№1 Том4 2016

Фармакоэкономика
теория и практика

www.pharmacoeconom.com

Pharmacoeconomics
theory and practice

№1 Volume4 2016

- МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ
- РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
- МАТЕРИАЛЫ X НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»
  4-5 апреля 2016 г., г. Нижний Новгород

www.pharmacoeconom.com

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Ягудина Р.И., Серпик В.Г.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме:
Всё большее практическое внедрение фармакоэкономики при организации лекарственного обеспечения в Российской Федерации требует уточнения определения самого понятия фармакоэкономика. Так, в контексте академического подхода термин фармакоэкономика может быть определен как самостоятельная наука, которая изучает в сравнительном плане соотношение между затратами и эффективностью, безопасностью и качеством жизни пациентов при различных схемах лечения или профилактики заболевания. Однако с позиции практического использования более точным будет рассмотрение фармакоэкономики как инструмента поддержки принятия решений, обеспечивающего лиц, принимающих решения, релевантной и достоверной информацией в целях создания у них четкого понимания ситуации и возможности принятия адекватных оптимальных решений. При этом во многом широкие возможности указанного инструмента обеспечиваются использованием фармакоэкономического моделирования. В этой связи авторы, основываясь на собственном практическом опыте создания отечественных и адаптации зарубежных фармакоэкономических моделей, в настоящей статье излагают методологические основы фармакоэкономического моделирования в том виде, в котором они удовлетворяют требованиям и запросам, предъявляемым лицами, использующими результаты фармакоэкономических оценок в условиях современной системы лекарственного обеспечения в Российской Федерации.

Ключевые слова: *моделирование, фармакоэкономическая модель, техническое задание, модель «дерево решений», модель Маркова.*

Фармакоэкономическое моделирование – это инструмент фармакоэкономического анализа, обеспечивающий наилучшим образом внедрение результатов фармакоэкономической оценки в практику принятия решений в области здравоохранения.

Результатом использования фармакоэкономического моделирования является разработка соответствующей модели. В этой связи предлагается рассматривать фармакоэкономическое моделирование как алгоритм, описывающий процесс разработки фармакоэкономической модели. Сам термин «фармакоэкономическая модель» представляет собой комплексное понятие, включающее в себя различные смысловые аспекты. Так, фармакоэкономическая модель может быть рассмотрена в свете общего определения термина «модель» как формализованное упрощенное описание изучаемого объекта. Также термин модель несет в себе прогностический характер получаемых в результате моделирования данных. Моделью называют и математический аппарат, описывающий тот или иной объект, зачастую реализуемый посредством различных программных продуктов, обеспечивающих модели свойство интерактивности, т.е. возможность в режиме реального времени вносить изменения в вводные данные модели и сразу получать обновленные результаты моделирования.

Наиболее релевантным в настоящее время может быть определение фармакоэкономической модели, как интерактивной информационной компьютерной программы, описывающей (и прогнозирующей) последствия внедрения в практическое здравоохранение того или иного лекарственного препарата (ЛП). Приведенное определение фармакоэкономической модели удовлетворяет содержанию соответствующего положения Постановления Правительства РФ N871 от 28.08.2014 г: «** При использовании математического моделирования представляются в электронном виде все разработанные модели, а также допущения для разработки соответствующих моделей и формулы расчетов, использованные в моделях».

Будучи практическим инструментом фармакоэкономики, свойства и возможности фармакоэкономической модели определяются, главным образом, целями и задачами проводимого фармакоэкономического исследования, которые находят свое отражение при составлении технического задания. Таким образом, отправной точкой алгоритма создания фармакоэкономической модели и обязательным условием её практической пользы является написание надлежащего технического задания на фармакоэкономическое исследование.

В техническом задании рекомендуется отразить следующие опции:

- Название исследование
- Объекты исследования – перечислить ЛП, которые будут рассматриваться, включая ЛП сравнения.
- Модель пациентов – задать характеристики группы пациентов, для которых применяются рассматриваемые ЛП: заболевание/состояние здоровья; его отдельную форму, если таковая есть; возрастные и половые характеристики пациентов и др.
- Уровень исследования – указать, для какого уровня здравоохранения и с какой позиции проводится фармакоэкономическое исследование. Фармакоэкономическое исследование может быть проведено для системы здравоохранения на федеральном уровне, региональном и муниципальных уровнях, уровне ЛУ. В условиях Российской Федерации фармакоэкономическое исследование может учитывать позицию государственной системы здравоохранения, отдельной программы в рамках государственной системы

Ягудина Р.И. - тел.: 8(495)656-27-67, e-mail: yagudina@inbox.ru

здравоохранения, частной страховой компании или пациента.

- Функциональные возможности фармакоэкономического исследования – указать какие виды фармакоэкономического анализа, помимо моделирования, следует использовать в исследовании и в каком виде следует представлять результаты фармакоэкономического анализа (например, есть ли необходимость автоматизированного формирования текстового отчета с полученными результатами фармакоэкономического анализа). Также функциональные возможности включают прогностические свойства модели – на какой временной горизонт планируется строить фармакоэкономическую модель. В данном блоке технического задания можно указать требования к таким специфическим свойствам модели, как регионспецифичность, учет фактора пенетрации рынка новым ЛП и т.п. В дополнении к перечисленным опциям, функциональные возможности отражают требования к структуре фармакоэкономической модели, её программному (посредством какого программного обеспечения она должна быть реализована) и визуальному оформлению. В соответствии с функциональными возможностями представляется удобным выделить три группы фармакоэкономических моделей:

  - простые фармакоэкономические калькуляторы содержат лишь расчеты выбранных методов фармакоэкономического анализа, без возможности учета особенностей характеристик пациентов (маршрута пациента), региональных особенностей. Фармакоэкономические калькуляторы не обладают прогностическими свойствами и лишены какого-либо графического интерфейса;

  - аналитические модели принятия решений (АМПР). Указанный тип моделей обладает широкими функциональными возможностями. АМПР позволяют не только провести различные виды фармакоэкономического анализа, включив в расчет самые разные факторы от региональных особенностей систем здравоохранения до маршрута пациента и т.д., но и обладают удобной графической оболочкой (визуализацией) и другими решениями, повышающими степень восприятия целевой аудиторией представляемых ей выводов. Еще одной полезной опцией АМПР, значительно повышающей практичность АМПР как инструмента поддержки принятия решений, является возможность автоматически формируемого текстового отчета, содержащего фармакоэкономические выводы, полученные на основе локальных введенных данных. Как показывает практический опыт, именно АМПР наиболее полно удовлетворяют запросам ЛПР, так как будучи единожды создана, позволяет проводить фармакоэкономический анализ с учетом особенностей каждого субъекта Российской Федерации;

  - CORE-модели (Cost Outcome Research Effectiveness). Главным отличием CORE моделей от АМПР является более сложный анализ эффективности оцениваемых ЛП, учитывающий множество факторов и требующий привлечения большого количества клинических специалистов и подразумевающий включение в работу медицинских статистиков и т.п. CORE-модели, как правило, разрабатываются на международном уровне и являются наиболее ресурсоемкими и дорогостоящими при разработке. Для CORE-моделей характерны проблемы с адаптацией к условиям российской системы здравоохранения, в силу того, что они разрабатываются на международном уровне высока вероятность использования показателей, информация о которых для России отсутствует. Помимо этого, именно для CORE-моделей наиболее характерна проблема «черного ящика», так как в большинстве случаев, CORE-модели построены по облачному типу (вычисления производятся на удаленном сервере) и процесс вычислений модели недоступен для пользователя [1-6].

Сформулированное техническое задание, фактически, представляет собой идеальное видение разрабатываемой фармакоэкономической модели. Однако, необходимо принимать во внимание тот факт, что любая модель, в том числе и фармакоэкономическая, основывается на некоторых исходных данных. В связи с этим, возможность реализовать фармакоэкономическую модель в соответствии с первоначальным техническим заданием определяется доступностью необходимых исходных данных для моделирования. В случае невозможности получить те или иные исходные данные техническое задание корректируется.

Корректировка технического задания происходит по результатам информационного поиска, целью которого является сбор исходных данных, необходимых для разработки модели.

Примечание: информационный поиск при разработке фармакоэкономической модели включает в себя как поиск и выбор критериев эффективности для проведения различных видов фармакоэкономического анализа («затраты-эффективность», «затраты-полезность», «влияния на бюджет»), так и поиск клинических, эпидемиологических и экономических данных, используемых для отражения маршрута пациента (см. ниже) при построении фармакоэкономической модели.

В ходе проводимого информационного поиска уточняется, какие исходные данные доступны, а какие нет; также определяется возможность получить необходимые данные опосредованно путем их вычисления на основе других параметров. В случае отсутствия указанной возможности оценивается приемлемость использования собственно моделирования недостающих данных (например, базируясь при этом на экстраполяции данных или экспертном мнении) и адекватность принимаемых в связи с этим допущений. Если искомые исходные данные для фармакоэкономической модели, описанной в техническом задании, невозможно ни обнаружить, ни рассчитать, ни смоделировать, то прибегают к корректировке технического задания с целью изменить требования к разрабатываемой фармакоэкономической модели таким образом, чтобы она функционировала без первоначально указанных исходных данных [1,7].

После корректировки технического задания, основываясь на результатах информационного поиска приступают к описанию и реализации сценариев фармакоэкономической модели. Под сценарием фармакоэкономической модели понимается логически завершенный и математически независимо описанный (от других расчетов) путь в модели от вводных данных до выходных данных.

Отражая последствия внедрения того или иного ЛП, фактически, фармакоэкономическая модель описывает определенный участок маршрута (или весь) пациента, связанного с применением оцениваемого ЛП. При этом, маршрут пациента в рамках фармакоэкономической модели имеет две обязательны точки – точка входа пациентов в модель и точка выхода пациентов из модели (с оценкой результата на выходе); при необходимости в модели могут отражаться дополнительно промежуточные этапы между указанными обязательными точками. Принимая во внимание, что маршрут пациента зависит от характеристики пациентов, одна фармакоэкономическая модель может иметь как один сценарий, и в этом случае рассматривать лишь одну группу пациентов с фиксированными характеристиками, так и несколько сценариев, соответствующих различным группам пациентов. Так, например, фармакоэкономическая модель в области онкологии может содержать один сценарий, рассматривая пациентов, получающих ЛП лишь в первой линии терапии, так и несколько сценариев, если помимо первой линии анализируется использование ЛП во второй линии терапии. Также разделение на сценарии в фармакоэкономической модели может зависеть от описываемого этапа оказания медицинской помощи, имея раздельные сценарии для пациентов, получающих медицинскую помощь на амбулаторно-поликлиническом этапе или на этапе стационарного лечения. В тоже самое время, оба приведенных примера, в фармакоэкономической модели возможно реализовать посредством одного сценария, и в этом случае модель будет отражать интегрально лечение пациентов в первой и второй линии терапии или лечение пациентов как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Необходимость выделения отдельных сценариев определяется целями и задачами проводимого фармакоэкономического исследования. Если представляется целесообразным дискретный анализ каждой (под)группы пациентов, в фармакоэкономической модели реализуются соответствующие каждой (под)группе сценарии. В случае, когда интерес представляет оценка лишь определенной (под)группы пациентов или же интегральная оценка при условии, что особенности отдельных (под) групп пациентов не оказывают влияния на общий результат, одного сценария в фармакоэкономической модели может быть достаточно. Аналогичным образом может потребовать разделения на отдельные сценарии сравнение различных пар ЛП между собой.

Маршрут пациента в фармакоэкономических моделях наиболее часто описывается (или отслеживается) с использованием двух подходов к моделированию: модели «дерева решений» и модели Маркова (или их комбинации). Главное различие между указанными подходами заключается в том, что модель «дерева решений» рассматривает состояние

пациентов, как правило, только на входе в модель и на выходе (выход при этом может быть представлен набором конечных состояний), таким образом фактор времени в модели игнорируется (рисунок 1). Конечное состояние в модели «дерева решений» определяется суммой заданных последовательно развивающихся событий, которые случаются с пациентом на протяжении движения по маршруту с определенной вероятностью. Наличие в модели параметров вероятности отражает её прогностический характер (рисунок 2).

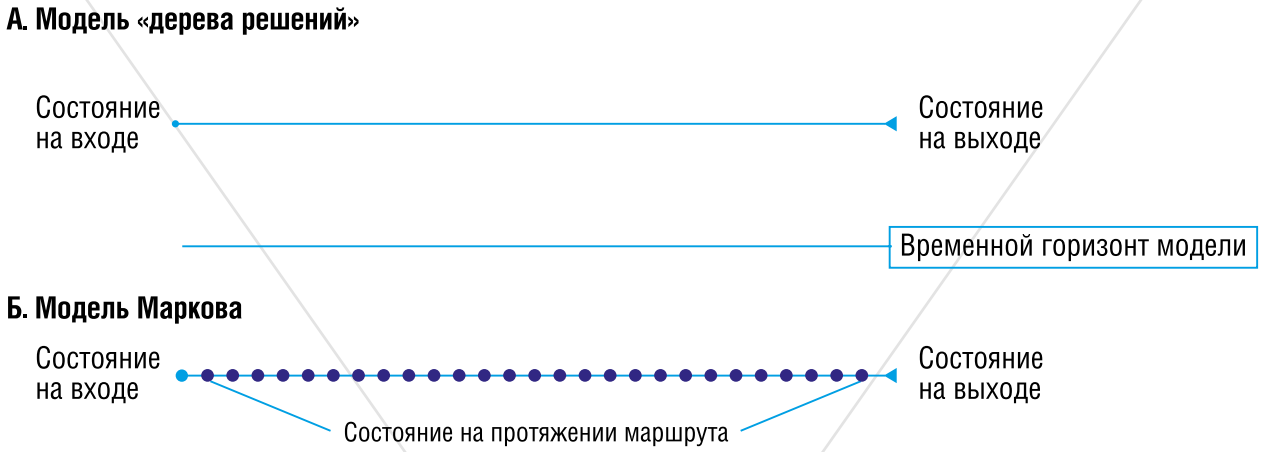

Рисунок 1. Фиксирование движение пациента в модели «дерева решений» (А) и модели Маркова (Б)

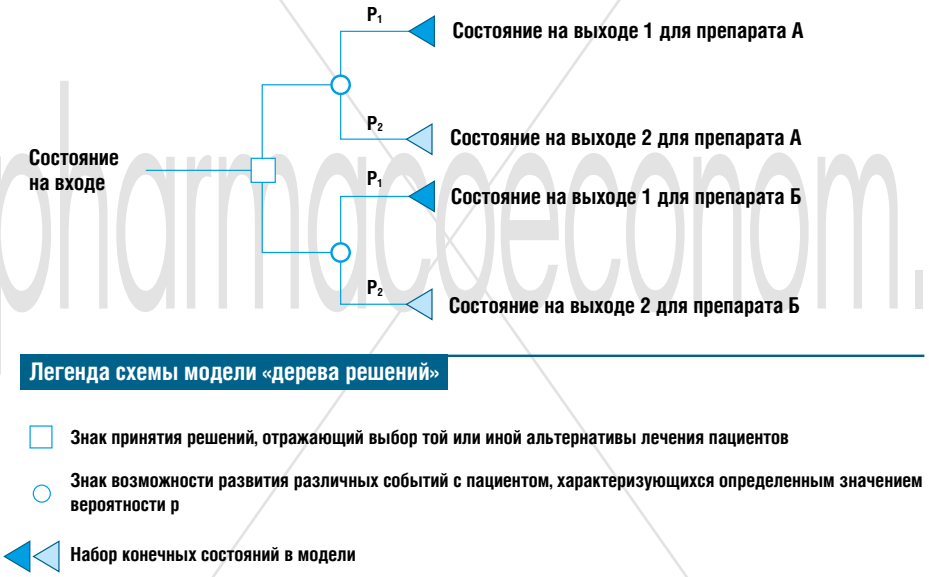

Рисунок 2. Схема модели «дерева решений»

Модель Маркова в свою очередь позволяет анализировать движение пациента на всем протяжении маршрута, благодаря наличию так называемых марковских состояний (рисунок 1). Марковские состояния в случае фармакоэкономических моделей – это фиксированные состояния, в которых может пребывать пациент (например, стадии заболевания, NB! но не обязательно[1]), характеристики которых известны. В этом случае состояние пациентов на выходе из модели с позиции фармакоэкономики определяется как сумма характеристик марковских состояний, в которых пребывали пациенты за рассматриваемый в модели временной горизонт. Из этого следует, что модель Маркова в отличии от модели «дерево решений», учитывает временной фактор. Также существует еще один параметр моделей Маркова – марковский цикл. Он определяет, с какой периодичностью в марковской модели фиксируется пребывание пациентов в том или ином марковском состоянии. Так, например, в рамках заданного временного горизонта фармакоэкономической марковской модели, равного одному году, марковский цикл может быть равен одному или нескольким дням/ неделям/месяцам. Соответственно, чем меньше продолжительность марковского цикла, тем большая степень детализации маршрута пациента достигается. Третьим параметром модели Маркова является вероятность марковского перехода, которая характеризует вероятность перехода пациента из одного марковского состояния в другое в течение одного марковского цикла (или вероятность остаться в текущем состоянии). В связи с марковскими переходами необходимо отметить еще одну особенность марковских состояний: для одних марковских состояний переходы возможны, в то время как для других нет. Например, переход из состояния ремиссии заболевания в состояние обострения заболевания и обратно возможен, в то время как состояние после ампутации нижней конечности делает невозможным возвращение пациента в предшествующее состояние. Также в марковских моделях выделяют адсорбирующие состояние (чаще всего в его роли выступает смерть пациентов), которое определяется как марковское состояние, из которого невозможны переходы ни в одно другое состояние. Выбор как количества учитываемых в фармакоэкономической модели марковских состояний, так продолжительности марковского цикла определяется особенностями рассматриваемого заболевания; значения марковских переходов в фармакоэкономической модели, как правило, отражают эффективность изучаемых ЛП (рис. 3).

Таким образом, фармакоэкономические марковские модели обладают большей точностью в сравнении с моделями «дерева решений», однако являются более сложными в исполнении и требуют большего массива исходных данных. Согласно существующей практике использование моделей «дерево решений» считается целесообразным при фармакоэкономическом анализе остропротекающих заболеваний, продолжительность которых невелика (короткий временной горизонт модели), что позволяет нивелировать фактор игнорирования времени в данном типе моделей.

[1] Выделение марковских состояний не всегда отражает стадийность заболевания, например, в некоторых случаях марковские состояния могут определяться на основе значений каких-либо биохимических показателей.

www.pharmacoeconom.com

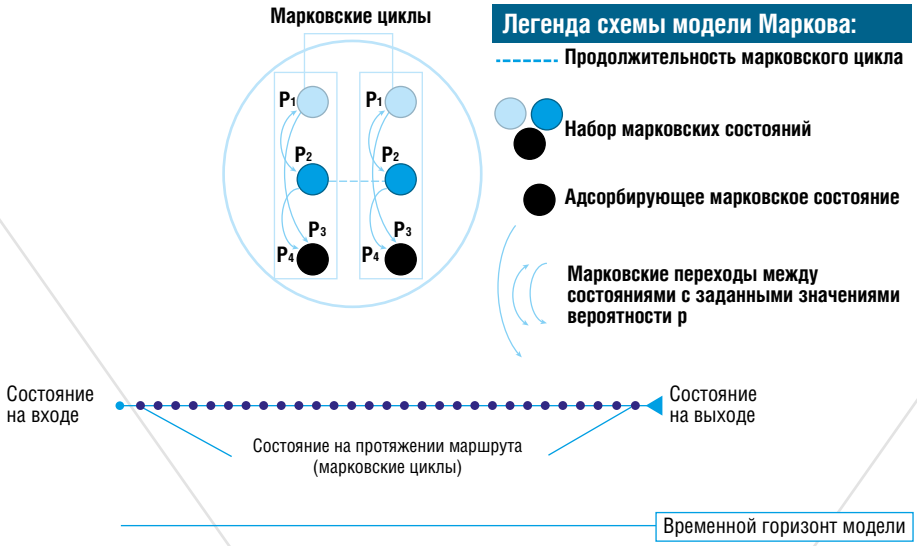

Рисунок 3. Схема модели Маркова

Марковские модели рекомендуется использовать при фармакоэкономических исследованиях хронических заболеваний, или заболеваний, характеризующихся выраженной стадийностью, однако главным условием для реализации модели Маркова является доступность данных о значениях марковских переходов. Возможна комбинация подходов «дерево решений» и марковского моделирования, когда, например, вход пациентов в модель до некоторого промежуточного этапа описывается посредством модели «дерево решений», после чего переходят в модель Маркова со всеми характерными для неё атрибутами – марковскими состояниями, марковскими циклами и переходами [5,7].

Возможные сценарии в фармакоэкономических моделях не исчерпываются только лишь отражением маршрута пациента, но также включают в себя особенности проводимого фармакоэкономического анализа. Реализация в фармакоэкономической модели анализа «затраты-эффективность» будет соответствовать одному сценарию, анализа «влияния на бюджет» – другому. Более того, проведения анализа «затраты-эффективность» на основе различных критериев эффективности в рамках одной фармакоэкономической модели, фактически, означает создание различных сценариев. Аналогичная ситуация возникает при учете затрат в фармакоэкономической модели – один сценарий может отражать учет только прямых затрат (в случае оценки с позиции ЛПУ), тогда как другой сценарий, проводимый с позиции региона, в рамках той же фармакоэкономической модели может включать непрямые затрат. Предусмотренная в фармакоэкономической модели возможность использования различных по уровню цен (зарегистрированных предельных цен (оптовых/розничных), аукционных цен) также подразумевает создание отдельных сценариев для каждого уровня цен (рис. 4) [1-4,5].

Интерактивность фармакоэкономических моделей реализуется за счет их воплощения посредством того или иного программного обеспечения (ПО). Таким образом, достигается возможность в режиме реального времени изменять вводные данные модели и получать фармакоэкономические выводы, применимые к текущим локальным условиям, что и обуславливает высокую прикладную ценность фармакоэкономических моделей. Существуют различные виды ПО для реализации фармакоэкономических моделей, которые можно подразделить на универсальные и специфические. К первой группе можно отнести различные виды электронных таблиц, например MS Excel. Примером специализированных ПО может послужить программа TreeAgePro. Основным отличием специализированных ПО для построения фармакоэкономических моделей от универсальных является наличие встроенных блоков формул, блоков типологизации данных и схематичного отображения моделей для проведения различных видов фармакоэкономического анализа. Преимуществом универсальных ПО является предоставляемая ими гибкость в построении моделей в виду отсутствия шаблонов и доступность. Как правило, универсальные ПО входят в базовое программное обеспечение компьютеров в той или иной комплектации по умолчанию, тогда как специализированные ПО необходимо устанавливать дополнительно за отдельную плату. Таким образом, в случае применение специализированного ПО могут возникнуть проблемы при демонстрации созданной фармакоэкономической модели на неподготовленных компьютерах. В этой связи, на наш взгляд, для создания фармакоэкономических моделей, предназначенных для дальнейшего практического использования и демонстрации, использование универсальных ПО является более предпочтительным.

Рисунок 4. Классификация сценариев в фармакоэкономических моделях

При создании фармакоэкономической модели важным является не только свойство интерактивность, но и удобство использования разработанной модели. Удобство использования фармакоэкономической модели зависит от её интерфейса и структурирования модели. В частности, в интерактивной фармакоэкономической модели предпочтительно предусмотреть порядок взаимодействия модели с пользователем. Так, при открытии модели целесообразно представить описание её свойств (уделяя особое внимание допущениям и ограничениям при моделировании) и последовательность работы в ней. Навигация внутри модели (перемещение между разделами модели) должна быть логична. При этом, условно можно выделить два типа навигаций в фармакоэкономических моделях: последовательную, при которой пользователю при работе с моделью предложен единственно возможный план действий, включающий несколько последовательных этапов (разделов). При последовательной навигации переместиться из данного раздела модели можно только на один вперед или назад (рис. 5).

Использование последовательной навигации удобно в фармакоэкономических моделях, содержащих минимальное количество сценариев. В отличии от последовательной навигации, свободная навигация в модели позволяет пользователю самому выбирать, с каким разделом модели ему работать (рис. 6). Свободная навигация предпочтительна для фармакоэкономических моделей, в которых реализуется множество сценариев.

Каждый раздел модели должен быть четко структурирован как по типу представляемой информации (вводных ли данных (вводные данные по эффективности, вводные данные по затратам, вводные данные по эпидемиологии и т.п.) или выводов (выводы по анализу «затраты-эффективность», выводы по анализу «влияния на бюджет» и т.п.)), так и по её значимости – в начале следует организовывать доступ к основной информации, затем – к второстепенной. Помимо оптимизации структуры фармакоэкономической модели, нельзя не отметить выбор корректного графического дизайна, который будет обеспечивать наилучшее восприятие созданной фармакоэкономической модели. В целях улучшения интерфейса и дизайна фармакоэкономических моделей возможен их перевод во flash технологию, которая добавляет динамики и улучшает визуализацию модели. Возможность автоматического формирования текстового отчета с фармакоэкономическими выводами, полученными на основе введенных локальных данных в фармакоэкономическую модель, также обеспечивается посредством программирования [1-4].

Математически сценарии в фармакоэкономической модели реализуются в формульном аппарате модели, посредством которого на основе вводных данных рассчитываются фармакоэкономические показатели. Объем и сложность математического аппарата определяется количеством: учитываемых в модели факторов (вводных данных), сценариев и реализуемых в модели методов фармакоэкономического анализа, наличием

Рисунок 5. Иллюстрация последовательной навигации в фармакоэкономической модели

www.pharmacoeconom.com

Рисунок 6. Иллюстрация свободной навигации в фармакоэкономической модели

или отсутствием процедуры дисконтирования и т.п. Так в простых фармакоэкономических калькуляторах формульный аппарат сводится к описанию расчетов анализа «затраты-эффективность» или «влияния на бюджет», тогда как в случае более сложных фармакоэкономических моделей (АМПР, CORE-модели) могут быть использованы алгоритмы оптимизации и прогностические расчеты, в т.ч. с применением техник симуляций. Специфического формульного аппарата требует математическая реализация подходов моделирования по типу «дерева решений» и модели Маркова. Интерактивные фармакоэкономические модели практически всегда подразумевают использование элементов Булевой алгебры [7].

Также в контексте математического описания фармакоэкономических моделей можно выделить детерминированные и стохастические модели. Первые характеризуются использованием дискретных данных – заданных численных значений, тогда как в стохастических моделях вычисления производятся на основе заданных параметрах распределений тех или иных величин (вводных данных). При этом результатом детерминированных моделей являются точечные оценки, в то время как стохастические модели позволяют произвести интервальную оценку в форме области возможных значений, каждое из которых имеет свою вероятность наступления. Таким образом, стохастические модели более эффективно реализуют прогностическую функцию, демонстрируя все возможные результаты в соответствии с заданными распределениями значимых оцениваемых параметров. В рамках создания фармакоэкономической модели посредством ПО, математическое описание модели представляет собой написание программного кода разрабатываемой фармакоэкономической модели [7].

Результаты фармакоэкономического моделирования, как и результаты любого фармакоэкономического исследования, должны быть подвергнуты анализу чувствительности с целью определения их устойчивости при возможном изменении вводных данных. В этой связи представляется целесообразным разработать в рамках создаваемой фармакоэкономической модели блок анализа чувствительности.

Заключительным этапом разработки фармакоэкономической модели является её валидация для оценки адекватности отражения в модели описываемого объекта и получаемых выводов по отношению к действительности.

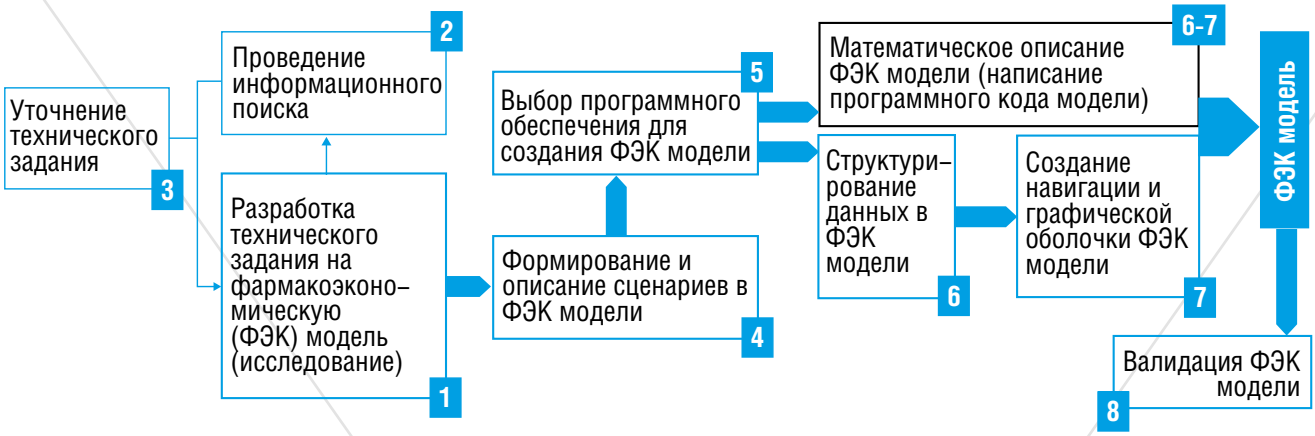

Рисунок 7. Алгоритм разработки фармакоэкономической модели

Таким образом, результатом корректного проведенного фармакоэкономического моделирования, алгоритм которого представлен на рисунке 7, является создание фармакоэкономической модели – мощного инструмента поддержки принятия решений, существенно повышающего практическую ценность фармакоэкономической оценки.

Список литературы:

1. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика в онкологии. М.: ЗАО «Шико», 2011. – 568 с.
2. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 352 с.
3. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика в офтальмологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 304 с.
4. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2011. – 128 с.
5. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. О возможностях совмещения анализа «влияния на бюджет» и анализа «затраты-эффективность» - создание «3D» фармакоэкономической модели // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т.2, №3. - С.4-8.
6. Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. Методологические основы моделирования при проведении фармакоэкономических исследований: разные уровни сложности и разная ценность полученных результатов // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т.2, №2. - С.9-15.
7. Хэмди Таха. Введение в исследование операций. Вильямс, 2001. – 912 с.

www.pharmacoeconom.com