show relevant differences in costs between both scenarios.

**CONCLUSION:** under these assumptions, the introduction of fingolimod in Colombian health care system does not imply a significant budget impact but represents an important reduction in the number MS relapses.

**KEY WORDS.** Budget impact, Evaluation Studios, Fingolimod, Health Evaluation, Multiple Sclerosis Relapsing Remitting (MeSH).

*(Diego Rosselli, Juan Guillermo Ariza, Tatiana Acosta, Juan David Rueda. Introduction of fingolimod for the treatment of multiple sclerosis in Colombia: a budget impact analysis. Acta Neurol Colomb 2011;28:4-10).*

---

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple representa, después del trauma craneano, la segunda causa de discapacidad neurológica en pacientes adultos jóvenes (1). Las mujeres son más susceptibles que los hombres, en razón de 2:1 (2). Un estudio realizado en cuatro regiones de Colombia encontró que, en comparación con otros países, la prevalencia de la enfermedad es baja, con un rango estimado entre 1,5 y 5 por cien mil habitantes (3). La forma de presentación más frecuente es la remitente recurrente, que se caracteriza por la presencia entre uno y dos episodios de déficit neurológico por año, que resuelven, al menos parcialmente, con o sin tratamiento, en días o meses (4). La discapacidad severa es infrecuente en pacientes recién diagnosticados, sin embargo, pueden experimentar una discapacidad relevante después de 8 años en promedio, y necesitar silla de ruedas en aproximadamente 30 años (5).

En el tratamiento de la enfermedad, que se ha sustentado en el uso de los interferones beta, existen necesidades insatisfechas. En primer lugar, los tratamientos modificadores de la enfermedad actúan principalmente en el componente inflamatorio, pero no tienen un efecto directo en la reparación de la fibra nerviosa, lo que limita su efectividad sobre las recaídas, y sobre la progresión de la enfermedad a largo plazo. Además, existen problemas de adhe-

rencia, e impacto negativo sobre la calidad de vida, debidos en parte a la aplicación parenteral, así como a sus eventos adversos (6, 7).

El fingolimod, un modulador de los receptores de esfingosina 1-fosfato que se administra por vía oral, es una nueva opción terapéutica para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente. Su actividad sobre los receptores de esfingosina 1-fosfato de la célula nerviosa podría explicar su efecto neuroprotector y reparador de la mielina (8-11). La efectividad de fingolimod se sustenta en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, publicados en el *New England Journal of Medicine* en 2010. En el estudio FREEDOMS, que incluyó 1272 pacientes, fingolimod evidenció una reducción en la progresión de la discapacidad del 30% en comparación con placebo en 24 meses (12). Por otro lado el estudio TRANSFORMS, un ensayo clínico “cabeza a cabeza” versus interferón beta 1a, que incluyó 1292 pacientes, mostró una reducción del riesgo de recaídas del 51% (13).

Aunque la esclerosis múltiple muestre una baja prevalencia en Colombia, el gasto monetario que representa para el sistema de salud es significativo. Según un estudio realizado entre los años 2002 y 2005 (16), la esclerosis múltiple representó el 9,9% del gasto total en medicamentos de alto costo en el sistema de salud colombiano, lo que la convertía en

---

el diagnóstico más costoso para el sistema de salud colombiano, seguido del cáncer de seno y el VIH/sida. El mismo documento muestra que dos de los interferones beta se encuentran en la lista de los veinte medicamentos más recobrados al Fosyga.

En un medio como el colombiano donde el sistema de salud enfrenta graves restricciones financieras, la introducción de nuevos medicamentos como el fingolimod debe acompañarse de estudios de evaluación económica. Por esta razón hemos realizado un análisis de impacto presupuestal, para los años 2012 a 2016, de la introducción de fingolimod desde la perspectiva del sistema de salud colombiano.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Programa:** para modelar el impacto presupuestal se usó el programa Excel 2007, dado que es un programa de uso común, lo que permite a los usuarios potenciales modificar los supuestos, o los valores asignados a las variables tanto clínicas como de costos. Asimismo, el programa permite visualizar, y en algunos casos modificar, las fórmulas empleadas en el modelo. Para la simulación de Monte Carlo se utilizó el programa Crystal Ball 2010 de Oracle.

**Perspectiva:** se implementaron costos directos para el sistema de salud. Los costos a considerar fueron los farmacológicos, los costos de mantenimiento y control de la enfermedad, así como los costos de las recaídas.

Intervenciones que se comparan: el modelo compara dos escenarios, uno de ellos, que se designará Escenario 1: sin fingolimod equivale a continuar con el manejo estándar con las alternativas actualmente disponibles (interferón beta 1a, interferón beta 1b, acetato de glatirámero y natalizumab), y el otro, que se designará Escenario 2: con fingolimod estima el impacto de la inclusión progresiva de fingolimod en el manejo de la esclerosis múltiple.

**Población:** el modelo parte de los estimados de prevalencia e incidencia de esclerosis múltiple para Colombia, en pacientes con esclerosis múltiple tipo remitente recurrente. Sobre estos pacientes asume una introducción progresiva de fingolimod hasta en un 20% de la población objetivo en el curso de cinco años.

**Horizonte temporal:** aunque se hacen análisis año por año, se escogió el horizonte temporal de 5 años (años 2012 a 2016) por considerar que este lapso suele ser el de mayor relevancia para el pagador. Además se espera que en 5 años, fingolimod alcance su pico de crecimiento en participación de mercado.

**Descuento y ajuste de precios:** los análisis de impacto presupuestal, por considerar el análisis de cada año por separado, no requieren tasas de descuento (15). El modelo asume que los costos, en general, se mantendrán constantes durante el horizonte temporal; se asumieron pesos constantes de 2011 (sin corrección por inflación), para la conversión a euros, que se utiliza en el resumen en inglés, la tasa de cambio empleada fue la oficial para el 1 de julio de 2011 (1 euro = 2.565 pesos colombianos).

**Costos:** para la estimación de los costos de una recaída en esclerosis múltiple se usó la información de 81 eventos de recaídas tomados de los registros de un hospital universitario. Los pacientes analizados pertenecían a ocho aseguradoras importantes del país. Se revisó el costo de facturación de todas las recaídas de los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple entre los años 2005 y 2010. Los costos aparecen desagregados en: medicamentos, insumos, laboratorios, imágenes diagnósticas, electrodiagnóstico, fisioterapia y estancia hospitalaria.

Para los costos de los medicamentos, la información se obtuvo de la Resolución número 5 de 2011, expedida por el Ministerio de la Protección Social donde se reglamentan los valores máximos de recobro ante el Fosyga (el fondo gubernamental para ello) de numerosos medicamentos, entre ellos los interferones. El precio de natalizumab, acetato de glatirámero y fingolimod se obtuvo de los precios de lista de los respectivos laboratorios y de la base de datos de SISMED, una base de datos oficial del Ministerio de la Protección Social.

Para los costos de mantenimiento y control se consultó la frecuencia de uso de recursos de la literatura y por consulta a un experto. Las tarifas utilizadas fueron las del Manual del ISS (Instituto de Seguro Social) 2001 por ser las más empleadas en el país para el pago de servicios de salud por parte de los aseguradores, incluso un decenio después de haber sido establecidas.

**Análisis de sensibilidad:** para el análisis de sensibilidad, se realizó una simulación de Monte Carlo, asignando una distribución gamma a los costos de recaída y una distribución lognormal a la reducción del riesgo relativo de recaídas de cada terapia. Por otro lado, para los costos de mantenimiento y control se asignó una distribución uniforme tomando en cuenta el valor mínimo y máximo. Se realizó un muestreo aleatorio de 1.000 muestras con base en estas distribuciones. Los costos de los medicamentos, por ser fijados por el gobierno y tener poca variabilidad, no se sometieron a un análisis de sensibilidad probabilístico.

**Supuestos del modelo:** el modelo asume una tasa de incidencia de esclerosis múltiple diagnosticada de 0,5 por 1.000.000 (3); 80% de ellos serían

candidatos a terapia con interferón (esto equivale a 17 pacientes nuevos por año). La prevalencia de 3 por 100.000, asume que 75% de ellos tienen formas recidivantes, y 50% de ellos serían candidatos a terapia con interferón (basado en (3)). Esto asume un crecimiento progresivo del total de pacientes, desde 536 en 2012 hasta 610 en 2016 (esto contrasta, por ejemplo, con los 22.255 pacientes estimados para España por Sánchez-De la Rosa et al (16)).

Las tasas de participación en el mercado que se asumen en el modelo para pacientes nuevos y existentes se muestran, por separado, en la tabla 1. Los supuestos de participación de mercado de los medicamentos se soportan en el comportamiento real y tendencia temporal de los recobros al FOSYGA, de estudios de mercadeo para tendencia prescriptiva y

**TABLA 1.** DISTRIBUCIÓN DEL MERCADO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE EN COLOMBIA.

		2012	2013	2014	2015	2016
Pacientes nuevos sin fingolimod	Acetato de glatirámero	10%	15%	21%	26%	30%
	Interferón Beta 1a	35%	32%	29%	26%	22%
	Interferón Beta 1b (betaferón)	55%	53%	50%	48%	48%
	Natalizumab	0%	0%	0%	0%	0%
	<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
Pacientes nuevos con fingolimod	Fingolimod	7%	12%	16%	17%	18%
	Acetato de glatirámero	4%	6%	8%	10%	12%
	Interferón Beta 1a	39%	35%	32%	30%	28%
	Interferón Beta 1b (betaferón)	50%	47%	44%	43%	42%
	<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
Pacientes existentes sin fingolimod	Acetato de glatirámero	15%	18%	20%	25%	30%
	Interferón Beta 1a	30%	27%	25%	21%	18%
	Interferón Beta 1b (betaferon)	50%	48%	47%	45%	42%
	Natalizumab	5%	7%	8%	9%	10%
	<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
Pacientes existente con fingolimod	Fingolimod	7%	11%	12%	16%	20%
	Acetato de glatirámero	7%	8%	10%	13%	14%
	Interferón Beta 1a	32%	30%	28%	25%	23%
	Interferón Beta 1b (betaferon)	50%	47%	46%	43%	40%
	<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

de las bases de datos de compras de los operadores logísticos de medicamentos.

### Definiciones empleadas en el modelo

**Recaída:** es un empeoramiento de la función neurológica que dura más de 24 horas y que se estabiliza o que eventualmente se puede resolver parcialmente o en su totalidad. La fatiga por sí sola o fiebre transitoria relacionada con el empeoramiento de los síntomas no son consideradas recaídas. Los síntomas que ocurren durante el mes siguiente desde el inicio de la sintomatología son considerados del mismo episodio (17).

La reducción del riesgo de recaída de cada una de las terapias se obtuvieron de la literatura de los estudios AFFIRM (18), FREEDOMS (12, 19), y de dos meta-análisis (6,19).

### RESULTADOS

La información de costos de recaída (Tabla 2) se tomó de 81 eventos de recaída que requirieron hospitalización entre los años 2005 y 2010, que fueron atendidos en un hospital universitario. Los pacientes provenían de ocho empresas aseguradoras. La tabla

2 muestra los costos desagregados y su estadística descriptiva básica. La estancia promedio fue de 4 días. El costo promedio de una recaída fue de \$2.398.910 con un rango entre \$646.479 y \$10.469.277. Los componentes más influyentes en los costos son los relacionados con imágenes diagnósticas, medicamentos, y estancia, en ese orden.

Otros costos de seguimiento y control que fueron incorporados en el modelo aparecen detallados en la tabla 3. Los costos de los medicamentos por año de tratamiento fueron: fingolimod \$ 62.824.545, acetato de glatirámico \$ 45.000.360, interferón beta Ia \$ 31.872.690, interferón beta Ib \$ 37.295.100 y natalizumab \$ 72.130.365.

Los costos netos anuales (2012-2016) para el escenario sin fingolimod fueron \$20.434.998.465, \$21.712.999.455, \$22.774.999.230, \$24.048.998.820 y \$25.324.001.325. En el escenario con fingolimod fueron: \$ 20.460.002.085, \$ 21.849.998.670, \$ 22.911.000.660, \$ 24.268.998.870 y \$ 25.739.000.370 (Tabla 4). El impacto presupuestal por paciente por año (2012-2016) fue de: \$ 46.170, \$ 248.805, \$ 238.545, \$ 371.925 y \$ 628.425.

Entre tanto con fingolimod se evitarían 91 recaídas adicionales durante este lapso (Tabla 4).

TABLA 2. COSTOS DE UNA RECAÍDA (BASADO EN UNA MUESTRA DE 81 EVENTOS).

Costos por categorías			Mínimo	Máximo	Mediana	Desviación estándar
Imágenes	\$ 832.649	34,7%	\$ -	\$ 4.023.264	\$ 819.366	\$ 649.831
Medicamentos	\$ 712.929	29,7%	\$125.724	\$ 4.886.504	\$ 651.514	\$ 558.373
Estancia	\$ 408.922	17,0%	\$ 50.268	\$ 1.576.520	\$ 389.656	\$ 233.170
Exámenes	\$ 172.401	7,2%	\$ -	\$ 1.274.079	\$ 67.763	\$ 237.467
Honorarios	\$ 151.777	6,3%	\$ -	\$ 499.540	\$ 149.132	\$ 71.394
Insumos	\$ 63.276	2,6%	\$ 5.568	\$ 360.546	\$ 53.163	\$ 49.187
Procedimientos	\$ 40.388	1,7%	\$ -	\$ 501.907	\$ -	\$ 71.615
Neurofisiología	\$ 9.066	0,4%	\$ -	\$ 302.995	\$ -	\$ 41.878
Cardiología no intervencionista	\$ 7.368	0,3%	\$ -	\$ 279.994	\$ -	\$ 43.741
Fisioterapia	\$ 135	0,0%	\$ -	\$ 10.923	\$ -	\$ 1.214
Totales	\$ 2.398.910	100%	\$487.289	\$10.469.277	\$2.264.598	\$1.366.757

**TABLA 3. COSTOS ANUALES DEL PACIENTE CONTROLADO.**

Recurso	Cantidad	Tarifa ISS	Costo anual
Consulta neurólogo	2	\$ 13.800	\$ 27.600
Consulta otro especialista	4	\$ 13.800	\$ 55.200
Hemograma	3	\$ 9.700	\$ 29.100
Médico general	4	\$ 9.600	\$ 38.400
Perfil metabólico	3	\$ 13.100	\$ 39.300
Pruebas de función hepática	3	\$ 8.000	\$ 24.000
Resonancia magnética	1	\$ 301.800	\$ 301.800
Terapia física	8	\$ 8.600	\$ 68.800
Terapia lenguaje	5	\$ 6.500	\$ 32.500
Terapia ocupacional	3	\$ 6.500	\$ 19.500
Total			\$ 636.200

**TABLA 4. COSTOS ANUALES (Y RECAÍDAS ANUALES EVITADAS) DEL ESCENARIO 1 SIN FINGOLIMOD Y ESCENARIO 2 CON FINGOL**

Año	Escenario 1	Escenario 2
2012	\$ 20.516.001.165	\$ 20.523.001.050
2013	\$ 21.870.000.540	\$ 21.826.000.530
2014	\$ 22.974.999.975	\$ 23.040.999.990
2015	\$ 24.293.999.925	\$ 24.202.998.855
2016	\$ 25.617.999.060	\$ 26.030.999.970
Total (5 años)	\$ 115.272.000.315	\$ 115.624.000.395

**Análisis de sensibilidad.** La simulación de Monte Carlo evidenció que con un intervalo de confianza del 90% hay una alta probabilidad de que el costo sea igual en ambos escenarios.

## DISCUSIÓN

Este modelo considera tan solo los costos directos para el sistema, e ignora buena parte del impacto social de la esclerosis múltiple y el impacto económico de la progresión de la enfermedad en el largo plazo. Si estos costos fueran incluidos, la intervención más efectiva saldría favorecida en el mediano y el largo plazo. Por otro lado, la falta

de información nacional, más allá del cálculo de prevalencia, asume aceptar los resultados de la literatura internacional como ciertos. Ello podría verse como una debilidad de este estudio, que parte del supuesto de que los pacientes de Colombia se comportan de manera similar a los de los estudios clínicos foráneos.

A esto se agrega que los estimados de efectividad de medicamentos, por lo general, provienen de estudios independientes, controlados con placebo, y no de estudios “cabeza a cabeza”. En este caso, sin embargo, se cuenta con un estudio clínico que enfrenta al fingolimod con uno de los interferones (13).

Bajo los supuestos presentados en este trabajo se puede concluir que, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, la introducción de fingolimod no representa un impacto presupuestal significativo en los próximos cinco años. Los beneficios superiores al reducir las recaídas, y retardar la progresión de la enfermedad, así como la facilidad de administración por vía oral, permiten recomendar, tanto desde el punto de vista clínico como económico, el uso progresivo y racional del producto en este contexto.

## REFERENCIAS

1. DE SÁ J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Portugal y España. *Rev Neurol* 2010; 51: 387-392.
2. AMATO MP. Pharmacoeconomic considerations of multiple sclerosis therapy with the new disease modifying agents. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 2115-2126.
3. SÁNCHEZ JL, AGUIRRE C, ARCOS-BURGOS OM, JIMÉNEZ I, JIMÉNEZ M, LEÓN F, ET AL. Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia. *Rev Neurol* 2000; 31: 1101-1103.
4. BENITO-LEÓN J, BERMEJO-PAREJA F. ¿Está cambiando la epidemiología de la esclerosis múltiple? *Rev Neurol* 2010; 51: 385-386.
5. PUTZKI N, FISCHER J, GOTTWALD K, REIF-SCHNEIDER G, RIES S, SIEDER A, HOFFMANN F, ET AL. Quality of life in 1000 patients with early relapsing–remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009, 16: 713-720.
6. RICE GP, INCORVAIA B, MUNARI L, EBERS G, POLMAN C, D'AMICO R, ET AL. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD00202.
7. Datamonitor. Stakeholder Insight: Multiple sclerosis. disease-modifying efficacy and side effects guide treatment choice. 2006. URL: <http://www.datamonitor.com/kc/pharma/iProduct/toc/index.asp?R=DMHC2256&ref=findInfo/index.asp?search=multiple+sclerosis+AND+treatment+guidelines&€x=5€;26;€y=7€;26;€N=%2D112131+337&Npreserve=337&defaultSearch=multiple%20sclerosis%20AND%20treatment%20guidelines> (10.11.2008)
8. MATLOUBIAN M, LO CG, CINAMON G. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 2004; 427: 355-360.
9. COELHO RP, PAYNE SG, BITTMAN R. The immunomodulator FTY720 has a direct cytoprotective effect in oligodendrocyte progenitors. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 626-635.
10. BARSKE C, OSINDE M, KLEIN C. FTY720 and S1P-receptor 1 and 5 specific agonist increase the number of oligodendrocytes in vitro. *Neurology* 2008; 70: Suppl 1: A28.
11. MIRON VE, JUNG CG, KIM HL. FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival. *Ann Neurol* 2008; 63: 61-71.
12. KAPPOS L, RADUE EW, O'CONNOR P, POLMAN C, HOHLFELD R, CALABRESI P, ET AL. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
13. COHEN JA, BARKHOF F, COMI G, HARTUNG HP, KHATRI BO, MONTALBAN X, ET AL. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-415.
14. CUBILLOS L, ALFONSO E. Análisis descriptivo preliminar de los recobros en el Sistema General de Seguridad Social en Salud. Ministerio de la Protección Social 2005. [http://www.med-informatica.com/OBSERVAMED/PAT/RecobrosFosyga02a05\\_DocNewsNo16192DocumentNo4233.pdf](http://www.med-informatica.com/OBSERVAMED/PAT/RecobrosFosyga02a05_DocNewsNo16192DocumentNo4233.pdf) (31.01.2011)
15. MAUSKOPF JA, SULLIVAN SD, ANNEMANS L, CARO J, MULLINS CD, NUIJTEN M, ET AL. Principles of good practice for budget impact analysis. *Value Health* 2007; 10: 336-347.
16. SÁNCHEZ-DE LA ROSA R, SAVATER E, CASADO MA. Análisis del impacto presupuestal del tratamiento en primera línea de la esclerosis múltiple remitente recurrente en España. *Rev Neurol* 2011; 53: 129-138.
17. CONFAVREUX C, VUKUSIC S, MOREAU T, ADELEINE P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430-1438.
18. CREE B, STUART W, TORNATORE C, JEFFERY DR, PACE AL, CHA CH. Efficacy of Natalizumab Therapy in patients of African descent with relapsing multiple sclerosis: analysis of AFFIRM and SENTINEL data. *Arch Neurol* 2011; 68: 464-468.
19. BONESCHI F, ROVARIS M, JOHNSON K, MILLER A, WOLINSKY JS, LADKANI D, ET AL. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Multiple Sclerosis* 2003; 9: 349-355.