

Valutazioni economiche sull'impiego di un nuovo contraccettivo ormonale somministrato per via transdermica

Cost analysis of the use of a new transdermally administered hormonal contraceptive

Summary

Background. Oral hormonal contraception (HC) is the most widespread and effective system of pregnancy prevention in all industrialized countries. The effectiveness of the method in real practice depends on the drug being taken correctly, which therefore means complying with the right dosage.

Aims. This study aimed to assess the cost of preventing pregnancy and its complications with conventional hormonal contraception and with HC in the form of a recently introduced transdermal patch. A five-year projection model was set up for possible events (extrauterine pregnancy, voluntary and spontaneous abortion, and childbirth), and the economic impact of the two different contraceptive strategies on those events was assessed.

Results. From a pharmacoeconomic point of view, the patch is a better choice than oral contraceptives, and the economic benefits in the youngest age groups (age <30 years) increase as the risk of pregnancy grows.

Conclusion. Transdermal contraception should be spread more widely among less "careful" users, where the actual Pearl Index is far from the ideal value.

Di Matteo S, Somigliana E, Vinci M, et al. Cost analysis of the use of a new transdermally administered hormonal contraceptive. *Trends Med* 2006; 6(4):277-283.

© 2006 Pharma Project Group srl

Sergio Di Matteo¹, Edgardo Somigliana², Marta Vinci¹, Giorgio L. Colombo¹

¹S.A.V.E., Milano

²Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena di Milano

Key words
**contraception
transdermal
patch
compliance**

Dati ottenuti da studi clinici controllati suggeriscono che la percentuale di fallimento dei contraccettivi orali/anno/utilizzatrice è pari a circa lo 0.5%. Questo valore è noto come indice di Pearl, e sta ad indicare che ogni anno 5 donne su 1.000 vanno incontro ad una gravidanza non desiderata. Tale percentuale rappresenta un valore eccellente e pone questo metodo contraccettivo tra i più efficaci in assoluto. Quando tuttavia si esce dal campo della ricerca per passare alla pratica clinica, la percentuale di fallimento aumenta sensibilmente e si attesta su valori prossimi all'8.0%¹. Le ragioni di questa discrepanza sono da attribuirsi prevalentemente ad un impiego non corretto del farmaco. Per uso non corretto si intende sostanzialmente una assunzione non regolare nel tempo, più raramente l'interferenza con farmaci che riducono la capacità inibitoria dell'estroprogestinico sull'ovulazione. Il rischio di fallimento appare particolarmente importante nella fascia giovanile, in cui il tasso d'errore è significativamente maggiore e l'insor-

 **Giorgio Lorenzo Colombo**

S.A.V.E.

Via Previati, 74

20149 Milano

tel. 02/48519230

fax. 02/48519231

e-mail: ggiorgio.colombo@savestudi.it

genza di una gravidanza non desiderata comporta problemi psicologici e sociali rilevanti^{2,3}. Una più facile adesione al rigido schema posologico imposto dai contraccettivi orali (CO) ed una migliore tollerabilità sistemica dei principi attivi sono state le principali linee di ricerca degli ultimi anni nel campo della contraccezione. Con riferimento al primo aspetto, l'obiettivo è quello di ottenere una compliance migliore, per avvicinare quanto più possibile l'efficacia pratica (rischio di fallimento 8.0%) a quella teorica (rischio di fallimento 0.5%)^{4,5}.

Il razionale di sviluppo della formulazione transdermica è stato proprio quello di garantire una migliore efficacia nell'utilizzo "reale". Al contrario dei contraccettivi ormonali orali, che prevedono l'assunzione giornaliera per 21 giorni seguiti da una settimana d'interruzione, nel corso della quale avviene la perdita mestruale, il cerotto è somministrato per via transdermica, da applicare una sola volta a settimana per 3 settimane consecutive cui segue una settimana di sospensione, nel corso della quale compare il flusso mestruale.

I dati sino ad oggi accumulati con l'utilizzazione di questo innovativo metodo contraccettivo suggeriscono che la differente modalità di somministrazione riduce sensibilmente la frequenza di errori rispetto all'assunzione giornaliera dei CO⁶⁻⁸. Un'analisi combinata degli studi controllati ha evidenziato che la percentuale di errata assunzione diminuisce progressivamente con l'età, e ciò sia per la via orale che per il cerotto, ma la via transdermica determina comunque una maggiore adesione indipendentemente dall'età dell'utilizzatrice (tabella 1).

Tabella 1. Indice di Pearl calcolato teoricamente sulla base di una "assunzione reale" per il contraccettivo orale (CO) e per il cerotto. La valutazione ha preso in considerazione il rischio di fallimento nelle varie fasce di età. (Adattato da Sonnenberg FA et al 2004¹⁰).

Età	Pearl Index	
	CO	Cerotto
<20	13.1	7.5
20-24	8.3	5.5
25-29	4.8	3.6
30-34	4.8	4.1
35-39	3.2	2.6
≥40	3.2	2.5

Come si può osservare, l'errore di utilizzazione non è omogeneo per fascia di età: le utilizzatrici più giovani (<20 anni) presentano infatti un errore di utilizzo quattro volte maggiore rispetto alla controparte "adulta" (=40 anni) quando usano il CO. Questo trend si osserva anche con il cerotto, ma con differenze sensibilmente inferiori rispetto a quelle riportate per la via orale. Ciò significa che la più semplice adesione ad uno schema posologico settimanale consentirebbe un minor tasso di errori che, in ambito contraccettivo, si potrebbe teoricamente tramutare in una minor frequenza di gravidanze ed aborti, con un risparmio di costi sanitari.

Poiché l'errore nella corretta assunzione del contraccettivo, è direttamente correlato al rischio di gravidanza, qualunque sistema che riduca tale errore potrà teoricamente ridurre anche il rischio relativo di una gravidanza indesiderata e quindi di un aborto o di una eventuale complicanza, per esempio una gravidanza extrauterina. Il tasso di fallimento del metodo, ovvero l'indice di Pearl, sia esso connesso alla bassa efficacia contraccettiva, sia esso connesso ad un utilizzo non corretto, genera quindi dei costi per il sistema sanitario. Qualora si voglia valutare l'impatto economico di un sistema contraccettivo, il primo dato che è necessario conoscere è quindi il tasso di fallimento, ovvero l'indice di Pearl. Tale dato può essere ottenuto o direttamente, seguendo per anni (molti cicli ovulatori) una popolazione sufficientemente numerosa e variegata per età, o indirettamente sulla base di comparazioni bilanciate nella popolazione generale. Recentemente il gruppo di Sonnenberg ha estrapolato con elevata approssimazione l'indice di Pearl del cerotto e lo ha confrontato con quello dei contraccettivi orali partendo dai dati pubblicati da Jones e Forest alla fine degli anni '90. Gli indici di Pearl così calcolati sono riportati in tabella 1.

Come si può notare, la maggiore compliance ad un "sistema contraccettivo settimanale" avvantaggerebbe la donna che utilizza il cerotto a qualunque età. Obiettivo del presente studio era valutare in che misura la migliore compliance al cerotto potesse influenzare i costi della contraccezione in una "popolazione reale", sufficientemente variegata per età e contenente anche le fasce a maggior tasso di errore, ovvero a maggior rischio di gravidanze. Poiché l'obiettivo di qualunque metodo contraccetti-

vo è quello di evitare una gravidanza non desiderata, il fallimento nel controllo dell'ovulazione si traduce in un evento cui sono associati costi di varia natura, che vanno dall'interruzione volontaria della gravidanza (IVG) alle (eventuali) complicanze ad essa associate se la donna decide di proseguire il concepimento. In questo studio presentiamo i dati relativi ai costi associati ai due diversi sistemi contraccettivi in esame, la contraccezione orale e quella transdermica, non tenendo conto del differente costo di acquisto del farmaco, ma dei tassi di fallimento teoricamente calcolati nell'utilizzo reale e dei costi associati all'evento evitato.

Materiali e metodi

La valutazione dei costi oggetto dello studio si è basata su alcune assunzioni che verranno di seguito elencate e giustificate. Da un punto di vista farmacologico, i due principi attivi (tipo e dosaggio) presenti nel cerotto e nelle formulazioni orali correnti, sono stati considerati simili per quanto attiene i rischi ed i vantaggi in termini di salute generale. Le ragioni che hanno portato a questa assunzione sono le seguenti:

- 1) i preparati di ultima generazione sono stati messi a punto attenendosi a razionali farmacologici simili (bassa concentrazione di etinil-estradiolo, progestinico ad alta tollerabilità);
- 2) molti Autori concordano nel ritenere che, al momento, patch e CO debbano essere considerati simili per quanto riguarda il rapporto rischi/benefici in termini di salute generale¹⁰⁻¹².

La diversità tra cerotto e contraccettivi orali in termini di costo/efficacia è pertanto da at-

Tabella 2. Popolazione femminile italiana sessualmente attiva suddivisa per fascia di età. La stratificazione per età è utile per prevedere il numero di fallimenti sulla base dell'indice di Pearl nell'uso reale.

Fascia di età	Numerosità
≤19	1.404.389
20/24	1.570.091
25/29	1.938.484
30/34	2.289.167
35/39	2.392.657
≥40	4.301.949

tribuirsi esclusivamente alla diversa efficacia teoricamente valutata del farmaco, correlata alla compliance in termini di percentuale di fallimento.

Popolazione di riferimento

Per stimare in termini economici l'impatto dei due contraccettivi (cerotto e pillola) nella nostra società è stata considerata una popolazione di riferimento corrispondente alla popolazione generale. In altre parole, si è scelto di utilizzare come riferimento una popolazione il cui comportamento riproduttivo corrispondesse alla popolazione generale italiana. I dati di riferimento sono stati pertanto ottenuti dalle statistiche ISTAT più recenti (dati consultabili al sito www.ISTAT.it), valutati separatamente per fascia d'età. La scelta della popolazione di riferimento è stata oggetto di approfondita valutazione, in quanto non esistono gruppi ottimali per il confronto. L'impiego di altri gruppi di riferimento, quali donne che non avevano mai rapporti oppure donne che avevano sempre rapporti liberi, avrebbe portato inevitabilmente alla selezione di una popolazione teorica non caratterizzabile sotto il profilo dei rischi sanitari.

I valori che ne derivano soffrono quindi di una certa imprecisione e per tale motivo, in via di principio, sono stati fatti assunti che portassero a sottostimare piuttosto che sovrastimare il vantaggio economico attribuibile all'impiego di uno specifico contraccettivo ormonale.

Secondo i dati del Censis riferiti all'anno 2000, la contraccezione ormonale in Italia aveva una diffusione del 20.9%. Per le considerazioni di cui sopra, su un totale di 13.896.737 donne in età feconda, nel nostro studio abbiamo inserito solo 1.716.901 donne con comportamenti sessuali standard e che utilizzano sistematicamente la pillola come sistema di contraccezione. In tabella 2 è riportata la stratificazione per età dell'intera popolazione adulta e sessualmente attiva.

Valutazione degli end-point

Come è noto l'assunzione di contraccettivi ormonali comporta numerosi benefici in termini di salute generale (per esempio regolazione del ciclo ovulatorio) e alcuni effetti indesiderati. Per le ragioni summenzionate il cerotto e la pillola sono stati considerati simili sotto questo profilo dei rischi e dei benefici per la salute generale, ed è stato quindi valutato eco-

nomicamente solo l'evento gravidico in se, con i suoi possibili esiti, sia fisiologici sia patologici:

- 1) proseguimento della gravidanza (parto);
- 2) interruzione della stessa (aborto spontaneo o volontario);
- 3) gravidanza extrauterina.

La gravidanza extrauterina (GE), per esempio, rappresenta una patologia potenzialmente molto rischiosa e non rara. L'effetto benefico dei contraccettivi ormonali su questo punto è essenzialmente dovuto alla prevenzione dell'evento gravidico stesso. Considerando che la frequenza della gravidanza extrauterina è di circa l'1%, il numero di questo tipo di gravidanze prevenute è stato calcolato in base alla frequenza di eventi gravidici per fascia d'età: se grazie alla contraccezione si riduce il numero di gravidanze, si ridurrà teoricamente anche l'incidenza delle gravidanze extrauterine (0.01%). Globalmente sono stati utilizzati i seguenti indici di probabilità per ciascuno dei tre eventi considerati: 1) probabilità di proseguire la gravidanza fino al parto: 0.65; 2) probabilità di aborto spontaneo: 0.17; 3) probabilità di interrompere volontariamente la gravidanza: 0.17; 4) probabilità di gravidanza extrauterina: 0.01 (tabella 3).

Benchè la gravidanza, quale che sia l'esito (parto, aborto o gravidanza extrauterina) esponga la donna ad un aumentato rischio di mortalità, si tratta di un evento estremamente raro e pertanto questa possibilità non è stata inclusa nel modello.

Analisi dei costi

La valutazione dei costi, secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale, è stata effettuata considerando il costo differenziale tra i due prodotti (pillola e cerotto). In questo modo si sono valorizzate le differenze nel consumo di risorse da parte del SSN in funzione degli eventi occorsi: parto, aborto e gravidanza extrauterina. I costi presentati, riferiti ai tre

Tabella 3. Probabilità relativa ai tre eventi considerati nella popolazione in trattamento contraccettivo inclusa nello studio.

Probabilità (%)	Evento		
	GE	Aborto	Parto
	0.01	0.34	0.65

Tabella 4. Costo degli eventi considerati come media ponderata di diverse voci coinvolte nella variabile dedicata.

End-point	Costo unitario (€)
GE	2.260
Aborto	1.349
Parto	3.024

eventi, oggetto della nostra analisi, sono in Euro (€) e si riferiscono all'anno 2006. Per ottenere un'unica tariffa relativamente ai tre eventi si sono valutati i dati sul numero di casi dei DRG specifici (370, 371, 372, 373, 374, 375, 378, 381, 387, 388, 391, Fonte: Ministero della Salute, 2003) e sono stati ponderati per le rispettive tariffe nazionali di degenza ordinaria entro il valore soglia (Fonte: Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti erogate in regime di ricovero ordinario e diurno ex d.m. 30.06.1997 espresse in euro, Ministero della Salute, 2003). Tali costi sono riportati in tabella 4.

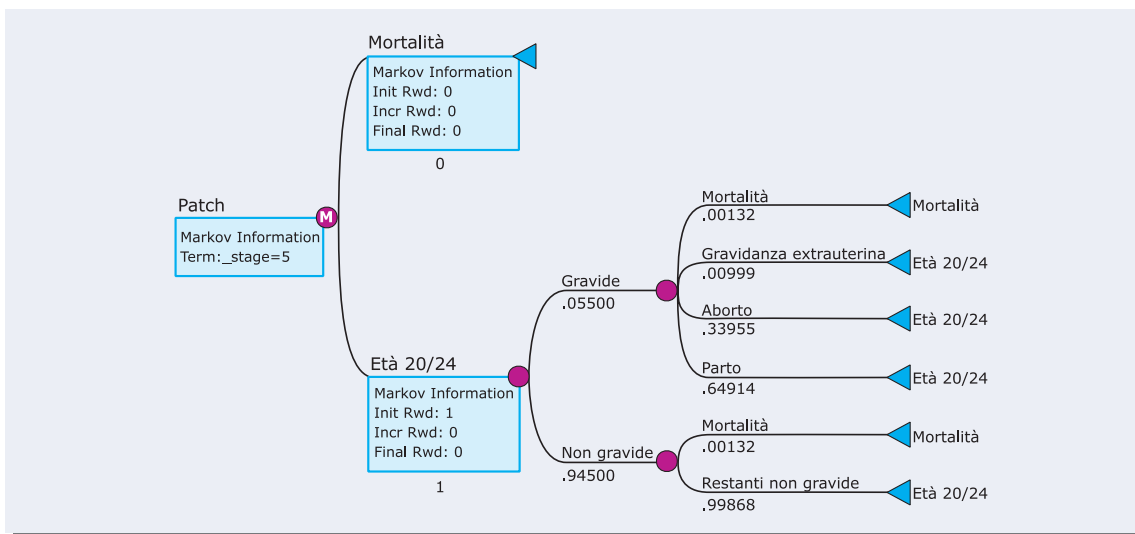
Avendo impostato lo studio per determinare il costo differenziale tra i due diversi metodi contraccettivi, il costo degli stessi (cerotto e *vs* CO) non è stato incluso in quanto non necessario.

Al termine della nostra analisi, ipotizzando l'introduzione del cerotto al posto della pillola si perverrà alla quantificazione di un ammontare economico di risparmio o di rimessa da parte del SSN. A determinare l'eventuale risparmio o rimessa sarà solamente il confronto numerico tra gli eventi che si verificherebbero con il cerotto e quelli con la pillola. Chiaramente ad un minor numero di eventi si associa un risparmio per il SSN, dal momento che ogni evento ha un costo.

Il modello decisionale

Per caratterizzare il programma delineato in sede introduttiva e valutare l'impatto economico della *contraccezione orale versus cerotto* è stato utilizzato un modello decisionale in cui sono stati introdotti gli indicatori demografici e probabilistici calcolati per la popolazione italiana, considerando un orizzonte temporale di 5 anni. La valutazione economica del patch *vs* CO è stata effettuata su donne sessualmente attive ed in età riproduttiva, inserite in un modello di simulazione di Markov. Il modello impiegato simula, per una durata di 5 anni, il

Figura 1. Modello markoviano utilizzato per la popolazione femminile di età 20/24 che utilizza il cerotto.



processo che regola la transizione nei differenti stati (parto, aborto, gravidanze extrauterine) delle donne considerate nello studio (figura 1).

Sulla base della popolazione inclusa nello studio e dei tassi di incidenza degli eventi oggetto di analisi, è stato possibile calcolare gli eventi teoricamente occorsi con entrambi i metodi contraccettivi, in relazione all'efficacia "reale" di ognuno di essi (tabella 5).

La tabella evidenzia un minor numero di eventi (GE, aborto, parto) che risulterebbero associati all'utilizzo del cerotto rispetto al contraccettivo orale, grazie alla sua maggiore compliance e, quindi, alla migliore efficacia contraccettiva che deriva dalle assunzioni teoriche iniziali. Nell'arco dell'orizzonte temporale di 5 anni, assunto come sufficientemente lungo per una valutazione sensibile degli eventi, utilizzando il cerotto si potrebbero teoricamente prevenire 1.025 gravidanze extrauterine, 34.729 aborti (spontanei e IVG) e 66.389 parti.

Risultati e conclusioni

I risultati di questa analisi suggeriscono che il cerotto rappresenta una valida alternativa ai contraccettivi orali sotto il profilo farmacoeconomico. Il vantaggio economico legato all'utilizzo del cerotto nei confronti della via orale sarebbe essenzialmente determinato dal minor numero di gravidanze ed eventi correlati. Questo risultato sarebbe associato al miglior indice di Pearl del cerotto nell'"uso reale", così come teoricamente calcolato, e ciò sarebbe a sua volta dovuto alla più facile modalità d'impiego. La migliore adesione al trattamento, come evidenziano i dati della tabella 1, si manifesterebbe soprattutto nelle prime fasce di età, nelle quali la differenza tra l'indice di Pearl della pillola e quello del cerotto è molto elevato (13,1% - 7,5% = 5.6%). Negli anni successivi il valore differenziale fra i due metodi rimarrebbe significativamente favorevole al cerotto, pur riducendosi progressivamente. Come ipotizzato, il minor numero di eventi

Tabella 5. Numerosità degli eventi considerati e teoricamente calcolati in relazione al metodo contraccettivo utilizzato*.

End-point	Sistema contraccettivo		
	Cerotto	CO	cerotto vs CO
GE	3.255	4.280	-1.025
Aborto	110.695	145.424	-34.729
Parto	211.626	278.015	-66.389

*eventi relativi a 5 anni di studio

Tabella 6. Riduzione (in €) della spesa sanitaria in seguito al minor numero di eventi teoricamente calcolati (gravidanze extrauterine, aborti e parti) conseguente all'utilizzo del cerotto*. La riduzione è stata calcolata per singola fascia di età e per ogni anno di follow-up.

Anno	Età ≤19/24	Età 25/29	Età 30/34	Età 35/39	Età ≥40	Totale
1°	22.725.446	11.878.074	8.178.196	7.318.389	51.779	50.151.884
2°	22.036.184	11.519.032	7.925.384	7.087.064	51.584	48.619.248
3°	21.361.890	11.164.182	7.680.444	6.858.942	50.076	47.115.534
4°	20.711.603	10.822.283	7.443.281	6.638.096	47.383	45.662.646
5°	20.086.360	10.493.062	7.211.908	6.429.649	43.324	44.264.303
Totale**	106.921.483	55.876.633	38.439.213	34.332.140	244.146	235.813.615

*Relativa a 5 anni di studio

teoricamente calcolati (gravidanze extrauterine, aborti, parti) conseguente all'utilizzo del cerotto comporterebbe una riduzione della spesa sanitaria che, sulla base dei costi associati a ciascuno dei tre eventi (tabella 4), genererebbe una riduzione dei costi per il sistema sanitario. In tabella 6 sono riportati i risparmi che potrebbero essere ottenuti, per ciascuna fascia di età, se la coorte da noi studiata operasse uno switch dal contraccettivo orale al cerotto.

I valori monetari sopra calcolati sono stati ottenuti, come espressamente dichiarato nell'introduzione, non tenendo conto dei differenti prezzi di acquisto del cerotto e del CO, ma moltiplicando il numero di eventi teoricamente evitati per il costo attribuito a ciascuno di essi. Essi esprimono quindi il risparmio economico che il SSN maturerebbe non dovendo affrontare aborti ($n^{\circ}=34.729$), parti ($n^{\circ}=66.389$) e gravidanze extrauterine ($n^{\circ}=1.025$), qualora il cerotto divenisse il sistema contraccettivo adottato in sostituzione della pillola. Il valore evidenziato 50.151.884 sta dunque ad indicare che, ipotizzando il solo impiego del cerotto ogni qualvolta prima si utilizzava la CO, il SSN risparmierebbe € 50.151.884 in un anno in vir-

tù del minor numero di parti, aborti e gravidanze extrauterine.

Dai dati sopra calcolati relativi alla riduzione della spesa sanitaria e considerando la popolazione coinvolta nello studio è possibile calcolare infine il prezzo differenziale del cerotto rispetto al CO, ossia quale è il valore soglia in base al quale un'eventuale maggiorazione di prezzo del patch rispetto al CO risulterebbe economicamente equivalente in termini di spesa sanitaria in seguito al minor numero di eventi che si verificherebbe.

Nel determinare l'ammontare economico del costo differenziale fra le due pratiche contraccettive intervengono tutti gli eventi considerati, seppur con "pesi" diversi: il parto, come è chiaramente illustrato in tabella 7, fornisce l'apporto più rilevante. Considerando infatti il primo anno di studio, si potrebbe avere rispettivamente un risparmio di 23,47 euro/donna per il solo evento parto, seguito dall'aborto (€ 5,47/donna) ed infine la gravidanza extrauterina (€ 0,27/donna). Il valore di € 2,43 nella riga relativa al primo anno e nella colonna "costo differenziale" indica il risparmio per il SSN per ciascuna confezione di cerotto utilizzata

Tabella 7. Costo differenziale (€) del cerotto rispetto alla contraccezione orale per ciascun evento considerato.

Anno	GE	Aborto	Parto	Totale annuo	Costo differenziale/confezione a favore del cerotto (€)
1°	0.27	5.47	23.47	29.21	2.43
2°	0.27	5.32	22.79	28.37	2.36
3°	0.26	5.17	22.13	27.55	2.30
4°	0.25	5.02	21.49	26.75	2.23
5°	0.24	4.87	20.87	25.99	2.17

al posto di una confezione di CO nel primo anno di studio. Tale valore, in pratica, ci dice che la maggior compliance alla via transdermica giustificerebbe una maggiorazione di prezzo di € 2,43/confezione di cerotto rispetto ad un CO di ultima generazione (quindi con razionali farmacologici simili).

Un dato recentemente emerso da un'ampia valutazione sull'impiego del cerotto ha documentato che la stragrande maggioranza delle donne che ne fa uso assumeva in precedenza contraccettivi orali¹³. In altre parole, dopo ave-

re sperimentato entrambi i sistemi contraccettivi, le utilizzatrici sembrano prediligere il cerotto per la sua superiore facilità d'impiego. Occorrerebbe quindi diffondere maggiormente l'impiego di questo contraccettivo come prima scelta fra le donne in generale e soprattutto tra le giovani donne, fra le quali il tasso di utilizzo non corretto, e quindi il rischio di gravidanza, è più elevato. In questa fascia di età (<20-30 anni), il risparmio di risorse sanitarie associato all'uso del cerotto risulterebbe, infatti, assolutamente ingente. **TiM**

Bibliografia

1. **Trussel J.** Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2004; 70:89-96.
2. **Davis AR, Teal SB.** Controversies in adolescent hormonal contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30:391-406.
3. **Rimsza ME.** Counseling the adolescent about contraception. *Pediatr Rev* 2003; 24:162-170.
4. **Urdl W, Apter D, Alperstein A, et al.** Contraceptive efficacy, compliance and beyond: factors related to satisfaction with once-weekly transdermal compared with oral contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121:202-210.
5. **Pons JE.** Hormonal contraception compliance in teenagers. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3(Suppl 1):164-166.
6. **Hedon B, Helmerhorst FM, Croje HS.** Comparison of efficacy, cycle control, compliance, and safety in users of a contraceptive patch *vs* an oral contraceptive. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70(Suppl 1):78.
7. **Audet MC, Moreau M, Koltun WD, et al.** Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch *vs* an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2347-2354.
8. **Archer DF, Bigrigg A, Smallwood GH, et al.** Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch among North American women. *Fertil Steril* 2002; 77 (Suppl 2):S27-S31.
9. **Jones EF, Forrest JD.** Contraceptive failure in the United States: revised estimates from the 1982 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect* 1989; 21:103-109.
10. **Sonnenberg FA, Burkman RT, Hagerly CG, et al.** Costs and net health effects of contraceptive methods. *Contraception* 2004; 69:447-459.
11. **Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M.** Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(4 Suppl):S5-S22.
12. **Sonnenberg FA, Burkman RT, Speroff L, et al.** Cost-effectiveness and contraceptive effectiveness of the transdermal contraceptive patch. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1-9.
13. **Dominguez L, Woodward J.** The patch - a method that is going to stick around: the transdermal contraceptive system - one year in review. *Womens Health Care* 2003; 2:8-16.

