

Visión clínica del valor sanitario, económico y social de los medicamentos

BELÉN RUIZ ANTORÁN, ARANTXA SANCHO, LOURDES CABRERA E ISABEL SALCEDO*

RESUMEN

Dos tendencias en cierto modo contradictorias se observan en el ámbito de la regulación de los medicamentos en España. Mientras, por una parte, los discursos de los reguladores y las autoridades sanitarias apelan a la importancia del uso racional de los medicamentos, por otra parte, aumenta a ojos vista lo que se ha dado en llamar el "arsenal terapéutico" con el que cuentan los profesionales sanitarios, al tiempo que estos últimos pierden el control sobre la utilización de los medicamentos. En este artículo se exponen algunas de las claves para entender esta compleja situación.

Ciencia sin seso, locura doble...
Baltasar Gracián (1601-1658)

1. MEDICAMENTOS ESENCIALES Y USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS

En 1977 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció la Primera Lista Modelo de Medicamentos Esenciales. Los medicamentos esenciales son aquellos que sirven para satisfacer las necesidades de atención de la salud de la mayoría de la población; por consiguiente, deben hallarse disponibles en todo momento en las cantidades adecuadas, en las formas farmacéuticas que

* Belén Ruiz Antorán, Arantxa Sancho y Lourdes Cabrera son farmacólogas clínicas del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid); Isabel Salcedo es coordinadora de la Unidad de investigación del mismo Servicio (bruiz.hpth@salud.madrid.org).

se requieran y a un precio asequible para las personas y la comunidad¹.

No obstante, la situación en nuestro entorno dista mucho de este escueto escenario, ya que actualmente disponemos de un amplio arsenal de medicamentos con el que poner en práctica el "arte de la terapéutica", en contraposición a lo que desafortunadamente sucede en otras regiones del mundo. Baste recordar aquí que alrededor de un tercio de la población mundial carece de acceso a medicamentos esenciales.

Actualmente existen en España alrededor de 16.205 formatos comerciales de medicamentos, un 26,5 por cien más que en 1997. Solo durante 2007 se registraron en nuestro país 573 medicamentos, con un total de 1.399 presentaciones comerciales o formatos. El dato consolida la tendencia, iniciada en 1998, hacia un notable incremento de medicamentos y un fuerte aumento de presentaciones en las que éstos se comercializan.

España dispone de un sistema sanitario equitativo y cohesionado, con una cobertura universal y una financiación pública en su gran mayoría, lo que ha permitido que se haya alcanzado un elevado nivel de salud en la población. A este hecho ha contribuido, sin duda de manera importante, la síntesis, el desarrollo y la comercialización de nuevos medicamentos, al incrementar la expectativa de vida de la población con importantes mejoras en su calidad de vida. Parece evidente que todo el mundo debe de tener acceso, prácticamente inmediato, a los últimos

¹ Así los definió el Comité de Expertos en Medicamentos Esenciales de la OMS en noviembre de 1999. Véase WHO (2002b).

avances de la medicina. El alto consumo de prescripciones que ello genera obliga a la reflexión sobre la mejor manera de distribuir unos recursos sanitarios que, aunque generosos, siempre resultan escasos.

Como punto de partida de esta reflexión es preciso considerar la necesidad de hacer un uso racional de los medicamentos, definido como aquel conforme al cual los pacientes reciben la medicación apropiada para sus necesidades clínicas, a dosis que se ajustan a sus requerimientos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste para ellos y la comunidad (WHO, 2002a). El uso racional del medicamento contribuye significativamente al bienestar del individuo y, por ende, al de la sociedad. De ahí que se haya convertido en la base de las políticas sanitarias de los diferentes países como una estrategia de primer orden.

Para intensificar el uso racional de los medicamentos, la legislación actual en materia de medicamentos marca estrategias orientadas a ofrecer información y formación de calidad, periódica e independiente a los profesionales sanitarios, a reforzar la exigencia de la receta médica como documento imprescindible para la seguridad del paciente, así como a modificar los prospectos de los medicamentos para hacerlos inteligibles a los ciudadanos, ayudando a la consecución de la necesaria adherencia al tratamiento con el fin de alcanzar el éxito terapéutico.

Sin embargo, y a pesar de las medidas adoptadas, el uso ineficiente de los medicamentos, en su sentido más amplio, parece un problema generalizado. ¿Dónde radica el problema? Quizá ya, como han apuntado diferentes autores, en la propia interpretación de la expresión "uso racional de los medicamentos"². La interpretación del término "racional" depende del punto de vista de cada uno y puede abarcar desde el uso del medicamento más novedoso ó teóricamente más potente, hasta el uso del medicamento de menor coste y más sometido a meta-análisis³. Otra interpretación (no inusual) del adjetivo "racional" en este contexto es la del uso del medicamento de tal

² Opiniones recogidas en Fundació Víctor Grífols i Lucas (2003).

³ El meta-análisis (*meta*, en griego, "después de", y *análisis*, "descripción, interpretación") consiste en el análisis estadístico que combina o integra los resultados de varios ensayos clínicos independientes. Se trata de una revisión sistemática en la cual se combinan los resultados de varios estudios que examinan la misma pregunta.

forma que permita cumplir un presupuesto anual prefijado de antemano.

Independientemente del origen del problema, es clara la necesidad de gestionar los recursos existentes de una forma cada vez más eficaz y eficiente. En esta gestión deben estar implicados todos los agentes involucrados en su manejo (industria farmacéutica, profesionales sanitarios, administraciones públicas y los propios ciudadanos) con el objetivo último de promover el estado completo de bienestar físico, psíquico y social, y no sólo la ausencia de afecciones y enfermedades de la comunidad. La implicación e interrelación de todos los actores involucrados en el manejo de los medicamentos resulta en ocasiones complicada debido a los diferentes intereses (lícitos) de cada uno de ellos, e incluso a la falta de participación de algunos de los colectivos mencionados, pese a su interés objetivo en ello. Así, por ejemplo, desafortunadamente, y a pesar de las iniciativas ideadas y desarrolladas en este sentido, a día de hoy la participación del personal sanitario involucrado directamente en la prescripción de fármacos en lo referente a la gestión de los recursos se halla muy lejos de lo que sería deseable y necesario para una buena consecución del objetivo último del uso racional de los medicamentos.

2. DEL VALOR SANITARIO DEL MEDICAMENTO

Cuando un medicamento es aprobado para su comercialización, es que ha demostrado un nivel de calidad, seguridad y eficacia similar o mayor que otras alternativas terapéuticas presentes en el mercado. Estos datos de eficacia, seguridad y calidad se refieren a los beneficios terapéuticos de un medicamento en las condiciones ideales del ensayo clínico controlado (selección estricta de pacientes, seguimiento exhaustivo de los mismos, etc.), pero no dicen nada en relación a otros posibles efectos beneficiosos del nuevo medicamento en la práctica médica diaria, o sea, la efectividad clínica, o sus posibles ventajas en eficiencia (esto es, en la relación coste/efectividad) (Soto Álvarez, 2005).

Tales datos de efectividad clínica y de eficiencia se engloban en el valor terapéutico añadido del medicamento autorizado. La aprobación de fármacos, tal y como se realiza en la actualidad, no tiene ni debe tener en cuenta este criterio terapéutico innovador ni el valor terapéutico que añade al

arsenal de medicamentos ya existente, criterio que sí se tiene en cuenta a la hora de fijar los precios y determinar la financiación por parte del Sistema Nacional de Salud (SNS). Para poder llevar a cabo una evaluación de este interés terapéutico es necesario definir con criterios objetivos, explícitos y relevantes cuándo se va a considerar que un valor terapéutico añadido es elevado e importante en comparación con opciones ya existentes en el mercado. Resulta evidentemente muy difícil fijar unos criterios que determinen qué es un medicamento innovador, dado que, además de la eficacia, calidad y seguridad que se les presupone a los fármacos a la hora de su aprobación, también se debe atender al interés terapéutico que aporte.

En este sentido, el Ministerio de Sanidad y Consumo cuenta con una Unidad de Utilidad Terapéutica, adscrita a la Subdirección General de Calidad de Medicamentos. Dicha Unidad elabora una ficha con datos farmacoterapéuticos y económicos para situar la especialidad farmacéutica que se está estudiando en el contexto del mercado y valorar su interés para el sistema. Así, se analizan la documentación y la evidencia científica disponibles, las alternativas terapéuticas, el lugar en la terapia, estableciendo una calificación para el fármaco. Adicionalmente, el Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el SNS de 2004 contempla la creación de un Comité de Evaluación de la Utilidad Terapéutica de los nuevos medicamentos en el seno de la Agencia Española del Medicamento y los Productos Sanitarios, que actúa a propuesta de la Dirección General de Farmacia, y con la colaboración de expertos externos. Esta es una iniciativa que merece ser aplaudida, puesto que va a contar con la participación de expertos clínicos que, sin duda, aportarán una visión más práctica del manejo del medicamento basada en necesidades reales.

Por lo que se refiere a los nuevos principios activos comercializados en 2007 en nuestro país, la cifra se ha elevado a un total de 32 para 573 medicamentos. De estos 32, el número de principios activos calificados como innovadores fue de 28, frente a cuatro no innovadores. No obstante, y aun cuando esta proporción parece adecuada, es frecuente encontrar en la literatura críticas en relación al escaso aporte terapéutico de los nuevos fármacos incorporados en los últimos años a nuestro arsenal terapéutico⁴.

⁴ Véase el análisis sobre gasto en medicamentos e innovación terapéutica publicado por el Institut Català de Farmacologia (2004).

Independientemente de las decisiones administrativas en cuanto a la utilidad terapéutica de los medicamentos, desde el punto de vista clínico contamos con herramientas válidas e independientes que permiten incorporar el valor terapéutico añadido de los nuevos medicamentos y establecer un uso coherente y racional. Nos referimos, entre otras, a las guías terapéuticas y los boletines terapéuticos, que adquieren un indiscutible valor si son verdaderamente independientes de los laboratorios y de la administración sanitaria, si abordan temas de actualidad y si se dirigen más a los problemas clínicos que a la mera descripción de medicamentos. Es decir, aparte de seleccionar medicamentos, es imprescindible seleccionar estrategias terapéuticas, con el objetivo de cubrir de una manera adecuada la respuesta variable de muchas enfermedades al tratamiento farmacológico y las modificaciones de tratamiento necesarias.

Una experiencia muy positiva en este sentido se ha dado en los hospitales a través de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica⁵. Además de seleccionar los medicamentos susceptibles de inclusión en las guías farmacoterapéuticas utilizando la mejor evidencia científica disponible, estas Comisiones han diseñado, con la colaboración de los médicos implicados en la utilización de los fármacos, protocolos terapéuticos consensuados, lo que garantiza una adherencia a los mismos, puesto que el prescriptor participa de las decisiones que se aprueban.

Otro aspecto en el que, sin duda, pueden y deben participar los médicos como prescriptores para conocer y evaluar el valor terapéutico añadido de los medicamentos se centra en la realización y promoción de estudios observacionales⁶. Tales estudios resultan imprescindibles para la obtención de una información que no aportan los ensayos clínicos controlados que se realizan durante el desarrollo clínico de los medicamentos. Uno de los objetivos de este tipo de estudios post-autorización (de los medicamentos) consiste precisamente en la determinación de la efectividad de los fármacos, es decir, de sus efectos beneficiosos en las condiciones de la práctica clínica habitual.

En el ámbito sanitario existe la clara conciencia de que, a pesar de la claridad de los objetivos declarados, en algunas ocasiones los fines de estos estudios son primordialmente promocionales,

⁵ Véanse Arnau (1985) y Rodríguez *et al.* (1993).

⁶ Véanse, por ejemplo, Sádaba (2003), Black (1996), Laporte, Porta y Capellà (1983) y Ruiz-Antorán y Cabrera (2004).

justificando en cierto modo la denominación de “estudios de inducción a la prescripción” o “estudios publicitarios”. Por ello, las autoridades sanitarias competentes han tratado de limitar la realización de este tipo de estudios “promocionales”, aplicando medidas administrativas de carácter disuasorio para quienes pretendan realizarlos. Lamentablemente, estas medidas disuasorias han redundado en un aumento de la regulación burocrática y de las cargas administrativas que tienen que soportar los estudios observacionales “reales”. Habida cuenta de que en la mayoría de los casos la información adicional que aportan este tipo de estudios es extremadamente útil en los medicamentos recién llegados al arsenal terapéutico disponible, resulta al menos paradójico que exista la posibilidad de desautorizar la recogida de esta información adicional que proporcionan los estudios post-autorización observacionales, limitando así la obtención de información válida.

El desánimo es latente, ya que, desde el punto de vista del investigador, la realización de estos estudios sólo tiene el interés de responder a las inquietudes que se generan en la práctica de la asistencia clínica diaria. En contrapartida, además de la carga de trabajo adicional que suponen, los investigadores se encuentran con la carga burocrática-administrativa impuesta si intentan ellos mismos promover motu proprio semejantes estudios. Los investigadores tienen, pues, pocas posibilidades de plantear estudios serios, toda vez que carecen de los medios administrativos y económicos necesarios para asumir los requerimientos normativos. Para aliviar estas dificultades se han creado las ayudas del Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud para la realización de proyectos de investigación clínica de carácter no comercial con medicamentos de uso humano, que desde hace un año se convocan en el marco de Plan Nacional de I+D+I 2004-2007. Sin duda, ayudas como estas suponen un incentivo para el desarrollo de investigaciones de este tipo.

3. DEL VALOR ECONÓMICO (O DEL COSTE) DEL MEDICAMENTO

El gasto farmacéutico casi se ha duplicado en la última década. En 2007 creció un 5,22 por cien frente al gasto del año anterior. En total se han gastado más de once mil millones de euros (11.191.254.834); por cada receta, una media de

13,27 euros. Por comunidades autónomas, Cataluña (2,64 por cien), Galicia (4,16 por cien) y País Vasco (4,22 por cien) son las que han registrado un crecimiento menor del gasto farmacéutico, mientras que Murcia (8,19 por cien), Madrid (6,83 por cien) y la Comunidad Valenciana (6,73 por cien) engrosan el grupo de las que han experimentado mayores incrementos.

No obstante, y a pesar de lo desorbitado de las cifras, el gasto generado a través de la receta médica se ha mantenido estable a lo largo de los últimos años, en contraste con lo que está ocurriendo con el gasto farmacéutico generado en el medio hospitalario, que no ha dejado de crecer en el mismo período. Por poner un ejemplo concreto, sólo en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid (que cubre una población de aproximadamente 550.000 personas) el gasto en el último año se situó en torno a los 29 millones de euros. Merece un análisis especial el hecho de que solo el 28 por cien de este gasto correspondió a costes generados por tratamientos de pacientes ingresados, el resto (72 por cien) ha correspondido a los costes generados por pacientes ambulatorios y externos, es decir, pacientes que acuden al hospital a recoger su medicación. Hablamos de un grupo de fármacos denominados “de uso hospitalario”, los cuales requieren la atención del equipo multidisciplinar de atención a la salud y sólo se dispensan en los servicios de farmacia de estos hospitales⁷. La decisión de que un fármaco sea calificado como “de uso hospitalario” depende de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad y Consumo). Quienes efectúan las funciones de prescriptores en los hospitales desconocen a menudo en virtud de qué criterios se establece la calificación “de uso hospitalario”, sin poder intervenir en el proceso decisorio y habiendo de asumir esta decisión impuesta.

Desde las administraciones públicas, tanto la nacional como las autonómicas, y con el fin de intentar controlar y mantener el gasto dentro de unos límites, se han puesto en marcha diversas medidas dirigidas, por una parte, a controlar la oferta de medicamentos disponibles (potenciación de genéricos, implantación de precios de referencia, elaboración de listas positivas y negativas, introducción de visados, negociación del precio y nivel

⁷ Se incluyen dentro de este grupo: antirretrovirales, factores de crecimiento hematopoyético, tratamiento de la esclerosis múltiple, tratamientos para la hepatitis B y C, algunos antineoplásicos y antibióticos de reciente comercialización.

de financiación de los nuevos medicamentos y de las nuevas indicaciones) y, por otra parte, a gestionar la demanda de medicamentos y fomentar su uso racional, tanto por parte de los facultativos como de los pacientes (elaboración de formularios y guías terapéuticas, implantación de sistemas de prescripción electrónicos, creación de programas formativos e informativos, etc.). Tales medidas están surtiendo efecto, sobre todo en el ámbito extra-hospitalario⁸.

Quizá, pensando en el incremento del gasto intrahospitalario, una buena medida que cabría implementar consistiría en potenciar y facilitar la realización de ensayos clínicos. Diferentes autores han demostrado que los ensayos clínicos generan ahorro para el SNS porque los promotores de los mismos, generalmente la industria farmacéutica, asumen todos los costes de la asistencia sanitaria y, por tanto, de los fármacos consumidos por los enfermos que participan en los estudios. A pesar de estas y otras muchas ventajas que supone la participación de los hospitales en ensayos clínicos y proyectos de investigación, aún encontramos muchas dificultades para su puesta en marcha; una vez más, problemas administrativos, de trámites y plazos, entre otros, menoscaban la competitividad con el resto de países europeos.

4. DEL VALOR SOCIAL DEL MEDICAMENTO

El médico es el profesional que, tras realizar el diagnóstico preciso, decide cuándo es necesaria la prescripción del medicamento adecuado para el tratamiento de su paciente. La Asamblea General del Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos elaboró un documento en relación a la libertad de prescripción, en el cual se hace hincapié en la necesaria independencia para atender a los pacientes, en concreto, para elaborar sus diagnósticos y prescribir sus tratamientos.

Ahora bien, la libertad de prescripción no debe eludir la consideración de los aspectos económicos de las decisiones médicas, ni sortear el deber deontológico de prescribir con responsabilidad y moderación a la hora de prevenir, diagnosticar y tratar la enfermedad. El médico no puede olvi-

⁸ Conclusiones del informe sobre la incidencia de las medidas adoptadas para la racionalización del gasto (AEVAL, 2007).

dar de dónde provienen los recursos con los que se pagan sus prescripciones. Está por ello particularmente obligado a prescribir con racionalidad y buen sentido económico.

La independencia profesional del médico es, sobre todo, un derecho de los enfermos. Así lo proclama la Declaración sobre los Derechos de los Pacientes: "El paciente tiene derecho a ser tratado por un médico del que le consta que puede tomar sus decisiones clínicas y éticas libremente y sin interferencias externas". Sin embargo, en la medicina actual, libertad, responsabilidad y competencia se enfrentan a cuestiones científicas, sociales, económicas y éticas complejas. A esto hay que añadir el hecho de que el paciente se ha convertido en una parte activa del acto terapéutico, puesto que actualmente, gracias sobre todo a las diferentes fuentes de información existentes, recibe con frecuencia una información muy copiosa que favorece el aumento de las demandas al prescriptor. Lo cierto es que, a pesar de toda esta teoría deontológica, parece prevalecer una cultura de prescripción de nuevos fármacos impulsada, en gran medida, desde las redes comerciales de la industria farmacéutica (Puig-Junoy, 2001). No es más que un efecto, lógico y fácil de entender, de los intentos de la industria privada de promover fármacos con márgenes de rentabilidad más altos para las compañías farmacéuticas.

El panorama se complica todavía más al introducir en él las medidas puestas en marcha desde hace unos años por las administraciones de las diferentes comunidades autónomas en relación a una serie de indicadores de seguimiento de la prescripción o de "calidad" de prescripción, con los que se pretende determinar el correcto uso del medicamento. Estos indicadores representan una herramienta de medida de la actividad en materia de prescripción de fármacos y están integrados en los objetivos programados para cada hospital, ligando su cumplimiento a la productividad. Manejados de forma inteligente y comprensiva, los indicadores podrían ser un instrumento útil para la gestión de la calidad de la atención sanitaria, así como también para maximizar la efectividad, minimizar riesgos y gastos. El problema radica en que todos estos indicadores, que se elaboran a partir de la información que proveen los datos mecanizados e informatizados procedentes de las recetas médicas, son de difícil interpretación cuando no se dispone de otros datos adicionales acerca de la indicación, del esquema terapéutico seguido o de las características del paciente tratado. Sin estos últimos datos resulta muy difícil valorar la

calidad del uso de los medicamentos. Con todo, algunos de estos indicadores sí pueden resultar apropiados y útiles para establecer criterios de uso racional de determinados fármacos dentro de grupos terapéuticos específicos.

A la vista de todas estas variables, sólo puede parecer razonable que el médico asuma parte de responsabilidad en la gestión eficaz y eficiente de los recursos que utiliza, aunque, sin duda, son los políticos y gestores los que deberían arbitrar las medidas político-administrativas necesarias para adecuar el gasto farmacéutico al que el Estado está dispuesto a asumir en esta partida del gasto sanitario.

5. CONCLUSIONES

Es un hecho que la utilización de medicamentos tiene un gran impacto sanitario y económico sobre el Sistema Nacional de Salud. Resulta, por ello, evidente la necesidad de crear mecanismos conducentes a una utilización racional de los medicamentos, que permitan mejorar la efectividad y eficiencia de los fármacos y controlar, en la medida de lo posible, el gasto farmacéutico.

Importa mucho no confundir "uso racional" con "uso obediente" a las recomendaciones de determinadas autoridades, aunque estas últimas se funden, o pretendan fundarse, estrictamente en datos científicos. La toma de decisiones en la prescripción de medicamentos debería basarse en el conocimiento de la mejor información disponible sobre la efectividad, la seguridad y el coste de las diversas opciones terapéuticas. La prescripción racional se consigue cuando un profesional bien informado, haciendo uso de su mejor criterio, prescribe al paciente un medicamento bien seleccionado, en las dosis adecuadas, durante el período de tiempo apropiado y al menor coste posible.

Por mucho que en ocasiones se considere la terapéutica como "un arte que se mantiene en un inestable equilibrio entre la magia y la racionalidad... algunos, tanto desde la farmacología clínica como desde otros ámbitos, seguimos empeñados en aumentar la racionalidad de la terapéutica"⁹.

⁹ Extraído del texto de Xavier Carné en: Fundació Víctor Grífols i Lucas (2003: 25).

BIBLIOGRAFÍA

AGENCIA ESTATAL DE EVALUACIÓN DE LAS POLÍTICAS PÚBLICAS Y LA CALIDAD DE LOS SERVICIOS (AEVAL) (2007), *Programa Nacional de Reformas de España* (www.aeval.es/comun/pdf/PNR.pdf).

ARNAU, J. M. (1985), "Estudios de utilización de medicamentos y política de formularios hospitalarios y extrahospitalarios", *Revista de Farmacología Clínica y Experimental*, 2: 91-94.

BLACK, N. (1996), "Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care?", *British Medical Journal*, 312: 1215-1218.

COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS (1990), *Uso de medicamentos esenciales* (Informes Técnicos, número 796), Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

FUNDACIÓ VÍCTOR GRÍFOLS I LUCAS (2003), *Uso racional de los medicamentos. Aspectos éticos* (Cuadernos de la Fundació Víctor Grífols i Lucas, número 8), Barcelona, Doyma.

INSTITUT CATALÀ DE FARMACOLOGIA (2004), "Gasto en medicamentos e innovación terapéutica", *Butlletí Groc* 17, 4 y 5.

LAPORTE, J. R.; PORTA, M. y D. CAPELLA (1983), "Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 16: 301-304.

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO (2004), *Por un uso racional del medicamento. Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud Español*, Madrid.

PUIG-JUNOY, J. (2001), "Por una política del medicamento integrada y de calidad", *Gestión Clínica y Sanitaria*, 3 (1): 3-4.

RODRÍGUEZ, C.; ARNAU, J. M.; VIDAL, X. y J. R. LAPORTE (1993), "Therapeutic consultation: a necessary adjunct to independent drug information", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 35: 46-50.

RUIZ ANTORÁN, B. y L. CABRERA GARCÍA (2004), "Los estudios observacionales desde el punto de vista del investigador", *ICB Digital: Investigación clínica y bioética*, 23.

SÁDABA, B. (2003), "A propósito de los estudios con fármacos tras la comercialización: ¿obli-

gaciones o prohibiciones?", *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 26 (2): 187-193.

SOTO ÁLVAREZ, J. (2005), "Valor terapéutico añadido de los medicamentos: ¿qué es, cómo se evalúa y cuál debería ser su papel en política farmacéutica?", *Anales de Medicina Interna*, 22 (1): 39-42.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2002a), *Promoting rational use of medicines: core components*, Ginebra, WHO Policy Perspectives on Medicines.

– (2002b), *Model Formulary 2002*, Ginebra, WHO.