

## **Coste-efectividad de la hormona folículo-estimulante recombinante y urinaria en las técnicas de reproducción asistida en el sector sanitario privado español**

### *Cost-effectiveness of recombinant and urinary follicle-stimulating hormone in assisted reproduction techniques in the private health sector in Spain*

Pedro N. Barri<sup>1</sup>, Juan Balasch<sup>2</sup>, Alberto Romeu<sup>3</sup>, José A. Ruiz Balda<sup>4</sup>, Salim Daya<sup>5</sup>, Jean P. Auray<sup>6</sup>, G. Duru<sup>6</sup>, Ariel Beresniak<sup>7</sup> y José A. Peinado<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Dept. de Obstetricia i Ginecologia, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Institut Clinic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia. Hospital Clinic. Institut d'Investigacions biomèdiques August Pi i Sunyer. Universidad de Barcelona. Barcelona, España.

<sup>3</sup>Dept. de Ginecología (Reproducción Humana), Hospital Universitario La Fe, Valencia. Valencia, España.

<sup>4</sup>Dept. de Obstetricia y Ginecología. Unidad de Reproducción, Hospital 12 de Octubre. Madrid, España.

<sup>5</sup>McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá.

<sup>6</sup>Centro Nacional de Investigación Científica (CNRS), Villeurbanne, Francia.

<sup>7</sup>Dept. de Farmacoeconomía, Serono International S.A., Ginebra, Suiza.

<sup>8</sup>Dept. Médico Serono España, S.A. Madrid, España.

### **Resumen**

*El objeto de este estudio fue evaluar la relación coste-efectividad de la hormona folículo-estimulante humana recombinante (FSH-r) y de la FSH de origen urinario (FSH-u) en las técnicas de reproducción asistida (TRA) practicadas en centros privados de reproducción asistida españoles. Se utilizó el modelo de Markov para comparar los costes y resultados de tres ciclos completos de tratamiento en los que se administró FSH recombinante o urinaria para la estimulación ovárica controlada. Las estimaciones de los costes y de los resultados de cada etapa se obtuvieron a partir de datos publicados y de médicos especialistas españoles que validaron el modelo. Para aleatorizar la distribución de los resultados en cada estadio del tratamiento se empleó el método de Monte Carlo. El análisis se realizó introduciendo en una simulación por ordenador una población virtual de 100.000 pacientes en cada una de las 5.000 simulaciones de Monte Carlo realizadas. La cifra total de embarazos viables obtenidos ( $\pm$  desviación estándar) fue de  $42.811 \pm 3.218$  con la FSH-r y de  $39.306 \pm 3.251$  con la FSH-u ( $p < 0,0001$ ). Se obtuvo un coste por embarazo de  $19.739 \pm 1.857$  E. y  $20.467 \pm 2.073$  E., respectivamente ( $p < 0,0001$ ), y la cifra media de ciclos practicados necesarios para obtener un embarazo fue de*

---

Recibido: 31-5-02

Aceptado: 10-6-02

**Correspondencia:** Dr. P.N. Barri

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Servicio de Medicina Reproductiva. Institut Universitari Dexeus

Paseo Bonanova, 67

08017 Barcelona, España.

E-mail: pbarri@iudexeus.uab.es

4,69 y 5,21, respectivamente. Se concluye que la relación coste-efectividad de la FSH recombinante es más favorable que el de la FSH urinaria en centros privados de reproducción asistida españoles.

**Palabras clave:** Coste-efectividad, modelo de Markov, FSH recombinante, España, FSH urinaria.

### Summary

*The aim of this study was to evaluate the relative cost-effectiveness of recombinant and urinary follicle-stimulating hormone (FSH) in assisted reproduction techniques in Spanish private ART clinics. Markov modelling was used to compare costs and outcomes of three complete treatment cycles using recombinant or urinary FSH for controlled ovarian stimulation. Cost and effectiveness estimates were obtained from the literature and from Spanish clinicians. A Monte Carlo technique was used to randomise the distribution of outcomes at each stage. The analysis was performed by passing a virtual population of 100 000 patients through the computer simulation in each of 5000 Monte Carlo simulations. The total number of ongoing pregnancies ( $\pm$ SD) generated was 42,811  $\pm$  3,218 with r-hFSH and 39,306  $\pm$  3,251 with u-hFSH ( $p < 0.0001$ ). The cost per pregnancy achieved was E. 19,739  $\pm$  1,857 and E. 20,467  $\pm$  2,073 respectively ( $p < 0.0001$ ), and the mean number of cycles per pregnancy was 4.69 and 5.21, respectively. It is concluded that recombinant FSH is more cost-effective than urinary FSH for Spanish private ART clinics.*

**Key words:** Cost-effectiveness; Markov modelling; Recombinant FSH; Spain; Urinary FSH

## INTRODUCCIÓN

Se estima que en España se realizan unos 30.000 ciclos anuales de técnicas de reproducción asistida (TRA). De ellos, aproximadamente un 75% se llevan a cabo en hospitales y clínicas privadas. En los centros privados, los pacientes pagan el coste total de los procedimientos médicos y de la medicación, salvo en la Comunidad Autónoma de Cataluña, en la que se reembolsan los costes de la medicación prescrita por centros homologados. El Parlamento español ha aprobado recientemente una proposición no de ley, en relación al fomento de la natalidad, a través de una cobertura mayor del diagnóstico y tratamiento de la esterilidad. Los detalles acerca de la cobertura de esta proposición (p. ej., el número de ciclos por pareja) se definirán de forma centralizada en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) español. No obstante, esta proposición deberá aplicarse localmente en cada una de las 17 comunidades autónomas que integran el SNS. Ante esta situación, es importante garantizar que los centros privados de TRA emplean los fármacos y procedimientos más rentables de los que se dispone, con el fin de reducir costes.

El empleo de hormona folículo-estimulante humana recombinante (FSH-r) en la estimulación ovárica controlada (EOC) está muy extendido en las TRA. La FSH-r presenta numerosas ventajas sobre productos previos de origen urinario (FSH urinaria, FSH-u), en-

tre ellas una mayor pureza, especificidad de acción y uniformidad entre distintos lotes (1). En un metaanálisis se observa que, cuando se administra FSH-r, las tasas de embarazo por ciclo iniciado son mayores que cuando se emplea FSH-u (2). Sin embargo, el coste unitario de la FSH-r es superior al de la FSH-u. Esto plantea la cuestión de si la mayor eficacia de la FSH-r podría suponer un ahorro económico que compensara su mayor coste de adquisición. En otras palabras, si el coste-efectividad de la FSH-r es más favorable que el de la FSH-u en los programas de TRA, desde la perspectiva del financiador, en este caso los pacientes.

Estudios preliminares en los que se realizó una aproximación con el modelo de Markov (3) sugieren que el coste-efectividad de la FSH-r resultaría ser más favorable que el de la FSH-u en los sistemas sanitarios de Grecia (4) e Italia (5). En estas aproximaciones al modelo de Markov, se asignó a las pacientes un "estado de salud" determinado que reflejaba su situación en el ciclo de tratamiento. Entre los estados de salud que podrían incluirse en el programa de TRA se encuentran la estimulación ovárica, la obtención de ovocitos, la transferencia embrionaria, etc. Las pacientes avanzaban en el modelo al pasar por distintos estados de salud, en los que la probabilidad de progresar de uno a otro (p. ej., de la estimulación ovárica a la obtención satisfactoria de ovocitos) se estimó a partir de los datos clínicos. Posteriormente se desarrolló un modelo de Markov más pormenorizado,

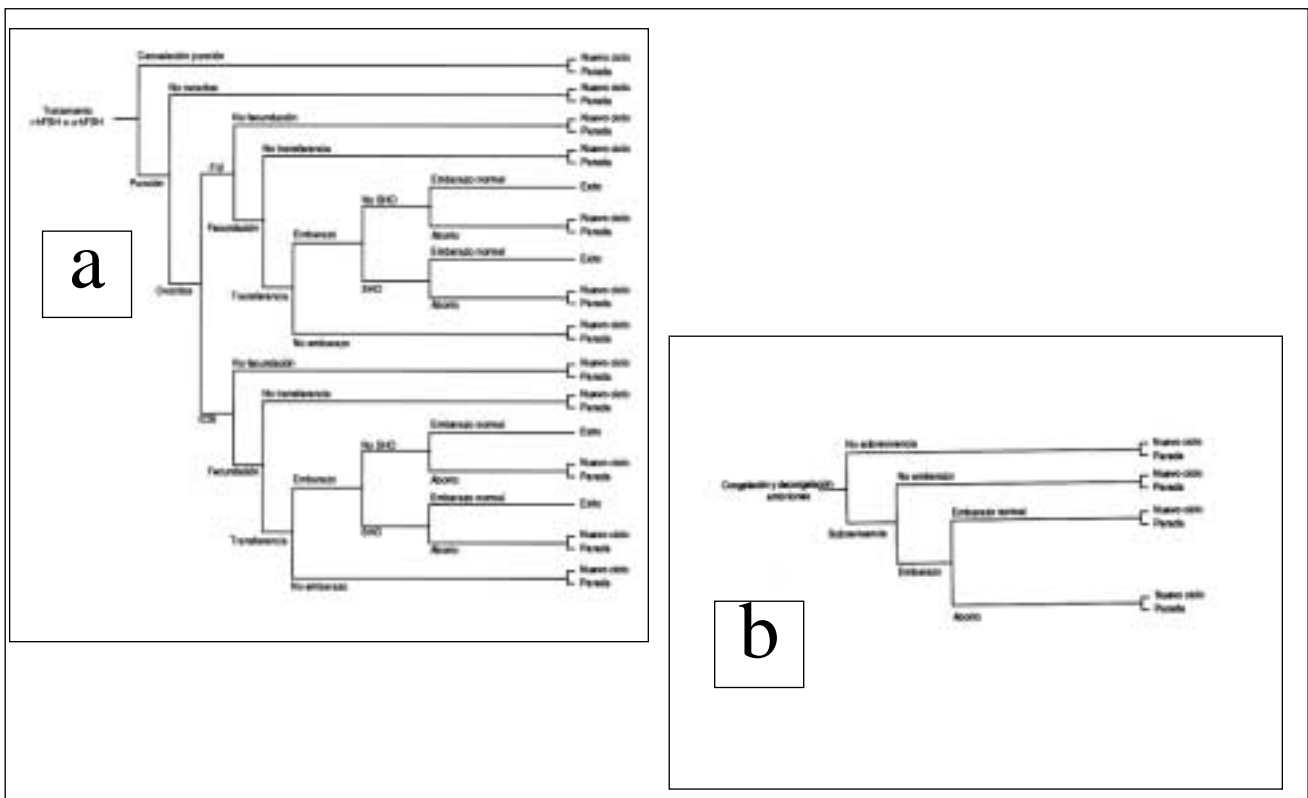
que se aplicó al Sistema Nacional de Salud (NHS) británico (6) y al sistema estadounidense basado en compañías aseguradoras (7). En este artículo presentamos los resultados de la aplicación de este mismo modelo a las características del sistema de salud privado español.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El modelo de Markov empleado en este estudio se desarrolló específicamente para el análisis coste-efectividad de los programas de TRA. Implica la utilización de una simulación adaptada por ordenador que se diseñó tras comprobar que los programas informáticos disponibles no eran adecuados para el nivel de complejidad que conllevan los programas de TRA. El desarrollo del modelo ya se ha descrito previamente (6). En resumen, el modelo, tal como se aplicó al sistema de salud privado español, compara los costes y resultados clínicos de tres ciclos de tratamiento completos en los que se administró FSH-r (Gonal-F®,

Serono) o FSH urinaria (Neo-Fertinorm®, Serono) para la estimulación ovárica controlada. El primer ciclo implica la transferencia de embriones recién obtenidos, y los ciclos posteriores (en caso de ser necesarios) la transferencia de embriones recién obtenidos o congelados. En la Figura 1 se muestra una representación simplificada del modelo, en la que se ilustran todas las combinaciones de ciclos de tratamiento posibles, con embriones recién obtenidos y congelados, y sus posibles resultados (éxito o fracaso del ciclo). Cada transferencia de embriones recién obtenidos implica 61 estados de salud distintos, por 13 de la transferencia de embriones congelados. En los tres ciclos de análisis completos se tienen en cuenta un total de 283 estados de salud distintos.

La probabilidad de pasar de un estado de salud a otro en un mismo ciclo (p. ej., de la obtención de ovocitos a la transferencia embrionaria) se estimó a partir de datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, datos del registro regional catalán de FIV (8) y de la opinión de expertos. Los límites de confianza del cálculo de probabilidad se obtuvieron de



**Figura 1**

Estructura general del modelo de Markov en las TRA, que ilustra las distintas opciones para una paciente sometida a un ciclo de tratamiento de RA tras estimulación con FSH-r o FSH-u (a) y las de un ciclo de transferencia de embriones congelados (b).

un grupo de expertos clínicos en TRA españoles. Se les pidió que estimaran el rango (R) que incluiría al 95% de los pacientes para cada valor de probabilidad. Para un intervalo de confianza del 95%,  $R = 2$  (desviación estándar = 1,96). Así, la desviación estándar (DE) se calculó con la fórmula  $DE = R / (2 \times 1,96)$ .

**Tabla 1**

*Probabilidades de transición estimadas con sus correspondientes desviaciones estándar*

| Descripción  | Probabilidad (media; DE)                         |
|--|--|
| Cancelación de la punción  | FSH-r — 0,044; 0,01276<br>FSH-u — 0,064; 0,01276 |
| Ningún ovocito obtenido  | FSH-r — 0,022; 0,00765<br>FSH-u — 0,026; 0,00765 |
| Distribución FIV/ICSI <sup>a</sup>                                 | 0,550; 0,05102                                   |
| Ausencia de fecundación (FIV)                                      | FSH-r — 0,092; 0,01276<br>FSH-u — 0,082; 0,01276 |
| Ausencia de fecundación (ICSI)                                     | FSH-r — 0,092; 0,00510<br>FSH-u — 0,082; 0,00510 |
| Ausencia de transferencia embrionaria (FIV)                        | 0,040; 0,00510                                   |
| Ausencia de transferencia embrionaria (ICSI)                       | 0,030; 0,00510                                   |
| Ausencia de embarazo (FIV)   | FSH-r — 0,650; 0,05612<br>FSH-u — 0,680; 0,05612 |
| Ausencia de embarazo (ICSI)  | FSH-r — 0,640; 0,02041<br>FSH-u — 0,660; 0,02041 |
| Ausencia de SHO <sup>b</sup> (FIV)                                 | 0,990; 0,00510                                   |
| Ausencia de SHO (ICSI)   | 0,985; 0,00765                                   |
| Embarazo anormal con SHO (FIV)                                     | 0,200; 0,02551                                   |
| Embarazo anormal sin SHO (ICSI)                                    | 0,200; 0,02551                                   |
| Embarazo anormal con SHO (ICSI)                                    | 0,200; 0,02551                                   |
| Ningún embrión vivo para la transferencia de embriones congelados  | 0,400; 0,05102                                   |
| Ausencia de embarazo tras la transferencia de embriones congelados | 0,825; 0,06378                                   |
| Embarazo anormal tras la transferencia de embriones congelados     | 0,260; 0,03061                                   |

<sup>a</sup>ICSI: inyección intracitoplásmica de espermatozoides; <sup>b</sup>SHO: síndrome de hiperestimulación ovárica.

En la Tabla 1 se presentan las probabilidades de transición estimadas con sus correspondientes DE.

Se empleó el método de Monte-Carlo (9) para aleatorizar la distribución de resultados en cada estadio del ciclo, con el fin de determinar la DE de los resultados finales (número de embarazos viables, coste por embarazo y número de ciclos necesarios para lograr el embarazo). Un embarazo viable se definió como todo embarazo de 12 semanas confirmado mediante ecografía.

Los datos económicos se obtuvieron de una muestra representativa de centros de RA del entorno de salud privado español. En la Tabla 2 se presentan los costes incluidos en el modelo.

El análisis de coste-efectividad se realizó introduciendo una población virtual de 100.000 pacientes (la "cohorte de Markov") en la simulación por ordenador del programa TRA en cada una de las 5.000 simulaciones de Monte-Carlo. Este número de pacientes y repeticiones asegura la validez estadística de los resultados de la simulación por ordenador, y permite obtener unos límites de confianza de los resultados.

## RESULTADOS

El número total de embarazos viables ( $\pm$  DE) obtenido al realizar las 5.000 simulaciones de Monte Carlo en la cohorte Markov de 100.000 pacientes fue de  $42.811 \pm 3.218$  con la FSH-r, y de  $39.306 \pm 3.251$  con la FSH-u ( $p < 0,0001$ ). El coste por embarazo obtenido fue de  $19.739 \pm 1.857$  E. y de  $20.467 \pm 2.073$  E., respectivamente. Se registró una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos favorable a la FSH-r ( $p < 0,0001$ ). El coste total por tratamiento se redujo en un 3,56% al sustituir la FSH-u por la FSH-r.

El modelo permite calcular el número de ciclos de tratamiento necesarios para obtener un resultado positivo (es decir, un embarazo viable). Teniendo en cuenta los ciclos suspendidos antes de la extracción de los ovocitos y analizando de forma conjunta los ciclos con embriones recién obtenidos y congelados, la cifra media de ciclos por embarazo fue de 4,69 con la FSH-r y de 5,21 con la FSH-u.

## DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que la administración de FSH-r en vez de FSH-u para la estimulación ovárica controlada en las TRA se asocia a una mejora del coste-efectividad en los centros de TRA privados. La administración de FSH-r se asocia a una mayor pro-

**Tabla 2**  
*Estimación de costes de los procedimientos de TRA incluidos en el modelo*

| <b>Procedimiento</b>  | <b>Coste E.</b>          |
|---|--------------------------|
| <i>Ciclo fresco</i>   |                          |
| <b>Estimulación ovárica</b>   |                          |
| * FSH-r (Gonal-F® 75 IU coste unitario)                                     | 30,63 E.                 |
| * FSH-u (Neo-Fertinorm® HP 75 IU coste unitario)                            | 18,08 E.                 |
| * Otras hormonas (GnRH <sub>a</sub> , hCG)                                  | 167,41–282,71 E.         |
| * Ecografía (3-4)   | 144,24–192,32 E.         |
| * Consultas (3-4)   | 270,45–408,69 E.         |
| <b>Extracción de ovocitos</b>   |                          |
| * Honorarios profesionales  | 373,23 E.                |
| * Anestesia   | 288,48 E.                |
| * Quirófano y otros costes hospitalarios                                    | 546,92 E.                |
| <b>Laboratorio</b>  |                          |
| * Fertilización (FIV)   | 1.431,61 E.              |
| * Fertilización (ICSI)  | 1.988,15 E.              |
| * Fase lútea (progesterona/HCG)   | 14,18 E.                 |
| * SHO   | 1.669,52 E. <sup>a</sup> |
| <b>Confirmación del embarazo</b>  |                          |
| * HCG   | 24,04 E.                 |
| * Ecografía   | 144,24 E.                |
| * Monitorización hormonal   | 209,15 E.                |
| <b>Ciclo congelado</b>  |                          |
| * Crioconservación  | 420,71 E.                |
| * Preparación del ciclo   | 132,52 E.                |
| * Descongelación de embriones   | 174,89 E.                |
| * Fase luteínica  | 14,18 E.                 |
| * Transferencia de embriones congelados (quirófano y tarifas profesionales) | 424,91 E.                |
| * Confirmación del embarazo (HCG y ecografías)                              | 168,28 E.                |

<sup>a</sup>Costes en los hospitales públicos, ya que las pacientes con SHO pueden ser remitidas a ellos.

bilidad de obtener un embarazo en cualquier ciclo de tratamiento, y el ahorro resultante compensa el mayor coste de adquisición de la FSH-r respecto a la FSH-u.

El modelo de Markov empleado en este estudio se desarrolló expresamente para comparar el coste-efectividad de la pauta terapéutica en los programas de TRA. Utiliza un programa informático especialmente diseñado y tiene en cuenta gran cantidad de “estados de salud” posibles. Por lo tanto, este modelo permite representar la compleja variedad de situaciones que pueden darse en los programas de TRA reales. El modelo ya se ha aplicado anteriormente en el Sistema Nacional de Salud Británico (6) y en el sistema estadounidense basado en compañías aseguradoras (7)

con resultados muy similares. Al haber adaptado los datos incluidos a la situación española, hemos utilizado la mejor información disponible, incluyendo resultados de ensayos clínicos y metaanálisis publicados, y las recomendaciones de un grupo de clínicos españoles expertos en TRA.

El modelo se basa en datos clínicos que diferencian la FSH-r de la FSH-u. En ensayos clínicos se ha demostrado repetidamente que la estimulación con FSH-r permite disponer de un mayor número de ovocitos maduros en la extracción con respecto a la FSH-u (10-16). El incremento en la cantidad de ovocitos obtenidos genera un mayor número de embriones y, de este modo, aumenta la posibilidad de utilizar embriones congelados en ciclos posteriores, si fuera ne-

cesario. Esto reduce los costes, porque los ciclos con embriones congelados son más baratos que los ciclos con embriones recién obtenidos. Con la FSH-r la dosis total administrada tiende a reducirse respecto a la FSH-u, lo que refleja una disminución de la dosis diaria y/o un periodo de tratamiento más corto (12,15,17-18). Por otra parte, la mayor eficacia de la FSH-r respecto a la FSH-u ha quedado confirmada en un metaanálisis (2), en el que se demuestra que, en todos los ensayos relevantes, la tasa de embarazos por ciclo iniciado con FSH-r (Folotropin- $\alpha$ , Gonal-F®) es superior a la registrada con la FSH-u. Por lo tanto, los datos disponibles confirman la hipótesis principal del modelo. La mayor eficacia de la FSH-r compensa su mayor coste de adquisición cuando se compara con la FSH-u.

Una limitación del modelo es que éste sólo tiene en cuenta los costes directos de la medicación, los procedimientos médicos y las pruebas de laboratorio. No incluye otros costes para la paciente y la sociedad, como son el tiempo de ausencia del trabajo y los gastos de viajes. Cabría esperar que la administración de FSH-r redujera estos costes porque, al ser más eficaz, se necesitan menos ciclos para lograr un embarazo, y por lo tanto, menos viajes y menos tiempo de ausencia del trabajo. Sin embargo, esta conclusión debe considerarse provisional hasta que se realice un estudio que incluya expresamente estos costes.

Los resultados de este estudio sólo son aplicables a la FSH-r y FSH-u en el contexto de un ciclo de TRA completo. Para realizar una estimación fiable del coste-efectividad de otros fármacos sería necesario recalcular las probabilidades de transición en el modelo de Markov, con el fin de valorar cualquier diferencia conocida en la eficacia. Por otra parte, estos resultados son específicos de la práctica clínica y del sistema de costes de los centros privados españoles. La aplicación del modelo a sistemas sanitarios de otros países debería tener en cuenta las aportaciones de los clínicos expertos en TRA de esos países, tal y como se ha hecho en los sistemas del Reino Unido (6) y EE.UU. (7) y en este mismo análisis.

En España, existen pocos estudios farmacoeconómicos previos sobre TRA. Algunos de ellos, más que evaluar intervenciones específicas, han tenido en cuenta los costes globales del programa (es decir, los costes por embarazo o por nacido vivo) (19, 20). Peinado y Peiró (21) evaluaron cuatro pautas distintas de estimulación ovárica controlada y concluyeron que el coste-efectividad de la FSH-u altamente purificada era más favorable que la de la gonadotropina menopáusica humana. Este estudio aporta datos que indican que la

pauta terapéutica más barata no es necesariamente la que presenta un coste-efectividad más favorable.

Larizgoitia y cols. (22) llevaron a cabo una comparación directa del coste-efectividad de la FSH-u y FSH-r. Estos autores realizaron un metaanálisis con estudios publicados en los que se comparaba la administración de FSH-u y FSH-r, y concluyeron que la preparación urinaria era la que presentaba un coste-efectividad más favorable. Se estimó un coste por embarazo de 5.048 E. con la FSH-r y de 3.606 E. con la FSH-u. No obstante, este estudio se centró únicamente en los costes farmacológicos y no tuvo en cuenta el ahorro que puede obtenerse en otras áreas por la mayor eficacia de la FSH-r. Esta omisión cuestiona los resultados de este estudio. Balasch y Barri (23) realizaron un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta el coste global de un ciclo de TRA. Concluyeron que, cuando se incluyen todos los costes relacionados, el coste-efectividad de la FSH-r resulta más favorable que la de la FSH-u, y señalaron que esto empezaba a observarse cuando el coste del ciclo de TRA se situaba entre 600 y 900 E., un coste muy inferior al coste real por ciclo en los centros privados, que se sitúa en torno a 3.000 E., más los costes de la medicación. En este estudio, hemos ampliado el trabajo de Balasch y Barri calculando estimaciones de costes más pormenorizadas y analizando su hipótesis de trabajo mediante la simulación por ordenador (modelo de Markov). Estos detalles avalan en gran medida las conclusiones básicas que obtuvieron Balasch y Barri.

Nuestros resultados tienen claras implicaciones para clínicos y gerentes de centros privados españoles. El modelo de Markov indica que el coste-efectividad de la FSH-r es más favorable que la de la FSH-u, ya que se dispone de datos sólidos procedentes de ensayos clínicos que indican que el producto recombinante presenta una mayor eficacia clínica. Por ello, aquellos clínicos que todavía estén empleando FSH-u en sus programas de TRA deberían valorar el cambio a la FSH-r, que resulta más eficaz. En los casos en los que la medicación es elegida por la propia paciente, la combinación de la eficacia clínica y del coste-efectividad debería hacer que los clínicos recomendaran con confianza el tratamiento con FSH-r a sus pacientes. Los gerentes deben ser conscientes de que es probable que la sustitución de la FSH-u por FSH-r contribuya a mejorar tanto la tasa de eficacia clínica como su coste global, a pesar de que el coste de adquisición de la FSH-r sea superior al de la FSH-u.

Los resultados que aquí se presentan se refieren específicamente al sector privado en España. Se esperan con interés otros estudios de coste-efectividad con FSH-r frente a FSH-u en distintos sistemas sanitarios.

## CONCLUSIONES

La simulación mediante ordenador, utilizando un procedimiento robusto como el modelo de Markov, indica que, en clínicas privadas españolas, el coste-efectividad de la FSH-r es más favorable que el de la FSH-u. Esto se debe a la mayor eficacia de la FSH-r, que implica un promedio menor de ciclos necesarios para lograr un embarazo, así como un menor consumo global de fármacos. Clínicos y gerentes deberían promover el empleo del producto recombinante, más eficaz, a pesar de su mayor coste de adquisición.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración de Patricia Apellaniz, Pascale Brasseur y Silvia España en la organización y coordinación de las reuniones necesarias para el desarrollo del presente trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Loumaye E, Campbell R, Salat-Baroux J.:** Human follicle-stimulating hormone produced by recombinant DNA technology: a review for clinicians. *Hum Reprod Update* 1995; 1: 188-199.
2. **Daya S, Gunby J.:** Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999; 14: 2207-2215.
3. **Briggs A, Sculpher M.:** An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 397-409.
4. **Van Loon J, Liaropoulos L, Mousiama T.:** Economic evaluation of a recombinant follicle-stimulating hormone (Follitropin Beta, Puregon®) in infertile women undergoing in vitro fertilisation in Greece. *Clin Pharmacoeconomics* 2000; 19: 201-211.
5. **Mantovani L, Belisari A, Szucs T.:** Pharmacoeconomic aspects of in-vitro fertilisation in Italy. *Hum Reprod* 1999; 14: 953-958.
6. **Daya S, Ledger W, Auray JP, Duru G, Silverberg K, Wikland M, Bouzayen R, Howles C, Beresniak A.:** Cost-effectiveness modelling of recombinant- versus urinary-FSH in assisted reproduction techniques in the UK. *Hum Reprod* 2001; 16: 2563-2569.
7. **Silverberg K, Daya S, Auray JP, Duru G, Ledger W, Wikland M, Bouzayen R, O'Brien M, Falk B, Beresniak A.:** Analysis of the cost-effectiveness of recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programs in the United States. *Fertil Steril* 2002; 77: 107-113.
8. **FIVCAT 1997.:** Registre de reproducció humana assistida a Catalunya. Barcelona; Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social; 1999.
9. **Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ.:** Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. A practical approach. *Med Decis Making* 1985; 5: 157-177.
10. **Recombinant Human FSH Study Group.:** Clinical assessment of recombinant human follicle-stimulating hormone in stimulating ovarian follicular development before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995; 63: 77-86.
11. **Fisch B, Avrech O, Pinkas H, Neri A, Rufas O, Ovadia J, Loumaye E.:** Superovulation before FIV by recombinant versus urinary human FSH (combined with a long GnRH analog protocol): a comparative study. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 26-31.
12. **Bergh C, Howles C, Borg K, Hamberger L, Josefsson B, Nilsson L, Wikland M.:** Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH, Gonal-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 1997; 12: 2133-2139.
13. **Out H, Mannaerts B, Driessen S, Bennink HJ.:** A prospective, randomized assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle-stimulating hormone (Puregon® versus Metrodin®) in in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 2534-2540.
14. **Frydman R, Howles C, Truong F.:** A double-blind, randomized study to compare recombinant follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F®) with highly purified urinary FSH (Metrodin HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *The French Multicentre Trialists. Hum Reprod* 2000; 15: 520-525.
15. **Lenton E, Soltan A, Hewitt J.:** Induction of superovulation in women undergoing assisted reproductive techniques: recombinant human follicle stimulating hormone (follitropin alfa) versus highly purified urinary FSH (urofollitropin HP) *Hum Reprod* 2000; 15: 1021-7.
16. **Balasz J, Fábregues F, Creus M, Peñarrubia J, Vidal E, Carmona F, Puerto B, Vanrell JA.:** Follicular development and hormonal levels following highly purified or recombinant follicle-stimulating hormone administration in ovulatory women undergoing ovarian stimulation after pituitary suppression for in vitro fertilization: implications for implantation potential. *J. Assist Reprod Genet* 2000; 17: 20-27.
17. **Khalaf Y, Taylor A, Pettigrew R, Bradley E, Elkington N, Braude P.:** The relative clinical efficacy

of recombinant follicle stimulating hormone and the highly purified urinary preparation (abstract). 14th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Gotemburgo, Suecia, 21-24 June 1998.

18. **Franco J, Baruffi R, Coehlo J, Mauri AL, Petersen C, Contart P, Ursolino G.:** A prospective and randomized study of ovarian stimulation for IIE with recombinant FSH versus highly purified FSH (abstract). 11th World Congress on In Vitro Fertilization and Human Reproduction Genetics. Sydney, NSW, Australia, 9-14 May 1999.
19. **Expósito A, Castilla, JA, Suárez I, Mendoza N, Castaño JL, Fontes J, Martínez L.:** Aproximación a un análisis de costes por proceso y coste-efectividad en la unidad de reproducción del H.U. "Virgen de las Nieves" de Granada. Revista Iberoamericana de Fertilidad 2000; 17: 267-276.
20. **Matorras R, Valladolid A, Rodríguez Escudero, FJ.:** El coste de las técnicas de reproducción asistida en el sistema público de salud. Experiencia en el Hospital de Cruces. Revista Iberoamericana de Fertilidad 2001; 18: 149-153.
21. **Peinado JA, Peiró S.:** Análisis de coste-efectividad de la reproducción asistida. Revista de Administración Sanitaria 1997; 1: 659-78.
22. **Larizgoitia I, Estrada MD, García-Altés A.:** FSH-recombinante como adyuvante en la reproducción asistida. Datos sobre eficacia y eficiencia de la FSH recombinante en relación con la FSH de origen urinario. Barcelona; Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; Febrero 2000.
23. **Balasz J, Barri PN.:** Reflections on the cost-effectiveness of recombinant FSH in assisted reproduction. The clinician's perspective. J. Assist Reprod Genet 2001; 18: 45-55.