La distribución y dispensación de medicamentos.

AUTOR:
Ricard Meneu

INSTITUCIÓN:
Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA:
Ricard Meneu
Fundación IISS
C/ San Vicente 118
46008 VALENCIA
Tel. 653 153318
Correo electrónico: ricard.meneu@gmail.com

RESUMEN

En este capítulo se describen los principales rasgos de la distribución y dispensación farmacéutica. Se analiza la estructura del sector, los agentes que operan en él – mayoristas, servicios de farmacia hospitalarios y oficinas de farmacia - y las escasas modificaciones operadas en los últimos tiempos, atendiendo especialmente a los incentivos presentes en el diseño actual y su congruencia con algunos objetivos de salud.

Con esa base se apuntan algunas vías por las que debería encauzarse la redefinición del sector, que deberían estar más atentas a promover el logro de los objetivos sanitarios deseables que a la pervivencia de las múltiples ineficiencias y gabelas que van jalonado su evolución. De manera especial se señala la necesidad de modificar el inadecuado sistema vigente que retribuye la dispensación, sustituyéndolo por otro que refleje los servicios profesionales prestados en lugar del margen de beneficios o el volumen de sus ventas.

TÍTULO EN INGLÉS
PHARMACEUTICAL DISTRIBUTION AND RETAIL PHARMACY

PALABRAS CLAVE:

PHARMACEUTICAL DISTRIBUTION	Distribución framacéutica
DISPENSING DRUGS- RETAIL PHARMACY	Dispensación
REGULATION	Regulación
FINANCING	Financiación
INCENTIVES	Incentivos
HEALTH GAINS	Benéficos sanitarios

INTRODUCCIÓN

Para que los productos de la industria farmacéutica y, más importante, sus beneficios para la salud, lleguen a los pacientes es preciso que existan canales de distribución adecuados. La distribución de medicamentos, o más precisamente la distribución y dispensación de medicamentos, participa en la "cadena del valor" de éstos mediante dos tipos de actuaciones. Por una parte las propias de cualquier sistema de distribución - compra y venta, financiación, logística del transporte, almacenamiento, servicio, etc. – , muy similares a las que se llevan a cabo en la comercialización de otras líneas de productos, como alimentos cárnicos, congelados, etc. Por otra, las genuinamente sanitarias, las que se engloban en el término "dispensación", que se acogen a las especificidades de una concreta tradición profesional.

En Occidente se estableció hace siglos la separación de las funciones de indicación de un remedio – prescripción – y las de su preparación y venta, lo que generó dos grupos profesionales –médicos y farmacéuticos – cada uno con sus propios saberes y diseños institucionales. En el último medio siglo la industrialización del sector ha operado una nueva división, la existente entre la fabricación de fármacos dispuestos para su consumo por el usuario final y la distribución y dispensación de estos productos, por lo que en la actualidad la elaboración por los farmacéuticos de preparados medicinales en las oficinas de farmacia tiene una representación meramente simbólica en el conjunto de su práctica.

La distribución y dispensación del medicamento está configurada por tres grandes actores: las empresas de distribución mayorista, la extensa red de oficinas de farmacia (OO.FF.) y los servicios farmacéuticos hospitalarios **(GRAFICO 1: Canales de distribución y dispensación)**. En muchos países la distribución y dispensación está sometida a una importante regulación pública. En el caso español esta regulación parece guiada más por intereses sectoriales e indeseables dependencias de senda que por el elusivo concepto de bien común o por la consecución de los beneficios para la salud, a la que el importante contingente de sanitarios implicados en el proceso puede contribuir.

En las páginas siguientes se describen los principales rasgos que caracterizan la realidad de cada uno de esos actores, los incentivos presentes y las escasas perspectivas de cambio que pueden preverse. El último apartado aboga, a la luz de lo previamente aportado, por potenciar los aspectos específicamente sanitarios, frente a su actual devaluación efectiva, entendiendo que es la única justificación para mantener un diseño de distribución que responde a unas condiciones ya inexistentes.

LA DISTRIBUCIÓN MAYORISTA

Entre la fabricación de medicamentos y su recepción por los pacientes a través de las OO.FF. media una importante función logística llevada a cabo por la distribución mayorista, un sector frecuentemente ignorado en los debates sobre la prestación farmacéutica. Sin embargo, gran parte del valor atribuido a la dispensación de medicamentos, en especial su accesibilidad y la garantía de suministros, se sustenta en estos intermediarios que centralizan compras y realizan hasta cinco repartos diarios. Esta facilidad de reposición redunda en menores costes de financiación, almacenamiento e inmovilización para las OO.FF. La distribución mayorista es retribuida por el mismo sistema – un margen o porcentaje sobre el precio del producto – que la dispensación por las farmacias, aunque en una proporción muy menor y progresivamente menguante. El Real Decreto 2402/2004, en desarrolló del artículo 104 de la Ley del Medicamento, estableció una rebaja del margen de la distribución de un punto en el 2005 y otro en el año 2006, hasta situarlo en el 7,6 % del precio del almacén sin impuestos.

La distribución mayorista española está bastante fragmentada, con un centenar de empresas operando en el país. Aunque en Italia existen casi el doble y en Grecia 124, los países que siguen a España en número de mayoristas son Bélgica con 27 y Portugal con 22. En el Reino Unido funcionan 15, en Alemania 17 y 6 en Francia [1]. En la Europa de los 15 se ha asistido en la última década a un proceso de consolidación de estas empresas[2], con diferente repercusión según latitudes. En la actualidad el 77% de las distribuidoras que operan en Europa están radicadas en España. Italia y Grecia. [1]. Esta tendencia a la concentración y la entrada de empresas internacionales en el sector ha propiciado el desarrollo de activas estrategias de fidelización, algunas de las cuales han sido desautorizadas o penalizadas por el Tribunal de Defensa de la Competencia [3] [4].

La separación entre fabricantes, mayoristas y farmacias comunitarias se difumina allá donde existen formas de integración vertical entre ellos. Una especificidad de la distribución mayorista española reside en estar fundamentalmente en manos de colectivos de boticarios. De las 99 empresas existentes, 32 son cooperativas farmacéuticas y 20 se etiquetan como "centros o sociedades anónimas de capital farmacéutico" [1]. Estas empresas poseen 134 de los 191 almacenen funcionantes en nuestro país. Se trata de la única forma de "integración vertical" permitida a los profesionales del sector por nuestra regulación. El Anteproyecto de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos, en el artículo epigrafiado como "Garantías de independencia" declara incompatible el ejercicio de la medicina con cualquier clase de intereses económicos directos derivados de la fabricación, elaboración, distribución y comercialización de los medicamentos, mientras el ejercicio profesional del farmacéutico en O.F. o en un servicio hospitalario de farmacia será incompatible con cualquier clase de intereses económicos directos en los laboratorios farmacéuticos, pero no en la distribución.

La regulación sobre este tipo de integración varia enormemente entre países. Así, Holanda ha intentado debilitar las relaciones entre los eslabones de la llamada "cadena dorada" reduciendo el pago máximo mediante un sistema de precios de referencia, buscando reducir el volumen de los descuentos que se ofrecen a lo largo de ésta[5]. En España las estrategias empleadas para estimular la competencia en precios han mostrado escasa traslación a los consumidores – bastante insensibles al coste dado el ínfimo nivel medio de copago efectivo – y los distintos actores pugnan ofreciendo descuentos y ofertas tipo "3x1" a los intermediarios. Cuando la competencia se desplaza de este modo, sus efectos no se trasladan al precio de venta al público, beneficiando únicamente a los distribuidores o las farmacias, cuyas rentas se incrementan lógica, pero injustificadamente.

En un sector tan *estancado* como éste, la ilusión de cambio más relevante producida – o más bien amagada - en los últimos años ha sido el anuncio por un laboratorio, Pfizer, de su intención de integrar en sus actuaciones la distribución directa de sus productos a las OO.FF. La respuesta de los sociedades gremiales que ejercen de sindicato de los propietarios de farmacia ha augurado males sin cuento derivados de tal medida: peligro de que se desestabilice todo el sistema del medicamento, escepticismo ante las promesas de buen servicio temor a desabastecimientos futuros, etc. Bajo una retórica grandilocuente, apocalíptica y a menudo insultante para la inteligencia, subyace el razonable temor de que puede ser un primer paso para que, si entran más laboratorios, éstos se hagan con la propiedad de las farmacias, acaparando cada vez más eslabones de la cadena del medicamento. Primero sería la distribución, luego las farmacias. En

cualquier caso, cuesta afirmar que la transferencia de las funciones logísticas de distribución desde unas cooperativas de sanitarios familiarizadas con los mecanismos de la competencia hacia la industria farmacéutica o a empresas de capital vaya a repercutir negativa o positivamente en la salud de los ciudadanos. Por más que pueda perjudicar las cuentas de resultados de algunos de sus operadores actuales.

A la vista de la importancia de la actividad mediadora de la distribución mayorista, parece que merece más atención que la aplicación de rebajas coyunturales en sus márgenes. Sobre todo, se requieren incentivos que, estimulando mejoras de eficiencia, consigan que sus esfuerzos competitivos se trasladen a los compradores finales.

LOS SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIOS

Los servicios de farmacia hospitalaria europeos han desarrollado diferentes iniciativas que contribuyen a la utilización segura, efectiva y económica de los medicamentos[6], integrando funciones de preparación, compra, almacenamiento, distribución y dispensación propias de todos los demás actores de la cadena del medicamento. Las funciones de los servicios de farmacia hospitalaria recorren una amplia gama de prestaciones, entre las que la dispensación supone sólo una parte. Además, lideran la elaboración de las guías farmacoterapéuticas de los centros, realizan actuaciones de farmacovigilancia, evalúan y compran medicamentos, preparan remedios complejos, organizan las monodosis de los tratamientos de los pacientes ingresados y, cada día más, llevan a cabo tareas de dispensación ambulatoria [7]. Esta última función ha ido incrementando su peso de manera espectacular en los últimos años Los datos agregados estimaban en 1994 que se distribuía por este canal un 12% de la medicación[8], mientras que para 2005 las estimaciones más conservadoras apuntan un 22% [1]

El volumen que representa la medicación ambulatoria en el conjunto de la dispensación del hospital llega a ser de dos tercios o tres cuartos [9-10], es decir, a superar en un factor de dos o tres la medicación que se presta bajo ingreso. Los crecientes costes de la medicación que se dispensa por esta vía – con incrementos cercanos al 15% anual- no bastan para explicar la progresiva relevancia que la dispensación ambulatoria esta adquiriendo en la actividad de los servicios de farmacia hospitalaria.

Una posible explicación del fenómeno residiría en una deliberada intención de desviar a través de este canal, mediante el etiquetado como productos de “dispensación hospitalaria”, aquellos que se pretende sustraer de la distribución usual para evitar los sobrecostes que suponen los márgenes de mayoristas y oficinas. De ser así, este pretendido aprovechamiento de la estructura de los servicios de farmacia hospitalaria -que compran directamente a los laboratorios y de los que se asume que su actividad dispensadora no incrementa los costes - supondría una innecesaria devaluación de sus aportaciones más específicamente sanitarias.

Con demasiada frecuencia se minusvalora la aportación de los servicios de farmacia hospitalaria a la cadena del medicamento. Los profesionales de estas unidades, que han de cursar una residencia que añade cuatro años de postgrado a su formación, reciben por sus servicios un salario fijo, al igual que la mayoría de los trabajadores de la sanidad pública y a diferencia del resto de agentes que intervienen en la distribución y dispensación, retribuidos con un porcentaje sobre su volumen de facturación. Y sin embargo parece como sí mantener el indeseable statu quo de la retribución por margen de las OO.FF. fuera más importante que consolidar los logros de uno de los sectores más dinámicos de la cadena del medicamento y la asistencia especializada.

LAS OFICINAS DE FARMACIA (OO.FF.)

Las regulación de las oficinas de farmacia (OO.FF.) se ha mostrado muy impermeable a los cambios operados en el sector en las últimas décadas, por los que la mayoritaria producción industrial de los medicamentos hace que su calidad esté garantizada por sus fabricantes, con lo que las principales habilidades farmacéuticas clásicas son obsoletas o marginales. Así, en las OO.FF. trabaja un numero considerable de profesionales cuyo conocimiento y capacitación son claramente infrautilizados. De hecho, el número de farmacias –20.000– es muy similar al de médicos de familia empleados por el Sistema Nacional de Salud. Desde casi todos los puntos de vista tal proporción resulta llamativa si se comparan las actividades relacionadas con la medicación asignadas a los facultativos con las que se propugnan como posibles o deseables para los farmacéuticos. Sin embargo, la farmacia comunitaria puede jugar un importante papel sanitario en aspectos como la detección y evitación de interacciones o efectos adversos y, en general, favoreciendo el uso adecuado de los medicamentos[2]. Existen distintas experiencias de aprovechamiento de estos recursos, como la extensión de los tratamientos directamente observados o algunos ensayos de participación en programas de salud.

Las OO.FF. son establecimientos privados sometidos a una importante regulación estatal y autonómica para su apertura, traspaso y funcionamiento. Las farmacias deben cumplir una serie de requisitos sobre superficie, acceso y dotación, y su autorización tiene el carácter de "concesión" otorgada por la autoridad sanitaria atendiendo a parámetros geográficos y demográficos. Las farmacias son un monopolio artificial, ya que se dispone de un conjunto de proveedores fácilmente sustituible y de otros proveedores alternativos posibles [11]. La ya señalada escasa relevancia de la competencia en precios de venta a un público que no paga directamente los medicamentos, y un conjunto de incentivos desligado del valor sanitario aportado son algunas de las características más llamativas de un sistema de distribución cuya compleja regulación raramente redunda en beneficios económicos o para la salud de sus usuarios.

Así, las regulaciones autonómicas de Extremadura o Galicia alejan las OO.FF. de los centros sanitarios, a una distancia mínima de 250 metros de éstos. Sin duda se trata de una medida muy deseable para los farmacéuticos con peores activos de localización – más distantes de los centros de salud – pero que en absoluto beneficia a los usuarios que han de recorrer mayores trechos para garantizar la suficiencia de ingresos de un numero de oficinas excesivo, ya que requiere de esta tutela. Estos ejemplos apuntan que el secuestro de la regulación pública por los intereses privados no está asociado en exclusiva a ninguna opción política ni a ninguna localización geográfica.

Mediante su limitación y regulación la Administración crea valor para las OO.FF. El importante esfuerzo dedicado a la concesión de licencias de apertura con criterios defendibles y bienintencionados, inmediatamente se transmuta en activos comercializables por sus adjudicatarios. Los inacabables litigios administrativos y judiciales conviven con una negociación bastante libre de las OO.FF. abiertas, de tal magnitud que incluso existen varias empresas para su asesoría y gestión. La ordenación farmacéutica debe abandonar la gestión de los intereses de los propietarios de oficinas de farmacia, para los que efectivamente trabaja la Administración creándoles valor – barreras de entrada, mantenimiento de mercados territoriales, etc. -, y orientarse hacia el diseño de modelos compatibles con la adecuada utilización de los medicamentos y el manejo eficiente de los recursos del conjunto de la sociedad.

Pero sobre todo, es preciso redefinir el sistema de incentivos a la dispensación, más allá de puntuales rebajas de márgenes o erráticas regulaciones sobre autorizaciones de oficinas de farmacia, más atentas a los intereses de la oferta que a los de sus usuarios. Aunque es frecuente oír quejas sobre las progresiva reducción de márgenes y la imposición de escalas de deducciones, casi nunca se señala que el importante y persistente aumento de los precios – y de las cantidades dispensadas per capita – contribuye sobradamente a mantener la rentabilidad de las farmacias. Con todo, la discusión sobre el adecuado margen que debe corresponder a las OO.FF. supone errar el sentido del debate. En un reciente texto, citado a menudo de manera incompleta por la Organización Farmacéutica Colegial, el Consejo de Ministros del Consejo de Europa reconoció que el margen de beneficios o el volumen de ventas no son adecuados para retribuir servicios profesionales, ni tampoco útiles para el control de costes[12].

Los sistemas de pago son un medio eficaz para orientar a los agentes, en este caso las OOFF, hacia el rol que se les pretende asignar. Según el sistema empleado los ingresos de la farmacia quedan en mayor o menor medida vinculados a los precios de los productos, sus cantidades o las actividades profesionales realizadas. En otro trabajo[13] se han analizado detalladamente las características y efectos de las posibles alternativas retributivas, esquematizadas en el **Cuadro 1 (SISTEMAS ALTERNATIVOS DE FINANCIACIÓN DE LAS OO.FF.)**. Entre las diferentes opciones consideradas, las más viables en nuestro medio pasan seguramente por el ensayo de sistemas de pago mixtos desligados del margen y progresivamente fundados en el pago de aquellas actividades que contribuyan a la salud de la población y que los financiadores deseen promover. Entre la pervivencia de los sistemas "orientados al producto"– pago por margen prácticamente fijo, con independencia del valor aportado por la dispensación – y la dificultad de implantar sistema "orientados al paciente" – capitación, pago por acto documentado -, parece más factible ensayar algún sistema mixto que facilite la reorientación desde la mera dispensación hacia la potenciación de las actividades profesionales más deseables por su contribución a la mejora de la salud. Dicho sistema podría contemplar tres elementos: 1) una tarifa fija por dispensación, 2) la devolución más o menos total – en tanto subsistan los descuentos y ofertas - de los costes del producto, 3) una retribución por ciertos servicios definidos explícitamente por el financiador. Para contribuir a garantizar la adecuada asistencia en los núcleos de población pequeños cabría añadir un pago fijo selectivo según ciertos servicios comunitarios conveniados o una garantía de ingresos mínimos. Adicionalmente convendría valorar las posibilidades de desligar la mera licencia de apertura de la certificación o registro de proveedores, limitándose ésta a aquellos que cumplan los requisitos deseables de calidad asistencial, negociación de precios y pagos

No obstante, dotar a las farmacias de contenidos acordes con las características de los productos que distribuyen no pasa necesariamente por inventar servicios de eficacia no probada. Frente al cajón de sastre que en la actualidad supone la inconcreta "Atención Farmacéutica", la implantación de programas de revisión de utilización sobre los que hacer pivotar este tipo de experiencias se presenta como una opción poco aventurera, pero con beneficios seguros para todas las partes implicadas. La mera verificación –ex ante, la ex post se ha demostrado ineficaz – del cumplimiento en rango terapéutico y la evitación de interacciones y contraindicaciones suponen un valor añadido diferencial respecto a la situación presente. Los avances en la identificación de los usuarios mediante tarjetas electrónicas y la creciente mecanización de la información sanitaria hacen ya inexcusable la adopción de programas de revisión concurrente o prospectiva de utilización de fármacos que alerten sobre su uso inadecuado y permitan minimizar los

efectos adversos, las duplicaciones terapéuticas, las dosificaciones incorrectas y demás formas de medicación inapropiada que reducen de manera importante la efectividad de los fármacos. Este parece ser el tipo de actividades en las que los profesionales de la farmacia pueden desarrollar mejor sus competencias incrementando los beneficios sanitarios que aportan a la sociedad que los financia.

CONCLUSIONES

La salmodia de la preocupación por el incremento de la factura farmacéutica hace olvidar a menudo que lo que para unos es gasto, siempre es ingreso para otros. La regulación de la distribución y dispensación farmacéutica se ha convertido en un ámbito en el que los diferentes actores pugnan por atraer la atención del regulador hacia sus particulares intereses, buscando incrementar su proporción en el reparto, desatendiéndose progresivamente la aportación de valor de cada uno de ellos a la mejora de la salud de la población.

Las alternativas verosímiles al sistema actual son de limitado alcance, dado el escaso papel otorgado a la competencia en precios, la existencia de una amplia red de comercialización que garantiza el fácil acceso a los medicamentos y las importantes resistencias al cambio y "dependencias de senda" apreciadas. Aun así es factible introducir modificaciones parciales en el diseño de la cadena de distribución que mejoren la calidad y eficiencia de la dispensación de fármacos sin necesidad de desmontar los indudables aspectos positivos del modelo existente

La situación descrita aconseja contemplar más las necesidades de la demanda que de la oferta, diseñando sistemas de regulación y retribuciones que vinculen las rentas de la dispensación a los beneficios sanitarios que aporta. Los criterios rectores de toda reforma deben ser la transparencia de las decisiones y acuerdos entre las partes, una relajación del énfasis en las regulación centralizada de precios primando la competencia que se traslada a los precios y un mayor esfuerzo – menor es difícil - en mejorar los perfunctorios incentivos presentes, sustituyéndolos por sistemas de retribución capaces de alinear los intereses de los profesionales, el sistema y los usuarios a los que sirven. En síntesis se requiere un cambio de enfoque, que considere de modo integral la aportación de los medicamentos a la mejora de la salud de la población.

Agradecimientos

Se agradecen los comentarios a una versión previa del trabajo de ´Jaume Puig, Salvador Peiró, Antonio García Ruiz, Beatriz González, Vicente Ortún y Luis Palomo y los de los asistentes a las presentaciones en el seminario sobre Gestión del Medicamento (EVES) y las XXV Jornadas de Economía de la Salud (Barcelona), así como el apoyo incondicionado de Merck Foundation a través de una beca al Centro de Investigación en Economía y Salud de la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona.

REFERENCIAS

1.- Memoria Farmaindustria 2004. Disponible en: http://www.farmaindustria.es/Index_secundaria_publicaciones.htm

2.- Taylor D, Mrazek M, Mossialos M. Regulating pharmaceutical distribution and retail pharmacy in Europe. En: Mossialos E, Mrazek M, Walley T. Eds. Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality. London: Open University Press; 2004

3.- Tribunal de Defensa de la Competencia. Resolución Expediente A211/97 COFAS. Disponible en: http://www.mineco.es/tdc/

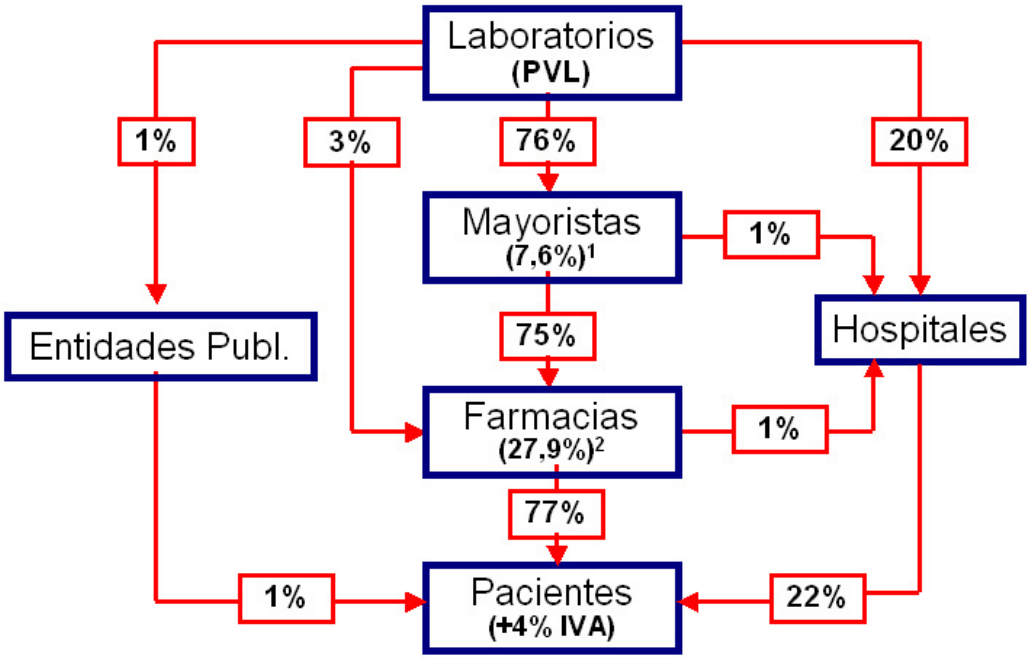
4.- Tribunal de Defensa de la Competencia. Resolución Expediente A 277/00, Compra Mínima COFAS. Disponible en: http://www.mineco.es/tdc/

5.- de Vos CM. The 1996 pricing and reimbursement policy in the Netherlands. Pharmacoeconomics. 1996; 10 Suppl 2:75-80.

6.- Hudson S. Hospital pharmacies. En: Mossialos E, Mrazek M, Walley T. Eds. Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality. London: Open University Press; 2004

7.- Tamés MJ, Echarri E. La farmacia de hospital en Europa. La farmacia hospitalaria española en relación con la del resto de Europa. SEP. Barcelona, 2002 Ediciones Mayo, S.A.
8.- Memoria Farmaindustria 1994
9.- Gil Navarro MV. Comunicación al 2º Curso de Evaluación y Selección de Medicamentos. HH.UU. Virgen del Rocío. Sevilla, 26-29 de Abril 2005
10.- Cots X. Comunicación a la Jornada sobre Economía y Gestión del Medicamento. IDEC, Barcelona, 2 de Junio de 2005
11.- Arruñada B. Gestión de la competencia en el sector público. Anuario de la Competencia 1999. Madrid: Marcial Pons; 2000
12.- Resolución ResAp 2 relativa al papel del farmacéutico en el marco de la seguridad de la salud. Consejo de Europa. Comité de Ministros. Pharm Care Esp 2001; 3: 216-22.
13.- Meneu R. Alternativas a la distribución de medicamentos y su retribución. Gac Sanit. 2002;16:171-81

GRAFICO 1: Canales de distribución y dispensación. Volumen (y márgenes)



[1] Margen sobre precio del almacén sin impuestos para 2006 aplicable a PVL inferior a 89,62 euros.
[2] Margen sobre precio de venta al público sin impuestos aplicable a PVL inferior a 89,62 euros
Fuentes: Memoria Farmaindustria 2004 y R.D. 2402/2004

Cuadro 1: SISTEMAS ALTERNATIVOS DE FINANCIACIÓN DE LAS OO.FF.

SISTEMAS ORIENTADOS AL PRODUCTO:

* Margen fijo
* Margen escalonado o variable (generalmente regresivo)

SISTEMAS ORIENTADOS AL PACIENTE:

* Capitación
* Pago por acto
  - Dispensación .
  - "Actividades cognitivas"/Atención farmacéutica
  - Participación en programas de
    - _Sustitución de medicamentos
    - _Revisiones de Utilización de Medicamentos
    - _Ciertos esquemas de "Precios de Referencia".

MECANISMOS INTERMEDIOS:

* Profesionales retribuidos por salario
* Sistemas mixtos

Fuente: McDonald S, Lopatka H, Bachynsky J, Kirwin D. Systematic review of pharmacy reimbursement literature (Working Paper 99-4). Edmonton: Institute of Health Economics; 1999.