



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Metody diskrétní simulace v procesu hodnocení screeningového programu

Methods of discrete simulation in the process of evaluation of screening program

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Vedoucí práce: Ing. Vojtěch Kamenský

Bc. Hana Hejhalová

Kladno 2021

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Hejhalová** Jméno: **Hana** Osobní číslo: **483287**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Metody diskrétní simulace v procesu hodnocení diabetické retinopatie

Název diplomové práce anglicky:

Methods of discrete simulation in the process of diabetic retinopathy

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je vytvoření modelu progresu onemocnění pro hodnocení screeningového programu. Analyzujte současný stav použití discrete event simulací ve zdravotnictví a popište výhody a nevýhody jejich použití. V následné praktické části vytvořte model vývoje onemocnění diabetické retinopatie pro potřeby hodnocení screeningového programu. Mimo metody modelování pomocí DES využijte v práci metody HTA a analýzy citlivosti. Výstupem práce bude mimo zhodnocení screeningového programu vytvoření uživatelsky nastavitelného modelu v prostředí excel a programu R.

Seznam doporučené literatury:

- [1] R. Davies, P. Roderick, C. Canning, S. Brailsford, The evaluation of screening policies for diabetic retinopathy using simulation, Diabetic Medicine, ročník 19, číslo 9, 2002
- [2] J. Jaime Caro, Jörgen Möller, Advantages and disadvantages of discrete-event simulation for health economic analyses, Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, ročník 16, číslo 3, 2016
- [3] Jonathan Karnon, James Stahl, Alan Brennan et al., Modeling using Discrete Event Simulation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4, Value in Health, ročník 15, číslo 6, 2012

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Vojtěch Kamenský

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Ing. Ondřej Gajdoš

Datum zadání diplomové práce: **25.09.2020**

Platnost zadání diplomové práce: **18.09.2022**

Doc. Ing.
Martin
Rožánek, Ph.D.
Digitálně podepsal
Doc. Ing. Martin
Rožánek, Ph.D.
Datum: 2021.03.03
22:25:38 +01'00'...

doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr. Jozef
Rosina, Ph.D., MBA
Digitálně podepsal prof. MUDr.
Jozef Rosina, Ph.D., MBA
Datum: 2021.03.04 13:20:00
+01'00'

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
podpis děkana(ky)

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Student(ka) bere na vědomí, že je povinnen(a) vypracovat diplomovou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací. Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v diplomové práci.

.....
Datum převzetí zadání

.....
Podpis studenta(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Metody diskretní simulace v procesu hodnocení diabetické retinopatie“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 12. 8. 2021

.....

Bc. Hana Hejhalová

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala panu Ing. Vojtěchu Kamenskému za pomoc, rady, cenné připomínky a trpělivost, kterou mi poskytl při zpracování této diplomové práce.

ABSTRAKT

Název práce: Metody diskrétní simulace v procesu hodnocení diabetické retinopatie

Tato diplomová práce se zabývá problematikou diabetické retinopatie, screeningem a léčbou v souvislosti s nákladovou efektivitou z pohledu pojišťovny a využitím QALY jako efektu terapie. Cílem práce bylo vytvořit model progresu onemocnění pro hodnocení screeningového programu. Pro vytvoření tohoto modelu byla použita metoda diskrétních simulací (simulace událostí), dále byly využity metody HTA a analýzy citlivosti. Dle výsledků simulací vychází screening jako dominantní intervence, kdy poskytuje více efektu za menší náklady, avšak citlivostní analýzy, zvláště probablistická citlivostní analýza, ukázaly heterogenitu výsledků.

Klíčová slova

Diabetická retinopatie, diskrétní simulace, screening, nákladová efektivita

ABSTRACT

The title of the Thesis: Methods of discrete simulation in the process of evaluation of screening program

This diploma thesis deals with the issue of diabetic retinopathy, screening, and treatment in connection with cost-effectiveness from the perspective of the insurance company and the use of QALYs as an effect of therapy. The aim of the work was to create a model of disease progression for the evaluation of a screening program. The method of discrete simulations (event simulation) was used to create this model, as well as HTA methods and sensitivity analyzes. According to the results of the simulations, screening is based on a dominant intervention, providing more effect at lower cost, but sensitivity analyzes, especially probabilistic sensitivity analysis, have shown heterogeneity of results.

Keywords

Diabetic retinopathy, discrete event simulation, screening, cost effectiveness

Obsah

Seznam symbolů a zkratk	9
Seznam obrázků	9
Seznam tabulek	9
1 Úvod	10
2 Analýza současného stavu	11
2.1 Hodnocení zdravotnických technologií.....	11
2.2 Základní kroky HTA.....	11
2.3 Diskrétní simulace.....	12
2.3.1 Výhody, nevýhody a limitace DES.....	13
2.4 DES a zdravotnictví.....	16
2.4.1 Oblasti využití DES.....	16
2.4.2 Provoz zdravotnických a pečovatelských systémů.....	18
2.4.3 Modelování progresu onemocnění.....	19
2.4.4 Modelování screeningu.....	19
2.4.5 Modelování zdravotního chování.....	19
2.5 DES a použití v HTA.....	20
2.6 Screening.....	24
2.7 Diabetická retinopatie.....	25
2.7.1 Screening diabetické retinopatie.....	26
3 Cíle práce	28
4 Metody	29
4.1 DES.....	29
4.1.1 Prvky modelu.....	30
4.1.2 Postup řešení úloh pomocí simulací.....	30
4.1.3 Atributy v DES.....	30
4.2 Analýza nákladové efektivity.....	32
4.2.1 Princip CEA.....	32
4.3 Nastavení nákladové analýzy.....	34
5 Výsledky	35
5.1.1 Modelová struktura.....	35

5.2	Vstupní data modelové struktury	36
5.2.1	Funkce a struktura modelu	36
5.2.2	Data popisující vývoj onemocnění	37
5.2.3	Náklady uvažované v modelové struktuře	39
5.2.4	Uvažované vstupy kvality života.....	39
5.2.5	Simulace účinnosti léčby diabetické retinopatie	40
5.2.6	Další použitá vstupní data	40
5.3	Výsledky základního scénáře	41
5.3.1	Deterministická analýza citlivosti	42
5.3.2	Probabilistická analýza citlivosti.....	44
6	Diskuse	45
7	Závěr	47
	Seznam použité literatury	48
8	Příloha A – Intervence se screeningem	56
9	Příloha B – intervence bez screeningu	70
10	Příloha C – CEA	84
11	Příloha D – Probabilistická analýza citlivosti	85

Seznam symbolů a zkratk

Seznam zkratk

Zkratka	Význam
HTA	Hodnocení zdravotnických technologií (Health Technology Assessment)
DES	Diskrétní simulace, simulace diskrétní události (Discrete Event Simulation)
DM	Diabetes mellitus
DR	Diabetická retinopatie
CEA	Analýza nákladové efektivity (Cost-effectiveness analysis)
ICER	Poměr přírůstkových nákladů a efektivních nákladů; inkrementální poměr (Incremental cost-effectiveness ration)
PDR	Proliferativní diabetická retinopatie
NPDR	Neproliferativní diabetická retinopatie
ME	Makulární edém
KSME	Klinicky signifikantní makulární edém

Seznam obrázků

Obrázek 5.1: Modelová struktura	35
Obrázek 5.2: Přechody onemocnění	38
Obrázek 5.3: Přechody onemocnění II	38
Obrázek 5.4: Probabilistická analýza citlivosti	44

Seznam tabulek

Tabulka 4.1: Nastavení nákladové efektivity	34
Tabulka 5.1: Rozdělení pravděpodobnosti	37
Tabulka 5.2: Náklady na screening a léčbu DR [64, 65].....	39
Tabulka 5.3: Kvalita života [66, 67].....	40
Tabulka 5.4: Použitá vstupní data.....	41
Tabulka 5.5: Výsledky základního scénáře	41
Tabulka 5.6: Deterministická analýza citlivosti	43

1 Úvod

Tato diplomová práce se zabývá screeningem diabetické retinopatie (DR) a vytvářením modelu progresu tohoto onemocnění pro hodnocení jeho nákladové efektivity.

Diabetická retinopatie je jednou ze závažných komplikací onemocnění diabetes mellitus, které je v populaci velmi rozšířené. Screening tohoto onemocnění je velice důležitý z důvodu včasného podchycení příznaků, případné léčby a ovlivnění nejen kvality zraku, ale i kvality života.

Pro tuto práci byla vybrána metoda diskrétních simulací, pomocí kterých bylo možné vytvořit model, který věrněji zachycuje průběh DR než jiné modelovací techniky (například Markovovy modely nebo rozhodovací stromy). Cílem simulací bylo ukázat vliv screeningu tohoto onemocnění na pacienty. To znamená, že model porovnává 2 skupiny pacientů. Ty, kteří se účastní screeningu, a ty, kteří se ho neúčastní. Dále se model zabývá také náklady screeningu a léčby tohoto onemocnění a změnami kvality života pacientů s diabetem a diabetickou retinopatií.

K těmto účelům práce využívá již zmíněné diskrétní simulace, metody HTA a citlivostní analýzy (deterministická, probabilistická a analýza scénářů).

2 Analýza současného stavu

V této části práce jsou shrnuty teoretické poznatky z oblasti využití discrete event. Simulací v hodnocení zdravotnických technologií, diabetickou retinopatií a problematikou screeningu.

2.1 Hodnocení zdravotnických technologií

Hodnocení zdravotnických technologií (HTA) je multidisciplinární proces, který je zaměřen na hodnocení nových zdravotnických technologií, přesněji jejich vlastností, účinků a jiných dopadů. Shrnuje informace o otázkách lékařských, sociálních, ekonomických a etických souvisejících s používáním zdravotnických technologií. Jeho cílem je informovat o formulaci bezpečných a účinných zdravotních politik, které jsou zaměřeny na pacienta a snaží se dosáhnout nejlepší hodnoty [1]. Metody HTA zahrnují systematické hodnocení srovnávající přínos farmaceutických výrobků a dalších zdravotnických technologií, dále cenovou a úhradovou regulaci, která má dopad na veřejné i soukromé plátce, a nakonec proces, při kterém se rozhoduje o zařazení či nezařazení dané zdravotnické technologie na oficiální seznam zdravotnických prostředků, a rovněž správu seznamu zdravotnických prostředků [2].

HTA je možné používat k poradenství nebo informacím o politikách a rozhodnutích souvisejících právě s technologiemi. Účelem HTA je napomoci a informovat regulační agentury, plátce, lékaře a pacienty, nemocnice a celé sítě zdravotní péče, organizace stanovující normy pro zdravotnické technologie, úřady (Ministerstvo zdravotnictví, zákonodárce), investory atd. Používání hodnocení zdravotnických technologií má zajistit zlepšení kvality zdravotní péče, zejména podporovat vývoj a aktualizaci širokého spektra norem a pokynů [1].

HTA tedy může zkoumat jednu či více vlastností nebo dopadů zdravotnických technologií. Nejčastěji se jedná o technické vlastnosti, bezpečnost, účinnost, ekonomické atributy nebo dopady, a nakonec sociální, právní, etické a politické dopady [1].

2.2 Základní kroky HTA

V praxi HTA existují rozdíly v již zmiňovaném rozsahu a hloubce tématu, výběru metod a úrovni podrobnosti. Přesto většina těchto aktivit zahrnuje tyto základní kroky [1].

1. Identifikace témat hodnocení.
2. Zadání problému nebo otázky.
3. Určení organizačního místa nebo odpovědnosti za posouzení.
4. Získání dostupných relevantních důkazů.
5. Získání a shromáždění nových důkazů (dle potřeby).
6. Posouzení/interpretace kvality důkazů.
7. Integrace důkazů.
8. Formulace zjištění a doporučení.
9. Šíření zjištění a doporučení.
10. Sledování dopadů [1].

Pořadí těchto kroků se může lišit. Často se jednotlivé kroky prolínají, mění se jejich pořadí nebo se některé přeskakují [1]. Jednou z možností, jak provést integraci dopadů a formulovat zjištění a doporučení, je využití modelování a simulací v procesu hodnocení zdravotnických technologií. Problematikou modelování a simulací se zřetelem na oblast diskrétní simulace se budou věnovat následující kapitoly.

2.3 Diskrétní simulace

Pod pojmem diskrétní simulace je důležité si představit tvorbu modelu, který napodobuje řadu skutečností reálného objektu. Nejen elementy pro tvorbu diskrétních simulací představují skutečný systém, ale i pět hlavních reálií (data, struktura, logika, layout, statistika) a model. Modelování spočívá v převodu struktury reálných vlastností a objektů na objekty a parametry modelových prvků. Do modelu se převádí samozřejmě pouze prvky a vlastnosti, jenž přispívají ke splnění cíle projektu [3].

Pokud mluvíme o diskrétních simulacích, zabýváme se simulacemi, které pracují s událostmi. Tím se rozumí děj, který probíhá na určitém místě v určitý čas [4, 5]. Pokud chceme do diskrétních simulací zahrnout déle trvající děj, nahradíme ho více po sobě jdoucími událostmi/určitými okamžiky. Pro představu chceme nasimulovat cestu autem, ta je déle trvajícím dějem, tudíž ji musíme rozdělit na okamžiky. Prvním okamžikem je začátek jízdy (odjezd) a druhým je konec jízdy (příjezd). Čas mezi těmito okamžiky se rovná celkové délce cesty autem [4].

Přístup ke vztahům a dějům můžeme označit za logiku simulace. Při simulaci určitého děje je na něj možné nahlížet různými způsoby/logikami [4]. Logika postihuje

pravidla a procesy, kterými se řídí interakce mezi objekty modelu [3]. I přes použití různých způsobů se dostáváme k totožným výsledkům. Jediné rozdíly nastanou ve snadnosti a pochopitelnosti implementace a v efektivitě výpočtů [4].

Layoutem se rozumí prostorové rozvržení objektů modelu. Umožňuje uvážit rozměry a vzdálenosti. Je důležitý při interpretaci modelu a sledování změn. Fungováním reálných systémů je vždy doprovázeno velkým množstvím obíhajících dat. Pokud chceme vytvářet modely, je nutné nejdříve posbírat a vyhodnotit velký objem dat (automaticky nebo ručně, průběžně nebo jednorázově, cíleně na určité parametry). Abychom model zjednodušili a přiblížili se skutečnosti, je nutné definovat funkce systému pomocí statistiky, agregovat je a následně použít v modelu [3].

Při simulaci operací můžeme děje rozdělit na tři části/přístupy. Nejširším pojmem je v tomto případě proces. Tím se rozumí celý objekt obsahující větší množství aktivit. Užším pojmem je aktivita – déle trvající konkrétní děj, který nahrazuje dvě události. Nejužším pojmem je okamžitá událost, která se obvykle používá v párech (začátek a konec děje) [4, 5, 6].

Každá simulace musí danou operaci zpracovat ve správném pořadí událostí. Ty jsou seřazeny podle času, ve kterém přicházejí na řadu [4].

2.3.1 Výhody, nevýhody a limitace DES

Nejčastěji zmiňovanou výhodou využití DES obecně je prověření či vyzkoušení určitého systému bez nutnosti vynaložení zdrojů na realizaci tohoto systému. Díky DES nevznikají náklady na vytvoření systému, náklady spojené se špatným rozhodnutím či úpravami daného systému apod. Výhody DES souvisí s větší flexibilitou kolem implementace a populace komplexních modelů, které mohou poskytnout přesnější nebo platnější odhady přírůstkových nákladů a výhod alternativních zdravotnických technologií [7]. Další podstatnou výhodou je možnost úpravy toku času. Určité jevy je tak možné zkrátit či naopak prodloužit pro jejich důkladné prozkoumání. Diskrétní simulace se využívají v širokém spektru oblastí (výroba, logistika, armáda aj.), díky nim je možné pochopit příčiny vzniku sledovaného úkazu v reálném systému (určení příčin zkoumáním rekonstrukce událostí). Dalším důvodem je také možné navrhování a zkoumání provozních zásad, postupů nebo metod bez přerušení stávajících činností systému. Nasimulovat je možné velmi složité systémy, které nejsou řešitelné analytickými metodami. V neposlední řadě jsou výhodami také komplexnější pohled na

studovaný problém a pochopení reálného systému díky simulacím a možnost využití již vytvořeného simulačního modelu v dalších činnostech podniku [4, 5, 6].

DES jsou vyvinuty pro modelování systémů, kde entity soutěží o omezené zdroje a podle potřeby vytvářejí fronty. Dále jsou u těchto simulací definované události jako klinicky relevantní výskyty a entity jako lidé s individuálními atributy odrážejícími vlastnosti určující průběh (předpokladem je nekonečná kapacita zdrojů, tudíž jsou fronty eliminované). Výhodou je také množství problémů, které mohou DES řešit, základna události je flexibilnější a přirozenější než použití stavů. Specifikace události a atributy usnadňují manipulaci se složitou logikou. Logika pro určení následujícího kroku zahrnuje zkoumání různých aspektů (zohlednění času na léčbu, předchozí zkušenosti apod.). V DES se to řeší u události vedoucí k přepnutí léčby implementací algoritmu změny. Diskrétní simulace umožňují kompaktnější reprezentaci modelu bez ohledu na stupeň složitosti, dále usnadňuje předávání modelu laikům a je v souladu s klinickým myšlením [8].

DES umožňují aplikovat konkurenční rizika. Ta je možné převést do odpovídajících časů. Zpracování těchto rizik v čase zlepšuje přesnost odhadů. Díky tomu se odstraní potřeba korekcí v polovině cyklu [8].

Mezi značné výhody DES také patří schopnost modelovat heterogenitu (lidé se liší v demografii, biologických rizikových faktorech, fyziologických funkcích apod.). DES mohou přesahovat hranice HTA a vytvářet modely plánovaných klinických hodnocení a pomáhat optimalizovat jejich design a vytvářet intervenční srovnání, která dosud nebyla studována v žádné studii [8].

Značnou nevýhodou DES je, že vytváření modelů vyžaduje odborné školení. I přesto nejsou modely jednoho systému od různých autorů nikdy shodné. Další nevýhodou je interpretace výsledků. Výstupy simulací jsou v podstatě náhodné veličiny, které vycházejí z náhodných vstupů. Proto je těžké určit, zda je pozorování výsledkem vzájemných vztahů v systému či výsledkem nahodilosti. Složité modely mohou být časově i finančně náročné. Při jejich šetření tak může docházet ke zkreslení či vytvoření analýzy, která je pro daný účel nedostatečná. V neposlední řadě je vhodné zmínit také lidský faktor – nevýhodou tedy je nevhodné či chybné použití simulace [4, 5, 6].

Pravděpodobně největší nevýhodou použití diskrétních simulací pro HTA je, že tato technika nebyla určena pro tento účel. Diskrétní simulace byly navrženy k modelování

průmyslových systémů. Použití DES pro HTA zahrnuje co nejlepší využití veškerých nástrojů a jejich přizpůsobení různým účelům. Některé modely mohou fungovat bez problémů, ovšem tato technika není přizpůsobena problémům, které nastávají v HTA. Mnoho prvků je nadbytečných a jiné jsou silně modifikovány [8].

Většina nevýhod DES pro HTA je pouze protějškem jeho výhod. Technika sice umožňuje sestavení modelu do hloubky potřebné k vyřešení rozhodovacího problému, ale může vést ke složitější struktuře a potřebě dalších kontrolních rovnic. Zvýšená složitost a úroveň podrobností, i když je to pro daný problém vhodné, snižuje průhlednost a ztěžuje pochopení modelu a ověření, že se jedná o přiměřené zastoupení a správné provedení [8].

Schopnost DES zvládnout složitější struktury a implementovat potřebné komponenty problému zvyšuje požadavky na data. Každá rovnice a její prvky musí být naplněny údaji z příslušných skutečných populací. Velice žádoucí je přístup k informacím na individuální úrovni, což je v tomto oboru zároveň výzva. Požadavky na údaje jsou výraznější, pokud tyto údaje ovlivňují předpověď modelu [8].

Účelem modelů je napodobení reálného objektu, které je důležité pro zkoumání jeho chování. Simulační modely jsou deskriptivní – říkají, co se stane za určitých podmínek. Jedná se ale pouze o „předpověď počasí.“ Uvádí se následující omezení simulačních modelů:

- problémy s popisem rozhodovacích pravidel,
- kvantifikace proměnných,
- výběr hranic a mezi systému [9].

Aby došlo ke správnému řešení heterogenity a různorodého průběhu nemoci, používají DES náhodná čísla k implementaci výběru z distribucí. Tento přístup není pro DES jedinečný, výsledky se při každém spuštění mírně mění. Z tohoto důvodu je potřeba provést model mnohokrát, aby došlo ke shromáždění souboru možných výsledků, ze kterých se odhadne průměr (stochastická analýza). To trvá déle než deterministická analýza. Může prodloužit dobu běhu, a to zejména ve složitých situacích. Časově náročné běhy jsou otravné a mohou omezit analýzy nejistoty a snížit motivaci modelářů zkoumat citlivost [8].

Velmi důležitý rys DES je možnost použití entit k reprezentaci lidí spolu s jejich odpovídajícími atributy. Nejde ale o simulace skutečných jedinců (nevytváří přizpůsobené předpovědi pro skutečné pacienty). DES odhadují účinky v populaci. Subjekty slouží pouze jako prostředek vyvolávající události. Odrážejí sice profily

určujících hodnot existujících v populaci, ale nenesou množství známých a neznámých informací potřebných k reprezentaci konkrétního jedince [8].

Modely DES je možné vytvářet i pomocí tabulek MS Excel, ale konstrukce jsou mimořádně obtížné, protože výpočty v tomto softwaru nejsou v souladu se sekvenční povahou DES. Využívají se tedy specializované softwary, které mohou zpracovat hodiny, naplánovat události a najít další události, umožnit dynamické vytváření entit, přiřadit hodnoty atributů, zpracovávat události ve vhodnou dobu, a dokonce implementovat animaci struktury modelu pro usnadnění vizualizace, porozumění a ladění. Speciální softwary jsou drahé a vyžadují schopnosti a přístup ke strukturování DES (vyšší požadavky na školení) [8].

2.4 DES a zdravotnictví

2.4.1 Oblasti využití DES

V každém oboru je možné simulovat velké množství systémů. To samé platí pro zdravotnictví. Diskrétními simulacemi ve zdravotnictví se zabývá velké množství studií. Tyto studie se týkají buď určité oblasti, nebo konkrétní situace či konkrétního onemocnění.

Dle přehledových studií je možné DES ve zdravotnictví rozdělit do více oblastí/kategorií. Tyto kategorie se podle jednotlivých studií liší [10, 11, 12, 13, 14]. Možné rozdělení DES do oblastí je na:

- provoz zdravotnických a pečovatelských systémů,
- progresi onemocnění,
- screening,
- modelování zdravotního chování [10, 12].

U tohoto dělení mají jednotlivé kategorie další podskupiny. Největší podíl zaujímá operační výzkum. Podkategorie progresu onemocnění je především ekonomické hodnocení, jehož význam v dnešní době roste. Nejvíce zkoumaná onemocnění ve spojitosti s DES jsou onemocnění oběhového systému, nervového systému a novotvarů [10].

Další možnost rozdělení diskretních simulací ve zdravotnictví je na:

- provoz zdravotnického systému,
- progresi onemocnění,
- zdravotní chování [10].

Pod těmito kategoriemi je možné si představit modelování procesů a služeb ve zdravotnických a pečovatelských systémech. Dochází k vytváření simulací, které mají napomáhat zkrácení čekací doby, snížení množství pacientů u jednotlivých specialistů či zefektivnění práce pečovatelů. Studie, které se zabývají určitým onemocněním a jeho progresí, předpovídají vývoj určité choroby v závislosti na změnách chování či určitých stavů pacientů. Také zkoumají účinky jednotlivých léčiv a náklady na danou léčbu. Simulace zdravotního stavu předpovídá vznik určitých stavů, délku života apod [15, 16].

DES mohou zahrnovat různé typy sledovaných parametrů, které představují průběh nemoci, obsahují klinické a administrativní otázky (o kom otázka je; jaká je zvažovaná intervence; jaký je žádoucí výsledek apod.), náklady či hodnotu kvality života. Podle těchto parametrů můžeme diskretní simulace dělit i do těchto oblastí:

- léčba,
- stanovení priority pacientů,
- provádění klinických objednávek [13].

Další možnost rozděluje DES ve zdravotnictví na:

- nemocnice,
- pohotovosti,
- ambulance,
- demografické poskytování zdravotní péče,
- dodavatelský řetězec zdravotní péče [11].

V případě tohoto rozdělení dochází někdy ke spojení nemocnice a pohotovosti do jedné kategorie. K rozdělení ale dochází především při vysoké poptávce pohotovostních služeb oproti poptávce po ambulancích. Dodavatelský řetězec zahrnuje dodávky zboží a služeb poskytovatelům zdravotní péče [11]. V České republice dělíme zdravotnická zařízení do 3 kategorií dle poskytovatele zdravotní péče. Tím může být stát (státní zařízení), územní orgán (krajská, městská a obecní zařízení) a fyzická osoba, popř. církev či jiná právnická osoba (soukromá zařízení). V soukromých zařízeních pracuje 56,5 % lékařů, v krajských, městských či obecních zařízeních 23,4 % lékařů a ve státních zařízeních 20,1 % lékařů [17].

Jedna ze studií [14] se také zaměřuje na tyto oblasti:

- tok pacientů (zlepšení, zkvalitnění),
- řízení kapacity lůžek,
- personál (jeho rozvrh),
- řízení postupů přijímání a rozvrhování pacientů,
- používání pomocných zdrojů (laboratoře, lékárny) [14].

2.4.2 Provoz zdravotnických a pečovatelských systémů

Ve zdravotnictví existuje několik druhů zdravotnických systémů (systémy založené na pojištění, státní zdravotnictví). Ve všech těchto systémech neustále probíhají složité procesy. Právě tyto procesy jsou podnětem k modelování pomocí DES. Účelem těchto modelů je, aby poskytovatelé (manažeři ve zdravotnictví apod.) chápali základní mechanismy fungování daného systému. Dalším účelem je komplexně vyšetřit složité vztahy mezi různými sekcemi systému. Po důkladném prozkoumání je možné přijímat optimální provozní a administrativní rozhodnutí [18, 19]. Jak již bylo zmíněno, operační výzkum zabírá největší část kategorie provozu zdravotnických a pečovatelských systémů.

Diskrétní simulace jsou omezeny na konkrétní samostatné zdravotnické jednotky s občasnými pokusy modelovat širší scénáře [20, 21]. Obvykle se simulace provozu zdravotnických a pečovatelských systémů zaměřují na mikrosystémy a modelování pracovních toků pohotovostních oddělení a jednotek intenzivní péče [22]. Modeluje se i koordinace mezi jednotlivými odděleními nebo mikrosystémy. I přes náročnost je snaha vytvářet modely širších systémů poskytování zdravotní péče (rozsáhlejší zařízení) [12].

Diskrétní simulace se používají k široké škále operací ve zdravotnictví. Proto byla odvozena taxonomie, která obsahuje hlavní modelované procesy (plánování pacienta a zaměstnanců, přidělování zdrojů, plánování a řízení kapacity, plánování personálu, diagnostika systému a hodnocení účinků provozních změn) [12].

2.4.3 Modelování progresu onemocnění

Modelování progresu onemocnění pomocí DES slouží především ke konstrukci průběhu onemocnění, ale také k vymezení hranic či pojmů s daným onemocněním souvisejících. Simulace tedy obsahuje přechody zdravotního stavu a události spojené s nemocí, kterými mohou pacienti procházet [22, 23]. Diskrétní simulace jednotlivých onemocnění napomáhají rozhodování lékařů při dostatečném množství informací. Dle aktuálních výsledků daného pacienta vybírají vhodnou léčebnou alternativu (užívané léčivo, konzervativní x chirurgická (radikální) léčba) [24]. Důvodem k modelaci progresu onemocnění je také zjišťování nákladové efektivity dané léčby, nejvýhodnější možnosti léčby založené na ekonomických nákladech nebo dopadu na zdraví a budoucích požadavků na zdravotnictví [12].

2.4.4 Modelování screeningu

Modelování screeningu se opět používá ke zjištění nákladů a zdravotních výsledků určitého onemocnění. Jeho přínosy se měří pomocí QALY (závislost let života a jeho kvality). Náklady se měří především z pohledu plátce a systému zdravotní péče [12]. Nejčastěji sledovaným onemocněním je v tomto případě rakovina. Modeluje se screening rakoviny prsu, tlustého střeva či konečníku [25, 26]. Mimo rakovinu je možné se setkat se simulací screeningu tuberkulózy [27], onemocněními spojenými s diabetes mellitus (diabetická retinopatie) [28] či dysplazie kyčle u dětí [29].

Screening rakoviny prsu dominuje nad ostatními onemocněními. Proto se používají DES ke zkoumání nákladů a výsledků různých mamografických programů či alternativních programů screeningu rakoviny prsu. U daných zařízení nebo programů se zkoumají i odlišné provozní podmínky [12].

2.4.5 Modelování zdravotního chování

Jak již bylo zmíněno, DES se používají v mnoha, nejen průmyslových, odvětvích. V této kategorii je navíc modelování zdravotnických procesů velmi specifické.

V průmyslových odvětvích dochází k vytváření simulací, jejichž subjekty jsou výrobní stroje či materiály. Ve zdravotnictví je proces vytváření modelů složitější. Důvodem je to, že subjekty jsou v tomto případě lidé (pacienti, poskytovatelé zdravotní péče). Tyto modelace tedy komplikuje chování těchto subjektů (psychologické či behaviorální rysy). Při začlenění těchto rysů vzniká při vytváření simulace často problém. Při modelování chování pacientů či poskytovatelů zdravotní péče je úkolem předpokládat jejich chování v určitých situacích v závislosti na čase [12]. Cílem je co nejpřesněji namodelovat chování tak, aby simulace odrážela to, co se ve skutečnosti děje (docházkové chování, emoce, poznání, sociální status apod.) [30]. Pomocí simulace se poté určují nejvlivnější a neúčinnější mechanismy pro podporu žádoucího chování [12].

Nejčastější pokusy o modelování chování se týkají kouření – pokusy o odvykání, znovu propuknutí závislosti, odpovídající chování při odvykání. Cílem těchto DES je identifikovat nákladově nejefektivnější strategie odvykání kouření pro různé populace [31, 32].

2.5 DES a použití v HTA

Značné množství studií, u kterých se využívají DES, se zabývá progresí onemocnění a screeningem (*Helicobacter pylori*, rakovina (plic, prsu), dysplazie kyčle, diabetická retinopatie apod.). Zhodnocené studie se tedy v největší míře zabývají právě hodnocením screeningu za pomoci DES.

Například společnost Ontario Health (Quality) ve své studii vyhodnocuje klinickou a osobní užitečnost a nákladovou efektivitu sekvenace genomu u lidí s nevysvětlitelnými vývojovými postiženími nebo vícečetnými vrozenými anomáliemi. Nejdříve provedli systematické vyhledávání klinických důkazů v literatuře. Vyhodnocení probíhalo pomocí nástrojů pro posouzení rizika zkreslení pro nerandomizované studie, kvality souboru důkazů podle pracovní skupiny GRADE. Důležité byly také preference pacientů pro genetické testování nevysvětlitelných vývojových postižení nebo vícenásobných vrozených anomálií. Společnost Ontario Health (Quality) zajímala ekonomická literatura spojená s tímto tématem (nalezeno 8 studií). Žádná z těchto studií se nezabývala danou výzkumnou otázkou, a tak došlo k využití simulačních modelů diskrétních událostí. První analýza hodnotila nákladovou efektivitu celé exom sekvenace po standardním testování versus standardní testování samotné. Druhá analýza zkoumala nákladovou efektivitu celého exomu a celé genomové sekvenace použité v různých časech v diagnostické cestě

versus standardní testování. Tyto analýzy byly prováděny proto, aby bylo možné najít diagnózu stavu lidí s nevysvětlitelnými vývojovými postiženími [34].

Výsledky simulace diskretních událostí ukázaly, že celé exom sekvenování je dražší a účinnější než standardní testování. Použití sekvenování celého genomu na začátku diagnostické cesty může ušetřit náklady a zlepšit diagnostické výnosy oproti standardním testům. Také může vyvolat změny v lécích, léčbě či doporučení specialistům. Pokud by se používalo celé exomové sekvenování jako test druhé úrovně, došlo by k úsporám. I sekvenování celého genomu může být nákladově efektivní, pokud bude následovat po standardním testování [34].

Dále společnost NIHR Health Technology Assessment programme využila simulace diskretních událostí ve své studii ohledně prevence zlomenin osteoporotické křehkosti. K sepsání studie bylo zapotřebí nejdříve prohledat devět elektronických databází (MEDLINE, EMBASE apod.). Během prohledávání byla analyzována hustota minerálů zlomenin femorálního krku. Dále byl vytvořen přehled publikovaných ekonomických analýz a upraven model používaný k hodnocení bisfosfonátů. DES byla použita pro odhad životních nákladů a let života s přizpůsobením kvality pro stimulovanou kohortu pacientů s heterogenními charakteristikami. Vše bylo provedeno pro každé nebisfosfonátové ošetření, strategii bez ošetření a pět ošetření bisfosfonátem, která byla předtím vyhodnocena. Model byl vytvořen na základě důkazů o účinnosti ze systematického přezkumu a síťové metaanalýzy, ostatní parametry byly odhadnuty z publikovaných zdrojů [35].

Všechna ošetření měla příznivé účinky ve srovnání s placebem, stejně tak účinky na zlomeniny obratlů a změna hustoty minerálů v kostech byla statisticky významná pro všechna ošetření. Běžně uplatňovaná prahová hodnota je 20 000–30 000 GBP na rok života upravené kvality. Přírůstkové poměry nákladové efektivity byly vyšší pro všechny intervence bez bisfosfonátů ve srovnání s neošetřením. Přírůstkový poměr nákladové efektivity denosumabu může klesnout při velmi vysoké míře rizika nebo u vysoce rizikových pacientů se specifickými charakteristikami. Ve většině rizikových kategorií dominoval reloxifen bez léčby. Poměr přírůstkové nákladové efektivity non-bisfosfonátů je obecně vyšší, než obecně uplatňovaná prahová hodnota [35].

Stejná společnost se také zabývala screeningem rakoviny plic u vysoce rizikových pacientů (využití počítačové tomografie). I v tomto případě společnost využila DES.

Nejdříve byl proveden systematický přezkum randomizovaných kontrolovaných studií porovnávající screeningové programy LDCT s obvyklou péčí nebo jiné zobrazovací screeningové programy (CXR). Zdroji byly například MEDLINE, EMBASE, Web of Science a další. Pro zjištění nákladové efektivity byl vyvinut nezávislý ekonomický model využívající DES (12 různých kritérií způsobilosti populace a 4 intervenční frekvence) [36].

Výsledky ukázaly, že LDCT byla hodnocena jako nejlepší screeningová strategie z hlediska snižování úmrtnosti na rakovinu plic. CXR byla označena za nejhorší strategii, obvyklá péče zůstala na druhém místě. V souvislosti s nákladovou efektivitou se předpokládá, že programy screeningu budou účinnější než žádný screening, sníží úmrtnost na rakovinu plic a povedou k další diagnostice rakoviny plic. Ovšem tyto programy zvyšují náklady. Dle výsledků není pravděpodobné, že by screening rakoviny plic byl nákladově efektivní při prahové hodnotě 20 000 GBP/kvalita života (QALY). Screening je nákladově efektivní pouze na prahu 20 000 GBP/QALY v menšině analýz. Tudíž LDCT může být klinicky účinný při snižování úmrtnosti na rakovinu plic, ale existuje značná nejistota. Jediné kolo screeningu by mohlo být považováno za nákladově efektivní při konvenčních prazích, ale je zde právě nejistota ohledně účinku (náklady vs. přínosy) [36].

V posledních pěti letech se tedy využívají DES ve studiích zabývajících se těmito problematikami. Dále byly DES využity například ve studiích týkajících se nákladové efektivity screeningu *Helicobacter pylori* za účelem snížení úmrtnosti a nemocnosti na rakovinu žaludku a peptickou vředovou chorobu [37], screeningu žen na aneurysma břišní aorty [38], modelů u diabetu [39] apod.

Počet studií, které se zabývají využitím diskrétní simulace pro tvorbu modelů diabetu nebo diabetické retinopatie, se stále zvyšuje. Jednou z nich je studie publikovaná v roce 2016 zabývající se systematickým přehledem modelů efektivnosti nákladů u diabetes mellitus 1. typu. Tato studie je tvořena systematickým přehledem, díky kterému byly identifikovány dostupné modely 1. typu diabetu. Výsledky práce jsou založeny na šesti modelech, které byly nejpřesnější a důkladně popsány. Ve studii byly vyvinuty modely, které poskytují užitečné informace o modelování 1. typu diabetu [39].

Další studie se zabývá vývojem simulačního modelu léčby cukrovky s aplikací hodnocení alternativních strategií intenzifikace léčby přežití a komplikací souvisejících

s diabetem. Tato analýza se zabývá dlouhodobými dopady mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací diabetu v závislosti na průměrné délce života a prahových hodnotách hemoglobinu. V práci je vytvořen model diskrétní události pro hodnocení alternativních léčebných strategií, pomocí kterého se zkoumá dopad těchto strategií. Výsledkem práce je, že terapie při nižších hodnotách hemoglobinu je spojena se zlepšenými dlouhodobými výsledky [43].

Model diskrétní simulace dále využívá studie, jejímž úkolem je vyhodnocení rozpočtových dopadů programů prevence diabetu. Tato studie hodnotí dopady rozpočtu na tři intervence v průběhu 10 let. V této práci je vytvořen simulační model pomocí procesu iGrafx pro Six Sigma. Vstupní data jsou shromážděna z výzkumné literatury, šedé literatury a z národních zdravotních a populačních statistik. Informace se týkají tělesné hmotnosti, hemoglobinu, dodržování intervencí. Výsledky prokázaly, že celkové náklady na intervence byly zpočátku vyšší než v situaci bez intervence, ale od třetího roku zůstaly celkové náklady na intervence nižší než ve standardní situaci bez intervence. Náklady se během 10letého období zvyšovaly, všechny intervence přinesly značné úspory [44].

Dále se přímo screeningem diabetické retinopatie zabývá několik studií – Vyhodnocení zásad screeningu diabetické retinopatie pomocí simulace [45], Citlivost ztráty zraku spojená s diabetickou retinopatií na screeningový interval v simulačním modelu založeném na agentech/diskrétních událostech [28] či Využití simulačního modelování k hodnocení služeb screeningu diabetické retinopatie [46].

Společné pro tyto studie je, že data pro analýzu jsou vyhledávána pro každou studii alespoň na třech databázích (obvykle 6 a více). Nejčastěji používanými akademickými databázemi je MEDLINE, EMBASE, Web of Science, z šedé literatury pak Google Scholar či knihovna časopisů NHS. V těchto a jiných databázích dochází k vyhledávání článků, které souvisejí s daným tématem (klíčová slova). Ve většině případů dochází k vyhledávání studií od vzniku databáze až do určitého data (data počátku vytváření studie). Jsou ale i výjimky, kdy dochází k prohledávání databází na určitém časovém horizontu (poslední roky, např. posledních 13 let apod.). Časový horizont závisí na zkoumaném onemocnění (stavu). V případě většího výskytu stavu stačí kratší časový úsek a naopak. Nejen časovým horizontem, ale i dalšími parametry je ovlivněné vyhledávání (daná diagnóza, věk pacienta, pohlaví). Nalezené množství studií je dále konkretizováno (v tomto případě vyhledávány randomizované studie, analýzy nákladové

efektivita apod.). Ke konkretizaci se používá obvykle metodický filtr. Stanovena jsou tedy kritéria pro zařazení studií, i pro jejich vyloučení, dále možní účastníci [34, 35, 36, 37, 38, 39].

Pro tyto studie bylo využito vytvoření simulačního modelu diskretních událostí. Pomocí modelu je možné provádět ekonomická hodnocení. DES se využívají také proto, že je možné vytvářet modely složitých stavů (více entit, atributů, událostí, zdrojů apod.) [34, 35, 36, 37, 38, 39].

2.6 Screening

V roce 1951 byl screening definován jako předpokládaná identifikace nerozpoznaného onemocnění nebo vady použitím testů, vyšetření nebo jiných postupů, které lze rychle použít. Jako jiné postupy můžeme označit vyplňování dotazníků, které ve screeningu také zaujímají důležité místo. Pomocí screeningových testů dochází k třídění osob do dvou skupin – ti, kteří jsou pravděpodobně nemocní a ti, kteří ne [43].

Screening je metoda, která slouží pro vyhledávání časných stádií nejen závažných onemocnění. Napomáhá také vyhledávání patologických stavů, které onemocnění předcházejí v době, kdy jedinec nemá žádné příznaky vyhledávaného onemocnění [44]. Znamená včasnou diagnostiku onemocnění u zdravých jedinců v populaci, nebo u pacientů, kteří přišli k lékaři s jinými problémy. Účelem těchto programů je zajištění prodloužení života či zlepšení jeho kvality [44, 45]. V případě, že má daná osoba pozitivní nález či je z toho podezřelá, musí být odkázána lékaři, který se zaměří na přesnou diagnostiku a léčbu [43].

Screeningové programy hrají významnou roli v preventivní medicíně a jsou důležitou součástí lékařského vyšetření. Tyto testy přináší dvě hlavní výhody – podnět ke změně a včasné zjištění onemocnění. U zdánlivě zdravých jedinců je důležitý podnět ke změně prostřednictvím získaných informací – doporučení, jak chránit své zdraví v případě např. vysoké hladiny cholesterolu, vysokého krevního tlaku. Výsledky testů lidem často pomáhají snižovat riziko a pravděpodobnost, že danou chorobou onemocní. Druhou výhodou je včasné zjištění – pacienti se zvýšeným rizikem jsou odhaleni ještě před propuknutím příznaků onemocnění. Tyto testy tak napomáhají odhalit onemocnění většinou ještě v léčitelných stádiích [44, 46].

Testy prováděné za účelem screeningu jsou často jednoduchá vyšetření, která napomáhají udržet zdraví. Neměly by proto být podceňovány a přehlíženy. Důvodem je již zmíněné časné odhalení problému u lidí bez zjevných příznaků, snadnější a efektivnější léčba či odhalení onemocnění ještě před jeho propuknutím [46].

Masový screening je termín používaný pro označení rozsáhlého screeningu celé skupiny obyvatel (vybrané populace) [43]. Pro zavedení takového testování je nutné splnit některé předpoklady. Těmito předpoklady jsou:

- relativně vysoká incidence onemocnění v dané populaci, která může být definována např. věkem, přítomností rizikových faktorů apod.,
- možnost účinné léčby včas zjištěného onemocnění,
- existence účinné screeningové metody [44, 45].

Screeningové metody by měly být:

- relativně levné (vyšetřuje se velký počet osob),
- relativně jednoduché, pro zdravotníky a pacienta nenáročné a nezatěžující,
- vysoce citlivé (= odhalí existující onemocnění),
- vysoce specifické (= nemají pozitivní výsledek, pokud vyšetřené osoby nemají sledovanou chorobu) [44, 45].

V České republice v současné době probíhají tři organizované programy screeningu zhoubných nádorů – screening nádorů prsu, screening nádorů tlustého střeva a konečníku, screening nádorů děložního hrdla [47]. Další screeningové programy v ČR se provádí v těhotenství (vrozené vývojové vady plodu, těhotenská hypotyreóza), u novorozenců (13 dědičných metabolických onemocnění), u dětí v 5 letech (poruchy metabolismu lipidů jako rizikový faktor aterosklerózy), u dospělých (mimo již zmiňované – poruchy metabolismu lipidů jako rizikový faktor aterosklerózy, diabetes mellitus) [46, 47].

2.7 Diabetická retinopatie

Celosvětově má diabetes mellitus 463 milionů lidí a 10 % výdajů na zdraví je vynaloženo na diabetes [48]. Osvojením nebo udržením zdravého životního stylu je účinným způsobem prevence vzniku diabetu 2. typu, zatímco obezita a stárnutí populace jsou hlavními důvody pro zvýšení jeho výskytu [40, 49]. Jednou z nejrychleji se rozšiřujících nepřenositelných nemocí na světě je právě diabetes typu 2. Toto šíření je možné zpomalit prostřednictvím zdravé stravy, zvýšením fyzické aktivity či úbytkem hmotnosti.

Přibližně třetina dospělé populace s diabetem trpí diabetickou retinopatií a asi 4 % trpí diabetickou retinopatií ohrožující zrak [50]. Právě diabetická retinopatie je známou komplikací diabetu 1. i 2. typu a hlavní příčinou slepoty u dospělých mezi 20–74 lety [51]. Kumulativní riziko retinopatie u DM 1. typu je značné a dosahuje až 60 % u zrak ohrožujících onemocnění. Celková zátěž slepoty u DM 2. typu je větší, protože je vyšší i jeho prevalence [41].

Diabetická retinopatie je typickou mikrovaskulární komplikací DM. Vzniká na podkladě specifických morfologických změn, které jsou důsledkem metabolické poruchy u nemocných s diabetem obou typů. DR doprovází i specifické typy DM. Riziko oslepnutí i pacientů s DR je 10–20x vyšší než u nediabetiků. Typickými rizikovými faktory výskytu a rozvoje DR jsou délka trvání a typ onemocnění, chronická hyperglykemie (zvýšená hladina glykovaného hemoglobinu), hypertenze, přítomnost nefropatie, nízký sociálně-ekonomický stav a starší věk. Mezi rizikové faktory může patřit dyslipidemie, mikroalbuminurie a proteinurie, či těhotenství. Komplexní preventivní a léčebné postupy redukuje riziko oslepnutí o více než 90 %. Do těchto postupů patří právě i screening diabetické retinopatie [52].

U pacientů s diabetem lze ztrátě zraku zabránit včasnou léčbou, pokud je zjištěna dostatečně brzy. Časně příznaky retinopatie lze detekovat screeningem dříve, než si pacient vůbec uvědomí příznaky [42, 53].

2.7.1 Screening diabetické retinopatie

Diabetická retinopatie splňuje kritéria WHO pro screening, a to především vývoj prostřednictvím klíčových rozpoznatelných stádií její progresu ke slepotě, představu důležitého zdravotního problému a existenci screeningových testů, díky kterým lze předcházet slepotě nebo výpadkům zorného pole [41].

Podmínkami pro provádění screeningu diabetického očního onemocnění jsou diagnostika DR jednoduchými a bezpečnými postupy, klasifikace DR na základě dynamiky sítnicových změn a standardy léčby. Nedílnou součástí očního screeningového programu je odborná spolupráce oftalmologů, diabetologů, praktických lékařů a internistů. Diabetolog se snaží o včasnou, dlouhodobou a uspokojivou kompenzaci DM, kontrolu hypertenze a dalších rizikových faktorů. Dále doporučuje pacienta s DM k prvnímu vyšetření oftalmologem (v době stanovení diagnózy DM obou typů) a následně minimálně 1x za rok. Oftalmolog tak zodpovídá za včasný záchyt DR, eviduje diabetiky

s DR, zve na pravidelné kontroly a zajišťuje specializovanou oftalmologickou léčbu. Dle závažnosti onemocnění se upravuje četnost kontrol (po 3 až 6 měsících – záleží na klasifikaci DM, léčbě DM, stavu pacienta, forma DR). Úspěšný screening DR umožňuje okamžité zařazení do preventivní a léčebné péče, edukaci nemocného, pravidelné celoživotní sledování a včasnou léčbu diabetické retinopatie a diabetické makulopatie. Díky screeningu se snižuje riziko poklesu zrakové ostrosti a předchází se těžkým funkčním ztrátám následkem očních komplikací [52].

Hlavní metodou pro diagnostiku DR oftalmologem jsou biomikroskopické vyšetření na štěrbinové lampě, dále prostá fotografie, fotografie s barevným filtrem, stereoskopická fotografie a fluorescenční angiografie očního pozadí. Tyto metody jsou jednoduché, bezpečné a schopné odlišit pacienta s DR a bez ní. Všechna tato vyšetření se provádí v mydriáze (rozšíření zornice). Za optimální způsob vyšetření se považuje biomikroskopické vyšetření na štěrbinové lampě. V nemocnicích a ambulancích vybavených digitálními kamerami se vytváří fotografie očního pozadí [52].

3 Cíle práce

Cílem diplomové práce je vytvoření modelu progresu onemocnění pro hodnocení screeningového programu.

Úkoly nutné pro splnění cíle:

- Analýza současného stavu použitím discrete event simulací ve zdravotnictví a popisu výhod a nevýhod jejich použití, následuje praktická část.
- Vytvoření modelu vývoje onemocnění diabetické retinopatie pro potřeby hodnocení screeningového programu.
- Výstupem práce je mimo zhodnocení screeningového programu vytvoření uživatelsky nastavitelného modelu v prostředí excel a programu R.

Mimo metody modelování pomocí DES využiji v práci metody HTA a analýzu citlivosti. Použité metody jsou popsány v následující kapitole.

4 Metody

V této části práce se nacházejí metody, které budou použity v praktické části této diplomové práce. Kapitola se zabývá popisem modelovací techniky pomocí DES, teoretickými základy analýzy nákladové efektivity a popisem nastavení metodiky práce (použití struktury modelu a parametrů CEA).

4.1 DES

V modelu DES jsou veškeré procesy popsány jako řada událostí v čase. Výhodou této metody je, že je možné definovat každou událost zvlášť (její trvání, příslušné zdroje, veškeré akce a náklady). Mimo to lze popsat vztahy a spojení mezi různými fázemi procesu se všemi pravděpodobnostmi směřování. Můžeme přesně klasifikovat skupinu entit a nastavit jednotlivé hodnoty atributů pro každou entitu. Jednotlivé hodnoty se používají k vedení entit procesem jednotlivými cestami. Modely mají různé fáze, jejichž frekvence a trvání lze formulovat jako statistické distribuce. Na problematiku lze nahlížet z více různých pohledů (provozní a ekonomické ukazatele) [40].

Aby mohlo dojít k vytvoření modelu, je nejdříve nutné provést přehled literatury a shromáždit údaje důležité pro konstrukci modelové struktury. Pro tu je potřeba získat vstupní parametry. Údaje jsou shromažďovány z různých zdrojů (výzkumná literatura, šedá literatura, statistiky) [40].

Při využívání DES jsou nejdříve představeny hlavní komponenty (entity, atributy, zdroje, fronty) [33]. Veškeré komponenty jsou obvykle upraveny dle informací vyhledávaných v literatuře (klinické důkazy), elektronických databázích, provedených studiích [34, 35, 36].

4.1.1 Prvky modelu

Vytvořený model pro diskrétní simulace se skládá z prvků, které se dělí do několika kategorií [3]. Těmito kategoriemi jsou:

- entity neboli objekty s charakteristickými atributy;
- stavy systému, které se popisují pomocí proměnných;
- události, které mění stavy systému;
- aktivity, které během simulace v modelu probíhají;
- zdroje potřebné pro dokončení aktivit;
- časové prodlevy;
- a definovaná logika, kterou se systém řídí jako celek [3].

Jednotlivé prvky jsou více specifikovány v části kapitoly „Atributy v DES.“

4.1.2 Postup řešení úloh pomocí simulací

1. Definice problému nebo příležitosti pro zlepšení
2. Navržení možných přístupů k řešení
3. Vyhodnocení způsobů řešení
4. Výběr vhodného přístupu
5. Implementace vybraného způsobu řešení

Jde o běžný inženýrský přístup k řešení problémů pomocí simulací. Je použitelný pro úlohy vytváření nových systémů, řešení problémů v existujícím systému a zlepšení výkonu systému [3].

4.1.3 Atributy v DES

Diskrétní simulace v tomto případě znamená, že dochází k pohybu v čase, kdy se přeskakuje z události na událost od první na poslední. Proto jsou DES flexibilní, efektivní a je možné je použít pro širokou škálu problémů. Přesněji je simulace diskrétních událostí modelovacím přístupem, který umožňuje sledovat simulované entity (obvykle pacienti ve studiích) s jedinečnými atributy (věk, pohlaví, hmotnost atd.), jak procházejí řadou diskrétních událostí v systému [10]. Pro DES jsou ale základními koncepty nejen entity a atributy, ale i události, zdroje, fronty a čas [55].

Entity jsou objekty mající v časové posloupnosti atributy a spotřebovávající zdroje. Ve zdravotnictví mohou být entity již zmiňovaní pacienti, ale i pečovatelé, orgány, signály (e-mail). Dané entity interagují s jinými entitami nebo samotným systémem

a mohou být vytvořeny jak na začátku procesu, tak kdykoli v průběhu procesu, kdy je to vhodné pro daný problém (nový pacient dorazí na kliniku, vyskytne se choroba) [54].

Atributy jsou funkce specifické pro každou entitu. Umožňují nést informace o dané entitě, jako je věk, pohlaví, rasa, zdravotní stav, historie nemoci/í, doba trvání nemoci, kvalita života apod. Tyto údaje mohou určit, jaká bude reakce na daný soubor okolností (načasování a typ předešlých událostí mohou ovlivnit pravděpodobnost a načasování následných událostí). Hodnoty atributů je možné upravovat kdykoli během simulace, agregovat s jinými entitami, analyzovat (odhad průměrných nákladů a efektů) [54].

Události jsou definovány jako děje/věci, které se mohou stát entitám či prostředí. Mohou být výskytem klinického stavu, jako je nástup stavu (mrtvice), nežádoucí reakce na léčivo nebo progresse nemoci do nového stádia; využitím zdrojů (přijetím do nemocnice); klinickým rozhodnutím (změnou dávky léčiva). Události se opět mohou vyskytnout a opakovat v jakémkoli logickém uspořádání [54].

Zdroj je objekt poskytující službu entitě a vyžadující čas. DES představují dostupnost zdrojů v relevantních časových bodech (je pravděpodobnější, že pacient bude dříve vyšetřen na klinice se třemi lékaři než na klinice s jedním lékařem). Diskrétní simulace dokážou zachytit faktory jako například počet dostupných poradenských místností nebo vzdálenost mezi oddělením a operačním sálem [54].

Důležitou součástí diskretních simulací je čas. Explicitní simulační hodiny, které běží od začátku modelu, udávají pojem o čase modelu. Odkaz na tyto hodiny umožňuje sledovat období v systému (např. délka pobytu v nemocnici, čas strávený se symptomy). Diskrétní zacházení s časem znamená, že může dojít k přeskočení do určitého času bez zbytečného plýtvání časem – pacient nemusí být sledován, dokud u něj nenastane určitý stav (pacient nemusí mít žádné problémy, po určité době dochází například k infarktu myokardu, převozu sanitkou, léčbě atd.) [54].

Modelované systémy ve zdravotnictví představují určitá zařízení nebo oddělení (např. pohotovost, jednotka intenzivní péče) nebo procesy (progrese onemocnění) [10]. To znamená, že se v systému vyskytují jednotlivci, kteří spolupracují s dalšími jednotlivci, zdravotnickým systémem či prostředím. Tyto spolupráce lze modelovat současně. Diskrétní simulace lze použít pro řešení celé řady otázek. DES jsou obzvlášť dobrá volba, pokud jsou pacienti vystaveni vícenásobnému riziku nebo pokud je nutné

vzít v úvahu větší množství charakteristik pacienta, obzvláště pokud se v průběhu času tyto charakteristiky mění (budoucí děje jsou ovlivněny ději předešlými) [54].

Modely mají porovnávat potenciál postupů a strategií tak, aby bylo možné identifikovat jejich efektivnost. Ve zdravotnictví se tyto simulace využívají především proto, že je možné simulovat situace, kdy nelze provést průzkumy nebo experimenty v praxi [11].

4.2 Analýza nákladové efektivity

Analýza nákladové efektivity (CEA) je analýza, pomocí které můžeme posoudit nákladovou efektivitu hodnocené intervence oproti srovnávané intervenci. Dochází k posouzení veškerých relevantních (přímých) nákladů a přínosů spojených s léčbou v předem definovaném časovém horizontu a výsledném parametru přínosu. Výsledkem je vždy určení poměru inkrementálních nákladů a přínosů (ICER) [55].

CEA je obdobou CUA (Cost Utility Analysis), ve které jsou přínosy intervence vyjádřeny jinými parametry než QALY. K měření přínosů se využívají jiné relevantní parametry, jako např. snížení krevního tlaku v mmHg, počet zabráněných příhod, počet zachráněných životů nebo počet získaných roků života. Těmito parametry odrážející přínos intervence mohou být i ukazatele pacientových preferencí [56].

Pro tuto analýzu je důležité znát náklady na novou a stávající intervenci, která je považovaná za léčebný standard. Rozdíly jsou ve velikosti cílové populace a časovém horizontu. CEA může pracovat s hypotetickou velikostí populace, která má shodné vstupní charakteristiky jako reálná populace. Časový horizont se volí na základě pragmatického uvážení o reálné délce onemocnění (při chronických onemocněních až desítky let) [56].

4.2.1 Princip CEA

Principem je vytvoření vztahu mezi náklady a přínosy sledované zdravotnické technologie nebo léčivého přípravku. Toto srovnání je následně porovnáváno s alternativní technologií nebo léčivým přípravkem. Výsledkem jsou vyčíslené náklady na klinickou jednotku (např. získané roky života). CEA využívá společné datové zdroje jako analýza dopadu na rozpočet. Pro obě tyto analýzy je potřeba znát náklady v souvislosti se vstupem nové intervence a náklady v souvislosti s užíváním stávající intervence či intervencí (tzv. terapeutický mix), které jsou považovány za současné

léčebný standard. Terapeutický mix je procentuální zastoupení intervencí od té nejčastěji užívané po nejméně často používanou (náklady na tento mix jsou počítány váženým průměrem) [57].

O nákladové efektivitě se rozhoduje nejčastěji v závislosti na poměru v rozdílech cen a účinnosti dvou alternativ, tzv. inkrementálním poměru (ICER). Jeho výsledkem jsou náklady na jednotku účinnosti nové technologie nebo léčivého přípravku oproti té stávající/tomu stávajícímu [58].

$$ICER = \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0} \quad 4.1$$

V této rovnici jsou:

- C_1 náklady na novou technologii/léčivý přípravek,
- C_0 náklady na stávající technologii/léčivý přípravek,
- E_1 účinnost nové technologie/léčivého přípravku,
- E_0 účinnost stávající technologie/léčivého přípravku [58].

4.3 Nastavení nákladové analýzy

Následující Tabulka 4.1 znázorňuje nastavení nákladové efektivity. V modelu porovnáваме stav se screeningem a stav bez screeningu. Tyto stavy jsou porovnávané z perspektivy plátce, tedy zdravotních pojišťoven. Diskontní míra je nastavena na 0 %. Efekty, které nás zajímají jsou roky bez ztráty zraku a hodnota kvality života. K analýze citlivosti jsou využity deterministická analýza, analýza scénářů a probabilistická analýza.

Tabulka 4.1: Nastavení nákladové efektivity

Intervence	Screening
Komparátor	Bez screeningu
Perspektiva	Plátce
Časový horizont	Celoživotní
Diskontní míra	0 %
Náklady	Vykázané náklady na péči
Efekty	QALY
Analýza citlivosti	Deterministická analýza, Probabilistická analýza
Použitá modelová struktura	DES

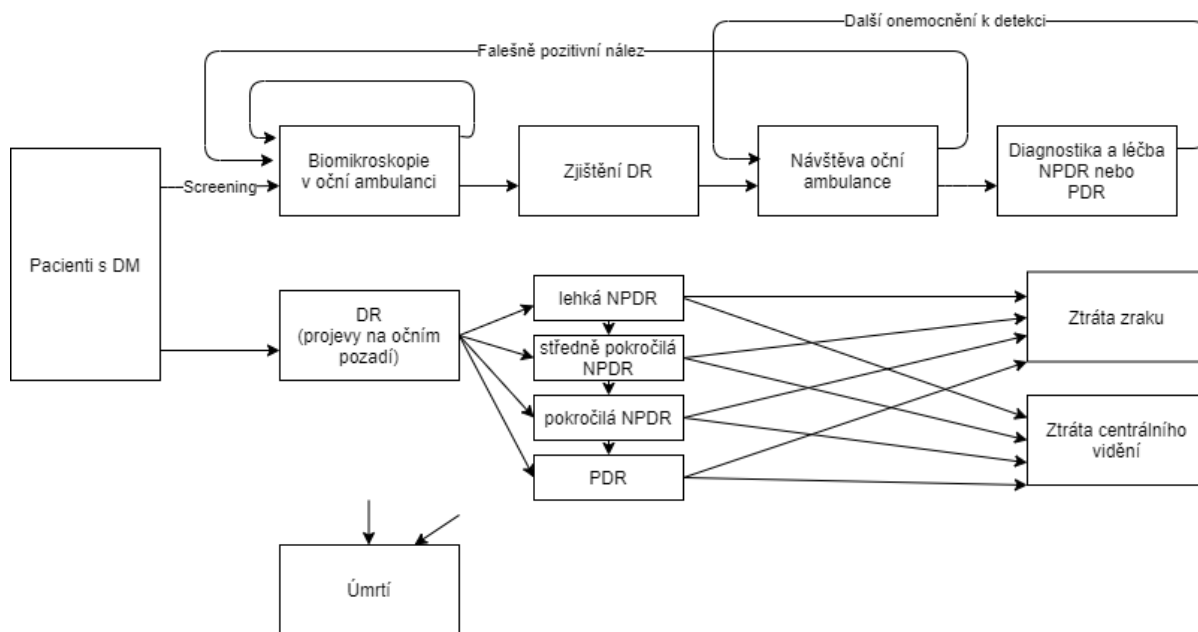
Model bude vytvořen v prostředí R (R Studio) s použitím balíčků simmer, simmer.plot, rcpp, rcpp-zigurat, Rfast, Runurun a truncnorm.

5 Výsledky

V této kapitole se zabýváme modelovou strukturou, použitými vstupními daty, a nakonec výsledky zjištěnými použitím modelu.

5.1.1 Modelová struktura

Model použitý v práci je založen na publikovaném modelu autorů Davies a kol. [45], který byl upraven pro potřeby ČR a na základě dostupnosti vhodných dat. Model popisuje postup jednotlivých pacientů v simulovaném čase. Dle zkušeností pacientů je model rozdělen na jednotlivé události v průběhu času – vývoj stádií retinopatie; každá událost určuje čas následující události. V závislosti na citlivosti screeningů může screening detekovat onemocnění, pokud je přítomno. Léčba nemoci ve vhodné fázi ovlivní progresi slepoty [41].



Obrázek 5.1: Modelová struktura

Chyba! Nenalezen zdroj odkazů. ukazuje cesty, kterými se mohou pacienti v systému vydat. U pacientů bez retinopatie se může vyvinout základní retinopatie (neproliferativní – počínající, středně pokročilá a pokročilá; či proliferativní). V případě, že není některý z těchto stavů léčen, může dojít ke ztrátě zraku. V modelu jsou simulováni pacienti pouze s onemocněním diabetes mellitus a bez diabetické retinopatie, která se v průběhu času u nich může rozvinout. Jejich nemoc nadále postupuje. Těžké poškození zraku (až ztráta zraku) je definována visem na lepším oku 6/60 (Snellen) nebo horší [41].

Pacient je vyšetřován zvolenou metodou, dokud nejsou detekovány změny na očním pozadí či pokročilejší retinopatie. Pokud je DR potvrzena, screening se zastaví, pokud ne, obnoví se. Pacienti se změnami na očním pozadí jsou poté v očních ambulancích častěji pozorováni, dokud nepotřebují fotokoagulaci či vitrektomii [41].

5.2 Vstupní data modelové struktury

Poté, co byla na základě informací zjištěných z literatury vytvořena zjednodušená modelová struktura onemocnění, bylo zapotřebí nalézt všechna potřebná vstupní data. Tato data byla vyhledávána ve studiích v několika odborných databázích (Medline, SpringerLink, Scopus, aj.), dále v českých odborných lékařských časopisech (Česká a slovenská oftalmologie, Vnitřní lékařství) a pomocí informačních systémů (SmartMedix) doplněné informacemi z veřejně dostupných dat VZP ČR. Pro potřeby modelu bylo nutné zjistit hodnoty popisující možný vývoj onemocnění rozvíjející se do různých stupňů diabetické retinopatie (DR), hodnoty kvality života v těchto stupních, náklady na screening a léčbu tohoto onemocnění a vliv léčby na vývoj DR, senzitivitu a specifickou metod screeningu DR.

5.2.1 Funkce a struktura modelu

Pro správnou funkci modelu bylo nutné nejdříve nastavit počáteční charakteristiky simulovaných pacientů. Těmito parametry byl čas, kdy pacient vstupuje do modelu (model neumožňuje simulaci heterogenní skupiny pacientů, ale je nutné simulovat jednotlivé pacienty vstupující v různé časové okamžiky¹), náhodné přiřazení, zda se jedná o muže či ženu, náhodné generování věku pacienta, věku úmrtí pacienta (z něj vypočtený čas do úmrtí pacienta) a na počátku taktéž náhodné generování času přesunu do stavu počínající NPDR. V modelu se nadále vyskytují pomocné parametry, které indikují výskyt onemocnění, počet provedených screeningových vyšetření, správně diagnostikovanou DR (chybný i správný screening), zaznamenávající čas výskytu událostí atd.

V rámci průchodu simulovaného pacienta jsou v modelu dále postupně náhodně generované časy výskytu jednotlivých událostí (přesun do jiného stavu onemocnění; viz Tabulka 5.1 v kapitole Data popisující vývoj onemocnění) a v případě úspěšného screeningu a následné léčby úprava času do výskytu další události. Logika modelové struktury je uvedena v přílohách práce, kde je uveden použitý skript modelu v programovém prostředí R. Logika modelu byla vytvářena na základě modelu onemocnění tvořeném vedoucím práce Ing. Vojtěchem Kamenským

¹ Jednalo se o zjednodušení modelu pro lepší simulaci při nedostatku času pro řešení hromadné simulace. Krok vstupu pacientů byl 1 časový okamžik, avšak ve finálních výpočtech není uvažován rozdíl ve vstupu pacienta do modelu.

5.2.2 Data popisující vývoj onemocnění

Důležitými vstupními daty pro model je rozdělení pravděpodobnosti u jednotlivých stupňů onemocnění. Pro model bylo použito Weibullovo rozdělení pravděpodobnosti. Jednotlivé parametry jsou uváděny ve letech. Rozdělení pravděpodobnosti (průměr a směrodatnou odchylku) znázorňuje Tabulka 5.1.

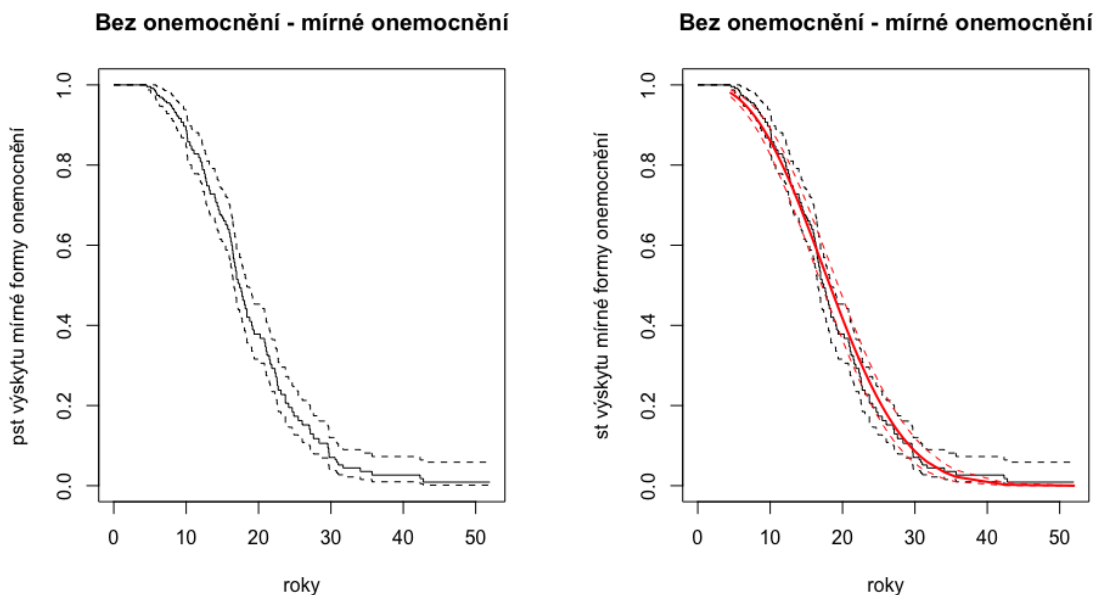
Tabulka 5.1: Rozdělení pravděpodobnosti

Typ DR	Rozdělení pravděpodobnosti	Parametry (roky)	Zdroje dat
Bez NPDR – počínající NPDR	Weibullovo rozdělení	Tvar = 2,544 Měřítko = 21,078	[59, 62, 63]
Počínající NPDR – středně pokročilá NPDR	Weibullovo rozdělení	Tvar = 1,3107 Měřítko = 33,1001	[59, 62, 63]
Středně pokročilá NPDR – pokročilá NPDR	Weibullovo rozdělení	Tvar = 1,4497 Měřítko = 12,1208	[59, 62, 63]
Pokročilá NPDR – PDR	Weibullovo rozdělení	Tvar = 1,224 Měřítko = 10,712	[59, 62, 63]
Oslepnutí ze stavu počínající NPDR	Weibullovo rozdělení	Tvar = 0,762 Měřítko = 1150,00	[59, 60, 61]
Oslepnutí ze stavu středně pokročilé NPDR	Weibullovo rozdělení	Tvar = 0,762 Měřítko = 1150,00	[59, 60, 61]
Oslepnutí ze stavu pokročilé NPDR	Weibullovo rozdělení	Tvar = 0,714 Měřítko = 298,4664	[59, 60, 61]
Oslepnutí ze stavu PDR	Weibullovo rozdělení	Tvar = 0,7582 Měřítko = 147,8159	[59,60, 61]

Pro výběr vhodného typu rozdělení pravděpodobnosti popisující vývoje onemocnění bylo rozhodováno na základě log-likelihood ratio. Data byla simulována na základě dostupných informací ve výše uvedených publikacích. Pro některý vývoj byly dle log-likelihood ratia vhodnější jiná rozdělení pravděpodobnosti, avšak rozdíl v hodnotách nebyl významný a pro simulaci účinků efektu terapie je tento typ rozdělení vhodnější. Pro oslepnutí ze stavu počínající NPDR a ze stavu středně pokročilé NPDR jsou v modelové

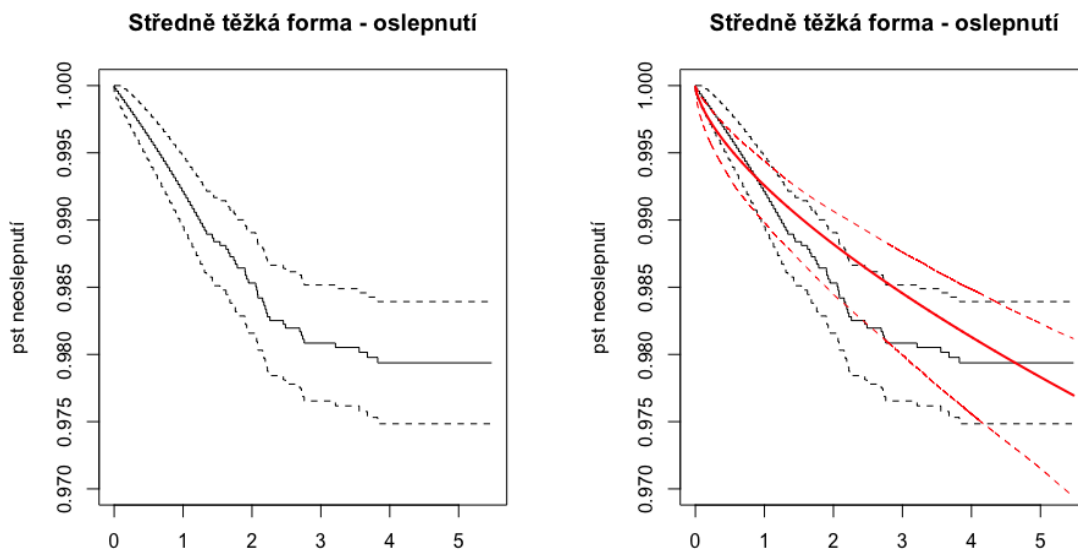
strukturuje uvažovány stejné hodnoty, a to z důvodů, že nebyly nalezena vhodná data pro odhad rozdělení pravděpodobnosti.

Obrázek 5.2 část napravo ukazuje simulovaná time-to-event data vývoje přechodu ze stavu bez onemocnění do stavu mírných obtíží DR. Levá část obrázku je s proloženou křivkou vybraného Weibullova rozdělení pravděpodobnosti.



Obrázek 5.2: Přechody onemocnění

Obrázek část napravo ukazuje simulovaná time-to-event data vývoje přechodu ze stavu středně těžkých obtíží DR do oslepnutí. Levá část obrázku je s proloženou křivkou vybraného Weibullova rozdělení pravděpodobnosti. Zde vidíme, že dostupná data byla na 5 let, a proto proložená křivka tolik neodpovídá jak u ukázky simulovaných dat u vývoje ze stavu bez onemocnění do stavu mírných obtíží.



Obrázek 5.3: Přechody onemocnění II

5.2.3 Náklady uvažované v modelové struktuře

Diabetická retinopatie je onemocnění, u kterého jsou definovány dvě formy – neproliferativní a proliferativní. U neproliferativní formy pak zjišťujeme, v jakém stupni se onemocnění nachází – počínajícím, středně pokročilém či pokročilém. Po těchto stupních následuje slepota. Náklady na screening a léčbu diabetické retinopatie v jednotlivých stupních jsou uváděny jako průměrné hodnoty (Tabulka 5.2) zjištěné dle číselníku zdravotních pojišťoven a konzultací s oftalmologem. Důvodem jsou rozdílné smluvní hodnoty oftalmologů a zdravotních pojišťoven a jejich závislost na množství léčených pacientů.

Tabulka 5.2: Náklady na screening a léčbu DR [64, 65]

Stupeň onemocnění	Náklady (Kč)
Bez onemocnění	0
Screening	500
Počínající NPDR	500
Středně pokročilá NPDR	1300
Pokročilá NPDR	3300
PDR	50500
Oslepnutí	500

U stavu bez onemocnění a bez účasti na screeningu je považován pacient, který nedochází na pravidelné kontroly k oftalmologovi. Jak již bylo zmíněno, uvedené hodnoty jsou průměrné. Cena za vyšetření diabetika oftalmologem se pohybuje v mezích 400-600 Kč. V případě screeningu se náklady pohybují v rozmezí 400-600 Kč. U středně pokročilé NPDR se zvyšují náklady z důvodu provádění fluorescenční angiografie (přibližně 800 Kč), u pokročilé NPDR se provádí fotokoagulace sítnice (1400-7000 Kč; obvyklá sazba 2800 Kč) a u PDR je nutné pacientům provést vitrektomii (50 000-60 000 Kč). V případě oslepnutí oftalmolog provádí opět pouze pravidelné oční prohlídky.

5.2.4 Uvažované vstupy kvality života

Dále bylo nutné zjistit, jak se mění pacientům kvalita života (Tabulka 5.3) v závislosti na progresi diabetické retinopatie. V literatuře byla nalezena data, která používala celou škálu specifických a generických dotazníků jako jsou DTR-QOL, EQ-5D-5L a NEI-VFQ-25. Jako základní vstupní data byly použity hodnoty ze studie Hitoshi et al. [66]. Tato publikace prezentuje data na základě dotazníku EQ-5D. V této publikaci nejsou uvedeny hodnoty pro všechny modelované stupně DR, proto byla dále použita studie Yadav et al. [67], který však používal dotazník NEI-VFQ-25. Na základě

poměrných rozdílů mezi stupni uváděnými ve studii Yadav et al. [67] byly odhadnuty hodnoty kvality života pro neprezentované stupně ve studii Hitoshi et al. [66].

Tabulka 5.3: Kvalita života [66, 67]

Stupeň onemocnění	Kvalita života
Bez onemocnění	0,95
Počínající NPDR	0,93
Středně pokročilá NPDR	0,90
Pokročilá NPDR	0,88
PDR	0,85
Oslepnutí	0,60

5.2.5 Simulace účinnosti léčby diabetické retinopatie

Účinnost diabetické terapie byla určena na základě studie Bachmann a Nelson [68], která uvádí hodnoty účinnosti terapie diabetické retinopatie jako relativní riziko pohybující se od 0,39 do 0,77. V modelu bylo z důvodů zjednodušení modelovací logiky uvažována jedna hodnota a to 0,39 (v deterministické analýze citlivosti byl analyzován vliv změny hodnoty RR). Protože v literatuře nebylo nalezena vhodná hodnota HR pro účinnost terapie DR, byl uvažován limitující předpoklad, že se hodnota HR rovná RR. Jak uvádí Stare a Maucourt-Boulch [69], tak přestože tento předpoklad není obecně platný, některá odborná literatura tento předpoklad uvádí. Avšak jak autoři uvádí jedná se o odlišné parametry, kde zvláště pro malé hodnoty HR a RR lze předpoklad rovnosti použít.

Uvažované HR bylo následně použito při úpravě časů výskytu dalších stádií onemocnění dle vzorců uvedených v článku Wilmara Irgla [70], kde pro Weibullovo rozdělení jsme předpokládali rovnost tvaru (jedná se opět o limitující předpoklad, avšak pro uvažování změny tvaru nebyly v literatuře nalezeny dostatečné podklady). Při rovnosti tvaru můžeme spočítat upravenou hodnotu měřítka.

5.2.6 Další použitá vstupní data

Pro správnou funkci zjednodušeného modelu jsou potřebná nejen v předchozí kapitole zmíněná data, ale i data další (Tabulka 5.4). Pomocí nich můžeme náhodně charakterizovat pacienty vstupující do simulace (pohlaví, věk, věk úmrtí).

Tabulka 5.4: Použitá vstupní data

Vstupní data	Rozdělení pravděpodobnosti	Parametry (roky)	Zdroj dat
Pohlaví	Binomické rozdělení	Četnost žen $p = 0,55$	ČSÚ
Věk	Weibullovo rozdělení	Tvar = 3,055146 Měřítko = 57,280865	ČSÚ
Muži		Tvar = 3,084153 Měřítko = 54,180277	
Věk úmrtí	Logaritmicke-logistické rozdělení	Umístění = 76,173219 Měřítko = 6,265035	ČSÚ
Muži		Umístění = 82,328056 Měřítko = 6,265035	
	Ženy		

5.3 Výsledky základního scénáře

Po zadání zmiňovaných parametrů a zprovoznění modelu byly vygenerovány první výsledky. Byla simulována kohorta 1000 pacientů s nastavením použitého stejného tzv. seed čísla, které zajistí, že pro obě verze modelu (se screeningem i bez screeningu) budou simulováni pacienti se stejnými charakteristikami.

Tabulka 5.5: Výsledky základního scénáře

Intervence	Náklady (Kč)	D Náklady (Kč)	Efekt (QALY)	D Efekt QALY	ICER
Bez screeningu	72 975 056	NA	28 167	NA	NA
Screening	64 427 462	-8 547 593	28 683	516	-16 562

Provedená simulace porovnává situaci, kdy dochází ke screeningu a situaci, kdy ne. Podle Tabulka 5.5 lze říct, že v případě, kdy dochází ke screeningu jsou náklady pro zdravotní pojišťovny nižší než v případě, že ke screeningu nedochází. Proto je hodnota rozdílu nákladů záporná. Dále je v tabulce zaznamenán rozdíl hodnot QALY. Kladný výsledek naznačuje, že je generován vyšší počet QALY v případě screeningu než

v situaci bez screeningu. Zmíněné hodnoty model využil pro výpočet ICER. Tato hodnota vyšla záporná z důvodu záporné hodnoty rozdílu nákladů. Z toho poměru je možné usoudit, že je varianta se screeningem je méně nákladná a zároveň více efektivní. Můžeme tak říct, že je intervence se screeningem dominantní intervencí.

5.3.1 Deterministická analýza citlivosti

V rámci deterministické analýzy byly měněny vstupní nákladové parametry a parametry kvality života (prováděna byla jednocestná analýza citlivosti). Parametry kvality života byly měněny v rozsahu $\pm 0,05$. U nákladových položek byly uvažovány rozsahy nákladů popsaných v kapitole Náklady uvažované v modelové struktuře. V následující Tabulka 5.6 můžeme vidět výsledky ICER při uvažování změny parametrů a v posledním sloupci výsledek základního scénáře.

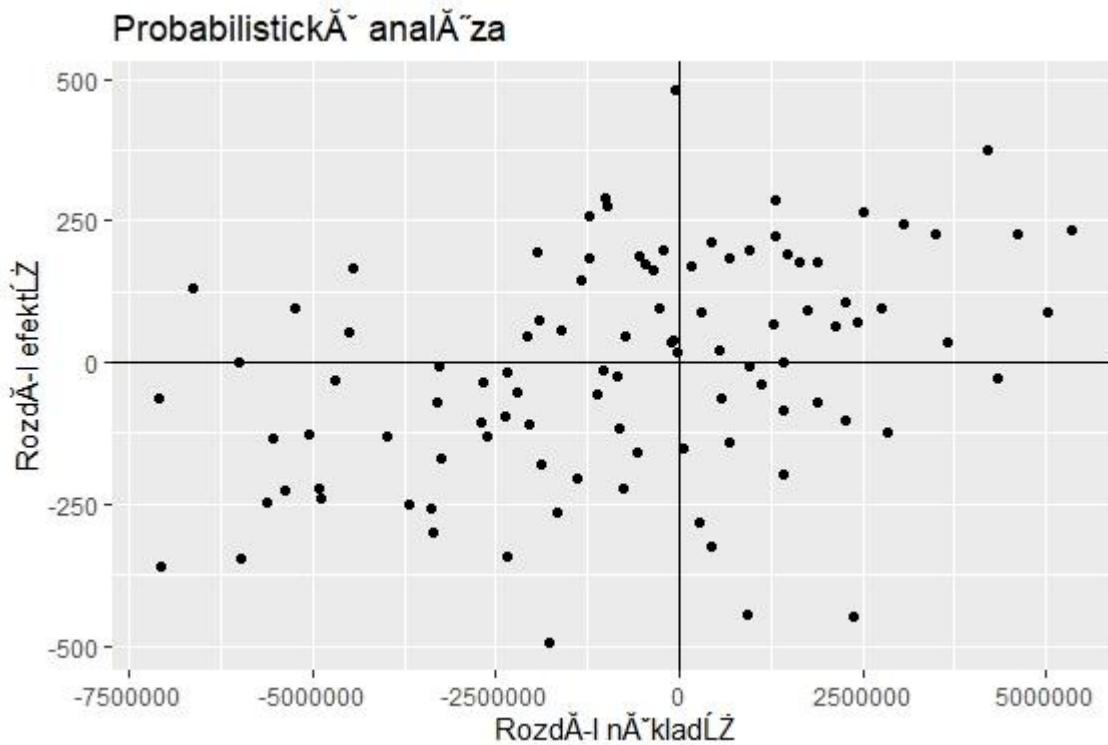
Tabulka 5.6: Deterministická analýza citlivosti

Parametr	Dolní hodnota	Horní hodnota	ICER (dolní hodnota)	ICER (horní hodnota)	ICER základní scénář
Kvalita života bez onemocnění	0,9	1	-16 445	-16 680	-16 562
Kvalita života počínající NPDR	0,88	0,98	- 18 968	-14 696	-16 562
Kvalita života středně pokročilá NPDR	0,85	0,95	-16 570	-16 552	-16 562
Kvalita života pokročilá NPDR	0,83	0,93	-16 325	-16 804	-16 562
Kvalita života PDR	0,80	0,90	-16 283	-17 360	-16 562
Kvalita života oslepnutí	0,55	0,65	- 16 195	-17 460	-16 562
Náklady na screening	400	600	-19 719	13 404	-16 562
Náklady počínající NPDR	400	600	-16 974	-16 635	-16 562
Náklady středně pokročilá NPDR	800	1800	-16 810	-16 799	-16 562
Náklady pokročilá NPDR	2 800	3 800	-16 657	-16 951	-16 562
Náklady PDR	45 500	55 500	-13 602	-20 006	-16 562
Náklady na oslepnutí	400	600	-16 729	-13 601	-16 562

Z tabulky můžeme vidět, že při žádné změně parametrů v jednocestné analýze citlivosti nedošlo ke změně dominance screeningu.

5.3.2 Probabilistická analýza citlivosti

Mimo jednocestné deterministické analýzy byla provedena také probabilistická analýza citlivosti. Probabilistická analýza byla provedena pomocí 100 simulací uvažovaného modelu a pro každou iteraci byla spočítána hodnota ICER, která je v grafu zobrazena jako bod. V každé iteraci bylo opět jako v základním scénáři simulováno 1000 pacientů. V rámci této analýzy nebyl zvyšován počet iterací, který by zpřesnil výsledky této citlivostní analýzy, a to z důvodů, že nedošlo k optimalizaci výpočetního scriptu a provedení většího počtu iterací v řádu tisíců zatěžovalo neúměrně počítač. Na Obrázek 5.4 je viditelné, že výsledky této analýzy se nachází ve všech čtyřech kvadrantech. To poukazuje na značnou variabilitu výsledků a tím spojenou nejistotu výsledných hodnot ICER a následného rozhodnutí. Avšak jen minimum výsledků spadlo do oblasti, kde by screening byl nákladnější intervencí a méně účinnou intervencí.



Obrázek 5.4: Probabilistická analýza citlivosti

6 Diskuse

Pro potřeby této práce byl využit zjednodušený model onemocnění pro hodnocení screeningu. Pro objasnění zjednodušení – pro model byla využita průměrná data pro náklady jednotlivých stupňů onemocnění, dále byly považovány pouze stavy spojené s diabetickou retinopatií.

Dle výsledků vygenerovaných modelem je možné říct, že pacienti bez pravidelných kontrol (bez screeningu) jsou pro zdravotnictví nákladnější než ti, kteří na vyšetření pravidelně dochází. V Tabulka 5.5 vidíme, že pro tisíc modelových pacientů bez screeningu činí náklady pro zdravotnictví 72 975 056 Kč, zatímco pro pacienty docházející na kontroly o 8 547 593 Kč méně (tedy 64 427 462 Kč celkem). Dále jsou v tabulce zmíněny výsledky efektů obou stavů. Hodnoty QALY u pacientů bez screeningu vyšla 28 167, u pacientů účastnících ze screeningu 28 683. Mezi těmito hodnotami je rozdíl pouhých 516 jednotek. Hodnota QALY je tedy přibližně stejná u pacientů se screeningem i bez screeningu. Tyto hodnoty model využil pro výpočet ICER, který vyšel záporný (-16 562). Znamená to tedy, že pacienti docházející na screening jsou nejen méně nákladní pro zdravotnictví, ale také si zachovávají vyšší hodnotu kvality života.

Dále byla provedena deterministická a probabilistická analýza. V Tabulka 5.6 vidíme změny hodnoty ICER, které nastávají při snížení a následném zvýšení jednoho parametru (jedné vstupní veličiny) oproti hodnotám v základním scénáři. Na Obrázek 5.1 je pak znatelná značná nejistota ve výsledcích.

V případě porovnání výsledků modelu s výsledky dříve provedených studií dojde ke zjištění, že i dřívější studie odhalily nižší náklady v případě prováděného screeningu oproti stavu, kdy ke screeningu nedochází. Tyto výsledky hezky popisuje studie Karoliiny Kaasalainen a spol. [40]. Tato studie také využívala simulace diskrétních událostí při porovnání intervence se screeningem a bez screeningu. Nejen, že ukazuje, že náklady jsou na intervenci se screeningem nižší než bez screeningu, ale také ukazuje, jak se tyto náklady vyvíjí v desetiletém období. Studie od Daviese a spol. [41] se také zabývala ušetřenými roky bez ztráty zraku a náklady na vyšetření pomocí kamery. V této studii se také ukázalo, že screening ušetří značnou částku zdravotnictví a zároveň sníží pacientům pravděpodobnost ztráty zraku. Systematická studie od Jonese a Edwardse [71] se zabývá průzkumem ohledně nákladů na diabetickou retinopatii, včetně nákladů na screening. Odkazuje na rozdílné výsledky studií, především v závislosti na limitacích jednotlivých studií.

Značné limitace obsahuje i v této práci vytvořený model. Hlavní limitací je zjednodušení vývoje onemocnění. Limitace se vyskytly z důvodů náročnosti tvorby DES modelu, který je náročný na vstupní data a ve velkých studiích je model vytvářen týmy odborníků. Model uvažuje pouze vývoj diabetické retinopatie. Toto onemocnění se však

objevuje i s dalšími komplikacemi (makulární edém, drúzy apod.). Model tak zjednodušil onemocnění na jednotlivé stavy a použil mezi nimi přímé postupné přechody. Další limitace modelu je z oblasti vstupních údajů. Pro model byly použity křivky přežití, které byly vyhledány z důvodu dostupnosti dat v několika různých studiích. Důvodem bylo, že nebylo možné nalézt studii, která by obsahovala data pro všechny přechody, které jsou v modelu použity. Stejný důvod pro limitaci proběhl u zjišťování hodnot kvality života. Hodnoty použité v modelu jsou také nalezeny ve více studiích. Důvodem bylo také dohledání hodnot pro jednotlivé stavy onemocnění. I zjištěné náklady pro model byly limitovány. Práce byla zaměřena více na tvorbu modelu, a tak byly použity pouze průměrné náklady pro jednotlivé stavy onemocnění. V případě, že by byly požadovány přesnější výsledky, by bylo možné použít data reálných pacientů. Poslední limitací byla limitace v diskontaci. V práci nebyly diskontovány náklady, ani efekty. Pro potřeby práce bylo příliš složité nastavení diskontace ve scriptu.

Po zkušenosti s vytvářením modelu a získáváním výsledků lze potvrdit tvrzení o využití DES ve zdravotnictví. Jak již bylo v práci zmíněno, tyto simulace je možné využít nejen pro screening, ale také pro provoz zdravotnických a pečovatelských systémů, progresi onemocnění a zdravotního chování. V současnosti se zdravotnictví snaží o zvyšování efektu léčby a snižování nákladů a tím využívání optimálních lékařských postupů a metod. Využitím takových modelů je možné porovnávat různé intervence, u kterých je potřeba zjistit právě efekt či náklady (i jiné parametry) a porovnat je. To by se dalo využít v případě porovnávání různých technologií pro stejný účel, dvou i více druhů léčiv se stejným účinkem apod. Pokud dojde ke srovnání jiných metod (např. Markovovy modely), které se využívají ve zdravotnictví pro simulaci určitých dějů a situací, dojde se k závěru, že simulace diskrétních událostí dokážou mnohem lépe, a hlavně přesněji zachytit vývoj onemocnění. A to i přes veškeré, často rozsáhlé, limitace. Nevýhodou těchto modelů je ale potřeba mnoha vstupních dat (čas pro vysledování, vyhledání), popřípadě limitace při vyhledávání těchto dat. Další nevýhodou je již zmíněná potřebná spolupráce více odborníků a dále potřeba odborníků, kteří by modely vytvářeli.

V příloze práce jsou uvedeny skripty použité při tvorbě modelu a výpočtech nákladové efektivity. Tyto skripty po nainstalování potřebných balíčků je možné využít pro vlastní simulace nákladové efektivity nebo další úpravy/vylepšení modelu. Tímto je tak splněn cíl práce vytvoření uživatelsky nastavitelného modelu v prostředí a programu R. Bohužel vedlejší dílčí cíl práce – propojení s programem Excel nebyl naplněn. A to z důvodů složitého propojení programu R s prostředím Excel, kdy bylo po dohodě s vedoucím rozhodnuto, že bude ponechána pouze možnost změny parametrů v prostředí R. Pokud by se podařilo vytvořit propojení s prostředím Excel, tak by sešit Excelu umožňoval pouze nastavení vstupních dat kvality života a nákladů, avšak uživatel by i tak musel nainstalovat program R ve kterém by model spouštěl.

7 Závěr

Dle zadání byl v této diplomové práci nejdříve zanalyzován současný stav použití discrete event simulací ve zdravotnictví, popsány výhody a nevýhody jejich použití. Dále byla popsána diabetická retinopatie, kterou práce využívá pro vytvoření modelu screeningu.

V praktické části byl vytvořen model vývoje diabetické retinopatie, který porovnával intervenci se screeninem DR a bez screeningu DR. Pomocí tohoto modelu byly zjištěny přibližné náklady a hodnoty kvality života pro obě tyto intervence. Tyto hodnoty byly využity pro výpočet ICER a pro následující citlivostní analýzy.

Model vygeneroval náklady na intervenci bez screeningu na 72 975 056 Kč a na intervenci se screeninem na 64 427 462 Kč. Náklady na screening jsou tedy v případě tohoto modelu o 8 547 593 Kč nižší než na intervenci bez screeningu. Dále model vypočítal hodnotu QALY. Výsledek u intervence bez screeningu byl 28 167 a u intervence se screeninem 28 683. Opět se model dostal k lepšímu výsledku u intervence se screeninem. Tentokrát ale pouze o 516 jednotek. Hodnoty QALY jsou tedy velmi podobné u obou intervencí. Z těchto vygenerovaných hodnot dále model vypočítal ICER, jehož hodnota vyšla -16 562. Z tohoto čísla byl vytvořen závěr, že pacienti docházející na screening jsou jak méně nákladní pro zdravotnictví, tak si zachovávají vyšší hodnotu kvality života.

Seznam použité literatury

[1] Clifford S. Goodman, Introduction to Health Technology Assessment, HTA 101, ed. 1.st, National Institute for Health, [Falls Church, Virginia, USA], 2004, [Revidováno 2011]

[2] Co je to hodnocení zdravotnických technologií (HTA)? - Janssen 4 Patients. *Language detect – Janssen 4 Patients* [online]. Copyright © Janssen [cit. 03.04.2020]. Dostupné z: <https://www.janssen4patients.com/cz/advocacy-center/zakladni-informace/zdravotni-ekonomika/co-je-to-hodnoceni-zdravotnickych-technologie-hta>

[3] EL-HAIK, Basem a Raid AL-AOMAR. Simulation-based lean six-sigma and design for six-sigma. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience, 2006, 404 s. ISBN 978-047-1694-908.

[4] Bartušek, Martin. *Simulace obchodního domu*. Praha, 2006. Bakalářská práce. Univerzita Karlova, Matematicko-fyzikální fakulta, Katedra softwarového inženýrství. Vedoucí práce Mgr. Aleš Černý.

[5] LAW, Averill M. a W. David KELTON. *Simulation modeling and analysis*. 3rd ed. Boston: McGraw-Hill, c2000. ISBN 0070592926.

[6] ALTIOK, Tayfur a Benjamin MELAMED. *Simulation modeling and analysis with Arena*. Boston: Academic Press, c2007. ISBN 0123705231.

[7] Karnon, J., Haji Ali Afzali, H. Kdy použít diskretní simulaci událostí (DES) pro ekonomické hodnocení zdravotnických technologií? Přehled a kritika nákladů a přínosů DES. *PharmacoEconomics* 32, 547–558 (2014). <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0147-9>.

[8] J. Jaime Caro & Jürgen Möller (2016) Advantages and disadvantages of discrete-event simulation for health economic analyses, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 16:3, 327-329, DOI: <https://doi.org/10.1586/14737167.2016.1165608>

[9] Stermán, J. D., *Skeptikův průvodce počítačovým modelováním* [on line]. Přeložil Marek Šusta. [cit. 2009-02-10]. Dostupné z: http://www.proverbs.cz/media/art/Skeptikuv_pruvodce.pdf.

[10] Zhang, Xiange MSc; Lhachimi, Stefan K. PhD; Rogowski Wolf H. PhD. Reporting Quality of Discrete Event Simulations in Healthcare – Results from a Generic Reporting Checklist. *Value in Health* [online]. 2020 ISPOR – The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research. Published by Elsevier Inc. ISSN: 1098-3015. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.01.005>

[11] Thorwarth, Michael and Arisha, Amr, "Application of Discrete-Event Simulation in Health Care: a Review" (2009). Reports. 3. <https://arrow.tudublin.ie/buschmanrep/3>.

[12] Zhang, Xiange. Application of discrete event simulation in health care: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 18, 687 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3456-4>

[13] Karnon, Jonathan PhD; Stahl, James MDCM, MPH; Brennan, Alan PhD; Caro, J. Jaime MDCM; Mar, Javier MD; Möller, Jörgen MSC. Modeling using Discrete Event Simulation: A report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4 [online]. 2012 ISPOR – The Professional Society For Health Economics and Outcomes Research. Published by Elsevier Inc. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.04.013>

[14] Hamrock, Eric; Paige, Kerrie PhD; Parks, Jennifer; Scheulen, James; Levin, Scott PhD. Discrete Event Simulation for Healthcare Organizations: A tool for Decision Making. *Journal of Healthcare Management* [online]. American College of Healthcare Executives (ACHE). Philadelphia 2013. Březen-duben 2013 – obsah 58 – vydání 2 – 110-124 [11. 5. 2020].

[15] Wang, H., Smith, A., Aas, E. a kol. Náklady na léčbu a očekávaná délka života difuzního velkého B-buněčného lymfomu (DLBCL): simulační model diskrétních událostí na pozorovací kohortě založené na populaci ve Velké Británii. *Eur J Health Econ* 18, 255–267 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10198-016-0775-4>

[16] Getsios, D., Blume, S., Ishak, KJ a kol. Nákladová efektivita donepezilu při léčbě mírné až střední Alzheimerovy choroby. *Pharmacoeconomics* 28, 411–427 (2010). <https://doi.org/10.2165/11531870-000000000-00000>

[17] *Zdravotnická ročenka České republiky 2018*. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Praha 2, Palackého náměstí 4: ÚZIS ČR, vychází od roku 1957-. ISSN 1210-9991, (0514-2431).

- [18] Mielczarek B, Uzialko-Mydlikowska J. Application of computer simulation modeling in the health care sector: a survey. *Simul-T Soc Mod m.* 2010; 88(2):197–216.
- [19] Lagergren M. What is the role and contribution of models to management and research in the health services a view from Europe. *Eur J Oper Res.* 1998;105(2):257–66.
- [20] Jun JB, Jocaboson SH, Swisher JR. Application of discrete-event simulation in health care clinics: a survey. *J Oper Res Soc.* 1999;25(4):325–35.
- [21] Gunal MM, Pidd M. Discrete event simulation for performance modelling in health care: a review of the literature. *J Simul.* 2010;4(1):42–51.
- [22] Caro JJ, Huybrechts KF, Xenakis JG, O'Brien JA, Rajagopalan K, Lee K. Budgetary impact of treating acute bipolar mania in hospitalized patients with quetiapine: an economic analysis of clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(11):2233–42.
- [23] Mielczarek B. Review of modelling approaches for healthcare simulation. *Oper Res Decisions.* 2016;26(1):55–72.
- [24] Hostýnková, Ludmila. *Možnosti využití dat z nemocniční klinické praxe pro identifikaci a modelování doby do relapsu a progresu onkologických onemocnění* [online]. Brno, 2014 [cit. 2020-05-15], 58. Bakalářská práce. Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce: RNDr. Tomáš Pavlík, Ph.D. Dostupné z: https://is.muni.cz/th/w7gi3/BP_Hostynkova.pdf.
- [25] Berg B, Denton B, Nelson H, Balasubramanian H, Rahman A, Bailey A, et al. A discrete event simulation model to evaluate operational performance of a colonoscopy suite. *Med Decis Mak.* 2010;30(3):380–7.
- [26] Campbell LA, Blake JT, Kephart G, Grunfeld E, MacIntosh D. Understanding the effects of competition for constrained colonoscopy services with the introduction of population-level colorectal Cancer screening. *Med Decis Mak.* 2017;37(2):253–63.
- [27] Heim JA, Huang H, Zabinsky ZB, Dickerson J, Wellner M, Astion M, et al. Design and implementation of a combined influenza immunization and tuberculosis screening campaign with simulation modelling. *J Eval Clin Pract.* 2015;21(4):727–34.
- [28] Day, T. Eugene; Ravi, Nathan; Xian, Hong; Brugh, Ann. *Sensitivity of diabetic retinopathy associated vision loss to screening interval in an agent-based/discrete event simulation model* [online]. *Computers in Biology and Medicine.* Publikováno Elsevier,

2014, obsah 47, strana 7-12. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2014.01.007>.

[29] Ramwadhoebe, Sabrina; Buskens, Erik; Sakkers, Ralph J. B.; Stahl, James E. *A tutorial on discrete-event simulation for health policy desing and decision making: Optimizing pediatric ultrasound screening for hip dysplasia as an illustration* [online]. Health Policy. Publikováno Elsevier, 2009, 93, strana 143-150. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2009.07.007>

[30] Brailsford S, Schmidt B. Towards incorporating human behaviour in models of health care systems: an approach using discrete event simulation. Eur J Oper Res. 2003;150(1):19–31.

[31] Igarashi A, Goto R, Suwa K, Yoshikawa R, Ward AJ, Moller J. Costeffectiveness analysis of smoking cessation interventions in Japan using a discrete-event simulation. Appl Health Econ Health Policy. 2016;14(1):77–87.

[32] Getsios D, Marton JP, Revankar N, Ward AJ, Willke RJ, Rublee D, et al. Smoking cessation treatment and outcomes patterns simulation: a new framework for evaluating the potential health and economic impact of smoking cessation interventions. Pharmacoeconomics. 2013;31(9):767–80.

[33] Ramwadhoebe Sabrina, Buskens Erik, Sakkers JB Ralph, Stahl E. James. *A tutorial on discrete-event simulation for health policy desing and decision making: Optimizing pediatric ultrasound screening for hip dysplasia as an illustration* [online]. Health Policy, publikováno Elsevier, prosinec 2009, 93, strana 143–150. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2009.07.007>.

[34] Sikich Nancy. *Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalie: A health Technology Assessment* [online]. Ontario Health (Quality), Kanada 2020. Dostupné z: <https://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/health-technology-assessment/reviews-and-recommendations/genome-wide-sequencing-for-unexplained-developmental-disabilities-or-multiple-congenital-anomalies>.

[35] Davis Sarah, Simpson Emma, Hamilton Jean, Martyn-St James Marrison, Rawdin Andrew, Wong Ruth, Goka Edward, Gittoes Neil, Selby Peter. *Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a*

systematic review and economic evaluation [online]. NIHR Health Technology Assessment programme, Anglie 2020. Dostupné z: <https://doi.org/10.3310/hta24290>.

[36] Snowsill T, Yang H, Griffin E, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H, Robinson S, Hyde C. *Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation* [online]. NIHR Health Technology Assessment programme, Anglie 2018. Dostupné z: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta22690>.

[37] Roderick P., Davies R., Raftery J., Crabbe D., Pearce R., Bhandari P., Patel P. *The cost-effectiveness of screening for Helicobacter pylori to reduce mortality and morbidity from gastric cancer and peptic ulcer disease: a discrete-event simulation model* [online]. Health Technology Assessment. Anglie 2009. Dostupné z: <https://database.inahta.org/article/2359>.

[38] Sweeting J. Michael, Masconi L. Katya, Jones Edmund, Ulug Pinar, Glover J. Matthew, Michaels A. Jonathan, Bown J. Matthew, Powell T. Janet, Thomson G. Simon. *Analysis of clinical benefit, harms, and cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm* [online]. UK National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme, Elsevier. Anglie 2018. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31222-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31222-4).

[39] Henriksson, M., Jindal, R., Sternhufvud, C. *et al.* A Systematic Review of Cost-Effectiveness Models in Type 1 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics* **34**, 569–585 (2016). <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0374-8>

[40] Kaasalainen K., Kalmari J., Ruohonen T. *Developing and testing a discrete event simulation model to evaluate budget impacts of diabetes prevention programs* [online]. Journal of Biomedical Informatic, publikováno Elsevier. 111, listopad 2020. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2020.103577>.

[41] Davies, R.; Roderick, P.; Canning, C.; Brailsford, S. *The evaluation of screening policies for diabetic retinopathy using simulation* [online]. Diabetic Medicine, září 2002. Dostupné z: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00773.x>.

[42] Davies, R., Brailsford, S., Roderick P., Canning, C., Crabbe, D. *Using simulation modelling for evaluating screening services for diabetic retinopathy*. Journal of the Operational Research Society, 51, 2000. Dostupné z: <https://doi.org/10.1057/palgrave.jors.2600890>.

[43] WILSON, J. M. G., JUNGNER, G. *Principles and practice of screening for disease*. WHO, Public Health Papers, 1968 Francie [online]. Dostupné z: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO_PHP_34.pdf.

[44] Skríning / screening »Linkos.cz. Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně »Linkos.cz [online]. Copyright © 2020 ČOS ČLS JEP [cit. 09.11.2020]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/skrining-screening/>

[45] Kapitola 3.3 - Screening. [online]. Dostupné z: http://www.khshk.cz/e-learning/kurs1b/kapitola_33__screening.html

[46] Screening – pojem a jeho význam | Lab Tests Online. Úvodní stránka | Lab Tests Online [online]. Copyright ©2001 [cit. 09.11.2020]. Dostupné z: <https://www.labtestsonline.cz/screening-pojem-a-jeho-vyznam.html>

[47] Preventivní prohlídky – VZP ČR. *VZP ČR* [online]. Copyright © 2020 VZP ČR, Všechna práva vyhrazena [cit. 09.11.2020]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/pojistenci/prevence/preventivni-prohlidky>

[48] P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea, B. Malanda, S. Karuranga, N. Unwin, *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 157 (2019), Article 107843

[49] American Diabetes Association. 5. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018, *Diabetes Care*, vol. 41, 2018, S51.

[50] X. Zhang, JB Saaddine, CF Chou, MF Cotch, YJ Cheng, LS Geiss, EW Gregg, AL Albright, BEK Klein, R. Klein. Prevalence diabetické retinopatie ve Spojených státech, 2005–2008. *JAMA*, 304 (2010), s. 649–656.

[51] R. Klein, B. Klein 1995, Poruchy zraku při cukrovce, in: National Diabetes Data Group, ed. *Cukrovka v Americe*. 2. vyd. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 293-337.

[52] Kalvodová, B., Sosna, T., Ernest, J., Řehák, J., Kolář, P., Pitrová, Š., Pelikánová, T., Kvapil, M., Škrha, J. *Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie* [online]. DMEV (Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa), ročník 19, 2016. Vydavatelství TIGIS. Dostupné z: https://www.diab.cz/dokumenty/standard_retinopatie.pdf

[53] Brailsford, S.C., Gutjahr, W.J., Rauner, M.S. et al. Combined Discrete-event Simulation and Ant Colony Optimisation Approach for Selecting Optimal Screening Policies for Diabetic Retinopathy. *CMS* 4, 59–83 (2007). <https://doi.org/10.1007/s10287-006-0008-x>.

[54] PIDD, Michael. *Computer simulation in management science*. 5th ed. Hoboken, NJ: Wiley, c2004. ISBN 9780470092309.

[55] AMADO, G. et al. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008, č. 10, s. 1626-1634.

[56] PRACOVNÍ SKUPINA PRO TVORBU GUIDELINES ČFES. Návrh směrnice pro farmakoeconomická hodnocení v ČR České farmakoeconomické společnosti. Praha, 2011, 19 s. Dostupné z: <https://farmakoeconomika.cz/navrh-smernice-pro-farmakoeconomicka-hodnoceni-v-cr-ceske-farmakoeconomicke-spolecnosti-cfes/>.

[57] SP-CAU-027-W. Postup pro hodnocení dopadu do rozpočtu. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2018. Dostupné z: http://www.sukl.cz/file/89030_1_1.

[58] ŘÍHOVÁ, Barbora. Metodologie farmakoeconomických studií včetně CEA analýz. *Postgraduální medicína: odborný časopis pro lékaře*. 2011, č. 8, s. 820-824

[59] Charles Clifton Wykoff, Rebecca Hall, Scott Kelly, Flora Lum, Ivaylo Stoilov, Ibrahim Abbass, Tu-My To, Anna M Abolian, Vincent Garmo; Identifying Factors Associated with Blindness in Patients with Diabetic Retinopathy: Insights from the AAO IRIS® Registry. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019;60(9):1090.

[60] Ashish Bora MS, Siva Balasubramanian MD, Boris Babenko PhD., Sunny Virmani MS, Subhashini Venugopalan PhD., Akinori Mitani MD, Guilherme de Oliveira Marinho BS, Jorge Cuadros OD, Prof Paisan Ruamviboonsuk MD, Greg S Corrado PhD., Lili Peng MD, Dale R Webster PhD, Avinash V Varadarajan MS, Naama Hammel MD, Yun Liu PhD, Pinal Bavishi BE. *Predicting the risk of developing diabetic retinopathy using deep learning*. *The Lancet Digital Health*. Volume 3, Issue 1, January 2021, Pages e10-e19. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30250-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30250-8).

[61] Vivian Schreur, Freekje van Asten, Heijan Ng, Jack Weeda, Joannes M. M. Groenewoud, Cees J. Tack, Carel B. Hoyng, Eiko K. de Jong, Caroline C. W. Klaver, B. Jeroen Klevering. *Risk factors for development and progression of diabetic retinopathy in Dutch patients with type 1 diabetes mellitus*. *Acta Ophthalmologica*, 2018; 96: 459-464. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/aos.13815>.

[62] Andrew Moshfeghi, Vincent Garmo, Daniel Sheinson, Avanti Ghanekar, Ibrahim Abbas. *Five-Year Patterns of Diabetic Retinopathy Progression in US Clinical Practice*. *Clin Ophthalmology*, 2020; 14; 3651-3659. Published online 2020 Oct 29. Dostupné z: <https://dx.doi.org/10.2147%2FOPHTH.S275968>.

[63] Cecilia S Lee, Aaron Y Lee, Douglas Baughman, Dawn Sim, Toks Akelere, Christopher Brand, David P Crabb, Alastair K Denniston, Louise Downey, Alan Fitt, Rehna Khan, Sajad Mahmood, Kaveri Mandal, Martin Mckibbin, Geeta Menon, Aires Lobo, B Vineeth Kumar, Salim Natha, Atul Varma, Elizabeth Wilkinson, Danny Mitry, Clare Bailey, Usha Chakravarthy, Adnan Tufail, Catherine Egan, UK DR EMR Users Group. *Medical Record Users Group: Report 3: Baseline Retinopathy and Clinical Features Predict Progression of Diabetic Retinopathy*. *American Journal of*

Ophthalmology. Volume 180, P64-71, August 01, 2017. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.05.020>

[64] Číselníky, VZP ČR. Dostupné z: https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/ciselniky/vykony_01287.pdf

[65] MUDr. Daniela Holejšovská. Konzultace na téma nákladů diabetické retinopatie. Pelhřimov, srpen 2021.

[66] Ishii, H., Takamura, H., Nishioka, Y. et al. Quality of Life and Utility Values for Cost-Effectiveness Modeling in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 11, 2931–2943 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00938-3>.

[67] Yadav Preeti, Singh S. V., Nada Manisha, Dahiya Monika. *Impact of severity of diabetic retinopathy on quality of life in type 2 Indian diabetic patients*. *International Journal of Community Medicine and Public Health*. Volume 8, No 1 (2021). Dostupné z: <https://dx.doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20205694>.

[68] Bachmann M. O., Nelson S. J. *Impact of diabetic retinopathy screening on a British district population: case detection and blindness prevention in an evidence-based model*. *J Epidemiol Community Health*, 1998 Jan; 52(1):45-52. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/jech.52.1.45>.

[69] Janez Stare, Delphine Maucort-Boulch. *Odds Ratio, Hazard Ratio and Relative Risk*. *Metodološki zvezki*, vol. 13, No. 1, 2016, 59-67. Dostupné z: <https://ibmi.mf.uni-lj.si/mz/2016/no-1/p4.pdf>

[70] Wilmar Igl, PhD. *Calculation of hazard ratios of parametric survival models in R – A tutorial [Draft]*. Příručka z roku 2018. Dostupné z: https://wilmarigl.de/wp-content/uploads/2018/01/tutorial_hr_parsurvmodels.pdf

[71] Jones S., Edwards R. T. *Diabetic retinopathy screening: a systematic review of the economic evidence*. *Diabetic Medicine*, volume 27, issue 3, March 2010. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02870.x>.

8 Příloha A – Intervence se screeningem

```
library(simmer); library(Rfast); library(simmer.plot); library(truncnorm); library(Runuran);
library(crch)

iterace <- 100
pb <- c(1:iterace)
pb <- as.data.frame(pb)
n <- 99
HR <- 0.39
qol_no <- 0.95
qol_mild <- 0.93
qol_moderate <- 0.90
qol_severe <- 0.88
qol_pdr <- 0.85
qol_slep <- 0.6
cc_no <- 0
cc_mild <- 500
cc_moderate <- 1300
cc_severe <- 3300
cc_pdr <- 50500
cc_slep <- 500
cc_sc <- 500
sc_on <- 1

for (i in 1:iterace) {

  set.seed(pb[i,1])

  model <- simmer("Diabeticka retinopatie")

  set_time <- trajectory("Set timeout") %>%
  set_attribute("t", function()
    nth(c(get_attribute(model, "Time_death"),
          get_attribute(model, "Time_mild"),
          get_attribute(model, "Time_moderate"),
          get_attribute(model, "Time_severe"),
          get_attribute(model, "Time_pdr"),
          get_attribute(model, "mild_oslep"),
          get_attribute(model, "moderate_oslep"),
          get_attribute(model, "severe_oslep"),
```

```

    get_attribute(model, "pdr_oslep"),
    get_attribute(model, "t_screening")),
  1, descending = FALSE)) %>%
set_attribute("n", function()
  nth(c(get_attribute(model, "Time_death"),
    get_attribute(model, "Time_mild"),
    get_attribute(model, "Time_moderate"),
    get_attribute(model, "Time_severe"),
    get_attribute(model, "Time_pdr"),
    get_attribute(model, "mild_oslep"),
    get_attribute(model, "moderate_oslep"),
    get_attribute(model, "severe_oslep"),
    get_attribute(model, "pdr_oslep"),
    get_attribute(model, "t_screening")),
  1, index.return=TRUE, descending = FALSE))%>%
timeout_from_attribute("t")%>%
  set_attribute("Time_death", function() get_attribute(model, "Time_death")-get_attribute(model,
"t"))%>%
  set_attribute("Time_mild", function() {ifelse(get_attribute(model, "Time_mild")==1000, 1000,
get_attribute(model, "Time_mild")-get_attribute(model, "t"))})%>%
  set_attribute("Time_moderate", function() {ifelse(get_attribute(model, "Time_moderate")==1000,
1000, get_attribute(model, "Time_moderate")-get_attribute(model, "t"))})%>%
  set_attribute("Time_severe", function() {ifelse(get_attribute(model, "Time_severe")==1000, 1000,
get_attribute(model, "Time_severe")-get_attribute(model, "t"))})%>%
  set_attribute("Time_pdr", function() {ifelse(get_attribute(model, "Time_pdr")==1000, 1000,
get_attribute(model, "Time_pdr")-get_attribute(model, "t"))})%>%
  set_attribute("mild_oslep", function() {ifelse(get_attribute(model, "mild_oslep")==1000, 1000,
get_attribute(model, "mild_oslep")-get_attribute(model, "t"))})%>%
  set_attribute("moderate_oslep", function() {ifelse(get_attribute(model, "moderate_oslep")==1000,
1000, get_attribute(model, "moderate_oslep")-get_attribute(model, "t"))})%>%
  set_attribute("severe_oslep", function() {ifelse(get_attribute(model, "severe_oslep")==1000, 1000,
get_attribute(model, "severe_oslep")-get_attribute(model, "t"))})%>%
  set_attribute("pdr_oslep", function() {ifelse(get_attribute(model, "pdr_oslep")==1000, 1000,
get_attribute(model, "pdr_oslep")-get_attribute(model, "t"))})

disease <- trajectory() %>%
  set_attribute("Time_enter", function()now(model)) %>%
  set_attribute("Sex", function()
    rbinom(1,size=1, prob=0.55)) %>%
  set_attribute("Age", function()
    {ifelse(get_attribute(model, "Sex")==0,

```

```

    rweibull(1, shape = 3.055146, scale = 57.280865),
    rweibull(1, shape = 3.084153, scale = 54.180277))) %>%
set_attribute("Age_death_p", function()
{ifelse(get_attribute(model, "Sex")==0,
    rtlogis(1, location =82.328056, scale =6.265035, left = 18, right = Inf),
    rtlogis(1, location =76.173219, scale =7.250658, left = 18, right = Inf))}) %>%
set_attribute("Time_death", function() get_attribute(model, "Age_death_p")-get_attribute(model,
"Age"))%>%
set_attribute("Time_mild", function() rweibull(1, shape = 2.544, scale = 21.078))%>%
set_attribute("mild", 0)%>%
set_attribute("moderate", 0)%>%
set_attribute("severe", 0)%>%
set_attribute("PDR", 0) %>%
set_attribute("t_screening", function() {ifelse(sc_on==1, 1,1000)}) %>%
set_attribute("Time_moderate", 1000)%>%
set_attribute("Time_severe", 1000)%>%
set_attribute("Time_pdr", 1000)%>%
set_attribute("mild_oslep", 1000)%>%
set_attribute("moderate_oslep", 1000)%>%
set_attribute("severe_oslep", 1000)%>%
set_attribute("pdr_oslep", 1000)%>%
set_attribute("disease", 0)%>%
set_attribute("n_screening", 0)%>%
set_attribute("screening_dg", 0)%>%
set_attribute("screening_succ", 0)%>%
set_attribute("screening_f", 0) %>%
set_attribute("screening_c", 0) %>%
set_attribute("QALY_no", 0) %>%
set_attribute("QALY_mild", 0) %>%
set_attribute("QALY_moderate", 0) %>%
set_attribute("QALY_severe", 0) %>%
set_attribute("QALY_pdr", 0) %>%
set_attribute("QALY_slep", 0) %>%
set_attribute("C_no", 0) %>%
set_attribute("C_mild", 0) %>%
set_attribute("C_moderate", 0) %>%
set_attribute("C_severe", 0) %>%
set_attribute("C_pdr", 0) %>%
set_attribute("C_screening", 0) %>%
set_attribute("C_total", 0) %>%
set_attribute("slepot", 0) %>%

```

```

set_attribute("t_slepota", 0) %>%
set_attribute("screening_on", function() {ifelse(sc_on==1, 1,0)}) %>%
join(set_time) %>%
branch(
  function() get_attribute(model, "n") ,continue=c(
    TRUE,
    TRUE,
    TRUE,
    TRUE,
    TRUE,
    TRUE,
    TRUE,
    TRUE,
    TRUE,
    TRUE),
  trajectory("ÅsmrtÅ-") %>%
    set_attribute("Age_death", function() get_attribute(model, "Age")+ now(model)-
get_attribute(model, "Time_enter"))%>%
    set_attribute("Death", 1) %>%
    set_attribute("t_death", function() now(model)-get_attribute(model, "Time_enter"))%>%
    set_attribute("QALY_no", function()
    {ifelse(get_attribute(model, "QALY_no")==0, get_attribute(model, "t_death")*qol_no,
get_attribute(model, "QALY_no"))}) %>%
    set_attribute("QALY_mild", function()
    {ifelse(get_attribute(model, "QALY_mild")==0, (get_attribute(model, "Age_death")-
get_attribute(model, "Age_mild"))*qol_mild, get_attribute(model, "QALY_mild"))}) %>%
    set_attribute("QALY_moderate", function()
    {ifelse(get_attribute(model, "QALY_moderate")==0, (get_attribute(model, "Age_death")-
get_attribute(model, "Age_moderate"))*qol_moderate, get_attribute(model, "QALY_moderate"))}) %>%
    set_attribute("QALY_severe", function()
    {ifelse(get_attribute(model, "QALY_severe")==0, (get_attribute(model, "Age_death")-
get_attribute(model, "Age_severe"))*qol_severe, get_attribute(model, "QALY_severe"))}) %>%
    set_attribute("QALY_pdr", function()
    {ifelse(get_attribute(model, "QALY_pdr")==0, (get_attribute(model, "Age_death")-
get_attribute(model, "Age_pdr"))*qol_pdr, get_attribute(model, "QALY_pdr"))}) %>%
    set_attribute("C_no", function()
    {ifelse(get_attribute(model, "C_no")==0, get_attribute(model, "t_death")*cc_no,
get_attribute(model, "C_no"))}) %>%
    set_attribute("C_mild", function()
    {ifelse(get_attribute(model, "C_mild")==0, (get_attribute(model, "Age_death")-
get_attribute(model, "Age_mild"))*cc_mild, get_attribute(model, "C_mild"))}) %>%

```

```

set_attribute("C_moderate", function()
  {ifelse(get_attribute(model, "C_moderate")==0, (get_attribute(model, "Age_death")-
get_attribute(model, "Age_moderate"))*cc_moderate, get_attribute(model, "C_moderate"))}) %>%
set_attribute("C_severe", function()
  {ifelse(get_attribute(model, "C_severe")==0, (get_attribute(model, "Age_death")-
get_attribute(model, "Age_severe"))*cc_severe, get_attribute(model, "C_severe"))}) %>%
set_attribute("C_pdr", function()
  {ifelse(get_attribute(model, "C_pdr")==0, (get_attribute(model, "Age_death")-
get_attribute(model, "Age_pdr"))*cc_pdr, get_attribute(model, "C_pdr"))}) %>%
set_attribute("QALY_slep", function()
  {ifelse(get_attribute(model, "slepota")!=0, (get_attribute(model, "Age_death")-
get_attribute(model, "Age_slepota"))*qol_slep, 0)}) %>%
set_attribute("C_slep", function()
  {ifelse(get_attribute(model, "slepota")!=0, (get_attribute(model, "Age_death")-
get_attribute(model, "Age_slepota"))*cc_slep, 0)}) %>%
set_attribute("C_screening", function() get_attribute(model, "n_screening")*cc_sc)%>%
set_attribute("C_sc_false", function() get_attribute(model, "screening_f")*cc_sc,
trajectory("vÅskyt mild") %>%
set_attribute("Age_mild", function() get_attribute(model, "Age")+ now(model)-
get_attribute(model, "Time_enter")))%>%
set_attribute("mild", 1) %>%
set_attribute("t_mild", function() now(model)-get_attribute(model, "Time_enter")) %>%
set_attribute("QALY_no", function() get_attribute(model, "t_mild")*qol_no) %>%
set_attribute("C_no", function() get_attribute(model, "t_mild")*cc_no) %>%
set_attribute("disease", function() {ifelse(get_attribute(model, "disease")==0, 1,1)}) %>%
set_attribute("Time_moderate", function() rweibull(1, shape = 1.3107, scale = 33.1001))%>%
set_attribute("mild_oslep", function() rweibull(1, shape = 0.762, scale = 1150.00))%>%
set_attribute("Time_mild", 1000)%>%
branch(function() get_attribute(model, "screening_on") ,continue=c(TRUE),
trajectory("provedeni screeningu") %>%
set_attribute("s_p", function () {ifelse(get_attribute(model, "screening_succ")==1, 0,1)})
%>%
branch(function() get_attribute(model, "s_p") ,continue=c(TRUE),
trajectory("provedeni screeningu") %>%
set_attribute("screening_dg", function() {ifelse(get_attribute(model, "disease")==1,
rbinom(1,size=1, prob=0.9106),
rbinom(1,size=1, prob=1-0.8879))}) %>%
set_attribute("n_screening", function() get_attribute(model, "n_screening")+1) %>%
set_attribute("screening_succ", function()
{ifelse(get_attribute(model, "screening_dg")==1 & get_attribute(model,
"disease")==1, 1,

```

```

        {ifelse(get_attribute(model, "screening_dg")==0 & get_attribute(model,
"disease")==0, 2,3)}}) %>%
        branch(function() get_attribute(model, "screening_succ"),continue=c(TRUE, TRUE,
TRUE),
        trajectory("nastaveni casu screeningu") %>%
        set_attribute("t_succ_screen", function() now(model)-get_attribute(model,
"Time_enter")) %>%
        set_attribute("Time_moderate", function() rweibull(1, shape = 2.544, scale =
21.078/(HR^(1/2.544))))%>%
        set_attribute("mild_oslep", function() rweibull(1, shape = 0.762, scale =
1150.00/(HR^(1/0.762))))%>%
        set_attribute("t_screening", 1000),
trajectory("n spravnych screeningu") %>%
        set_attribute("screening_c", function() get_attribute(model, "screening_c")+1)
%>%
        set_attribute("screening_dg", 0),
trajectory("zaznamenani chybnych screeningu") %>%
        set_attribute("screening_f", function() get_attribute(model,
"screening_f")+1)%>%
        set_attribute("screening_dg", 0))))%>%
        rollback(23),
trajectory("vyskyt moderate") %>%
        set_attribute("Age_moderate", function() get_attribute(model, "Age")+ now(model)-
get_attribute(model, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("moderate", 1) %>%
        set_attribute("t_moderate", function() now(model)-get_attribute(model, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("QALY_mild", function() (get_attribute(model, "Age_moderate")-
get_attribute(model, "Age_mild"))*qol_mild) %>%
        set_attribute("C_mild", function() (get_attribute(model, "Age_moderate")-get_attribute(model,
"Age_mild"))*cc_mild) %>%
        set_attribute("disease", function() {ifelse(get_attribute(model, "disease")==0, 1,1)}) %>%
        set_attribute("Time_severe", function() rweibull(1, shape = 1.4497, scale = 12.1208)) %>%
        set_attribute("moderate_oslep", function() rweibull(1, shape = 0.762, scale = 1150.00)) %>%
        set_attribute("Time_moderate", 1000)%>%
        set_attribute("mild_oslep", 1000)%>%
        branch(function() get_attribute(model, "screening_on"),continue=c(TRUE),
        trajectory("provedeni screeningu") %>%
        set_attribute("s_p", function () {ifelse(get_attribute(model, "screening_succ")==1, 0,1)})
%>%
        branch(function() get_attribute(model, "s_p"),continue=c(TRUE),
        trajectory("provedeni screeningu") %>%

```

```

set_attribute("screening_dg", function() {ifelse(get_attribute(model, "disease")==1,
rbinom(1,size=1, prob=0.9106),
rbinom(1,size=1, prob=1-0.8879))}) %>%
set_attribute("n_screening", function() get_attribute(model, "n_screening")+1) %>%
set_attribute("screening_succ", function()
{ifelse(get_attribute(model, "screening_dg")==1 & get_attribute(model,
"disease")==1, 1,
{ifelse(get_attribute(model, "screening_dg")==0 & get_attribute(model,
"disease")==0, 2,3)}}}) %>%
branch(function() get_attribute(model, "screening_succ"),continue=c(TRUE, TRUE,
TRUE),
trajectory("nastaveni casu screeningu") %>%
set_attribute("t_succ_screen", function() now(model)-get_attribute(model,
"Time_enter")) %>%
set_attribute("Time_severe", function() rweibull(1, shape = 1.3107, scale =
33.1001/(HR^(1/1.307)))) %>%
set_attribute("moderate_oslep", function() rweibull(1, shape = 0.67, scale =
1150.00/(HR^(1/0.67)))) %>%
set_attribute("t_screening", 1000),
trajectory("n spravnych screeningu") %>%
set_attribute("screening_c", function() get_attribute(model, "screening_c")+1)
%>%
set_attribute("screening_dg", 0),
trajectory("zaznamenani chybných screeningu") %>%
set_attribute("screening_f", function() get_attribute(model,
"screening_f")+1) %>%
set_attribute("screening_dg", 0)) %>%
rollback(24),
trajectory("vyskyt severe") %>%
set_attribute("Age_severe", function() get_attribute(model, "Age")+ now(model)-
get_attribute(model, "Time_enter")) %>%
set_attribute("severe", 1) %>%
set_attribute("t_severe", function() now(model)-get_attribute(model, "Time_enter")) %>%
set_attribute("QALY_moderate", function() (get_attribute(model, "Age_severe")-
get_attribute(model, "Age_moderate"))*qol_moderate) %>%
set_attribute("C_moderate", function() (get_attribute(model, "Age_severe")-get_attribute(model,
"Age_moderate"))*cc_moderate) %>%
set_attribute("disease", function() {ifelse(get_attribute(model, "disease")==0, 1,1)}) %>%
set_attribute("Time_pdr", function() rweibull(1, shape = 1.224, scale = 10.712)) %>%
set_attribute("severe_oslep", function() rweibull(1, shape = 0.714, scale = 298.466)) %>%
set_attribute("Time_severe", 1000) %>%

```

```

set_attribute("moderate_oslep", 1000)%>%
branch(function() get_attribute(model, "screening_on") ,continue=c(TRUE),
  trajectory("provedeni screeningu") %>%
    set_attribute("s_p", function () {ifelse(get_attribute(model, "screening_succ")==1, 0,1)})
%>%

branch(function() get_attribute(model, "s_p") ,continue=c(TRUE),
  trajectory("provedeni screeningu") %>%
    set_attribute("screening_dg", function() {ifelse(get_attribute(model, "disease")==1,
rbinom(1,size=1, prob=0.9106),
  rbinom(1,size=1, prob=1-0.8879))}) %>%
    set_attribute("n_screening", function() get_attribute(model, "n_screening")+1) %>%
    set_attribute("screening_succ", function()
  {ifelse(get_attribute(model, "screening_dg")==1 & get_attribute(model,
"disease")==1, 1,
  {ifelse(get_attribute(model, "screening_dg")==0 & get_attribute(model,
"disease")==0, 2,3)}}}) %>%
    branch(function() get_attribute(model, "screening_succ") ,continue=c(TRUE, TRUE,
TRUE),
  trajectory("nastaveni casu screeningu") %>%
    set_attribute("t_succ_screen", function() now(model)-get_attribute(model,
"Time_enter")) %>%
    set_attribute("Time_pdr", function() rweibull(1, shape = 1.4497, scale =
12.1208/(HR^(1/14497))))%>%
    set_attribute("severe_oslep", function() rweibull(1, shape = 0.714, scale =
298.466/(HR^(1/0.714))))%>%
    set_attribute("t_screening", 1000),
  trajectory("n spravnych screeningu") %>%
    set_attribute("screening_c", function() get_attribute(model, "screening_c")+1)
%>%
    set_attribute("screening_dg", 0),
  trajectory("zaznamenani chybnych screeningu") %>%
    set_attribute("screening_f", function() get_attribute(model,
"screening_f")+1)%>%
    set_attribute("screening_dg", 0))))%>%
  rollback(24),
  trajectory("vyskyt PDR") %>%
    set_attribute("Age_pdr", function() get_attribute(model, "Age")+ now(model)-
get_attribute(model, "Time_enter")) %>%
    set_attribute("pdr", 1) %>%
    set_attribute("t_pdr", function() now(model)-get_attribute(model, "Time_enter")) %>%

```



```

set_attribute("QALY_severe", function() (get_attribute(model, "Age_pdr")-get_attribute(model,
"Age_severe"))*qol_severe) %>%
set_attribute("C_severe", function() (get_attribute(model, "Age_pdr")-get_attribute(model,
"Age_severe"))*cc_severe) %>%
set_attribute("disease", function() {ifelse(get_attribute(model, "disease")==0, 1,1)}) %>%
set_attribute("pdr_oslep", function() rweibull(1, shape = 0.7582, scale = 147.8159)) %>%
set_attribute("Time_pdr", 1000)%>%
set_attribute("severe_oslep", 1000)%>%
branch(function() get_attribute(model, "screening_on") ,continue=c(TRUE),
trajectory("provedeni screeningu") %>%
set_attribute("s_p", function () {ifelse(get_attribute(model, "screening_succ")==1, 0,1)})
%>%
branch(function() get_attribute(model, "s_p") ,continue=c(TRUE),
trajectory("provedeni screeningu") %>%
set_attribute("screening_dg", function() {ifelse(get_attribute(model, "disease")==1,
rbinom(1,size=1, prob=0.9106),
rbinom(1,size=1, prob=1-0.8879))}) %>%
set_attribute("n_screening", function() get_attribute(model, "n_screening")+1) %>%
set_attribute("screening_succ", function()
{ifelse(get_attribute(model, "screening_dg")==1 & get_attribute(model,
"disease")==1, 1,
{ifelse(get_attribute(model, "screening_dg")==0 & get_attribute(model,
"disease")==0, 2,3)}}) %>%
branch(function() get_attribute(model, "screening_succ") ,continue=c(TRUE, TRUE,
TRUE),
trajectory("nastaveni casu screeningu") %>%
set_attribute("t_succ_screen", function() now(model)-get_attribute(model,
"Time_enter")) %>%
set_attribute("pdr_oslep", function()rweibull(1, shape = 0.7582, scale =
147.8159/(HR^(1/0.7582))))%>%
set_attribute("t_screening", 1000),
trajectory("n spravnych screeningu") %>%
set_attribute("screening_c", function() get_attribute(model, "screening_c")+1)
%>%
set_attribute("screening_dg", 0),
trajectory("zaznamenani chybnych screeningu") %>%
set_attribute("screening_f", function() get_attribute(model,
"screening_f")+1)%>%
set_attribute("screening_dg", 0))))%>%
rollback(23),
trajectory("slepotu mild") %>%

```

```

        set_attribute("Age_slepota", function() get_attribute(model, "Age")+ now(model)-
get_attribute(model, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("slepota", 1) %>%
        set_attribute("t_slepota", function() now(model)-get_attribute(model, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("QALY_mild", function() (get_attribute(model, "Age_slepota")-
get_attribute(model, "Age_mild"))*qol_mild) %>%
        set_attribute("C_severe", function() (get_attribute(model, "Age_slepota")-get_attribute(model,
"Age_mild"))*cc_mild) %>%
        set_attribute("mild_oslep", 1000)%>%
        set_attribute("Time_moderate", 1000)%>%
        set_attribute("t_screening", 1000)%>%
        rollback(21),
trajectory("slepota moderate") %>%
        set_attribute("Age_slepota", function() get_attribute(model, "Age")+ now(model)-
get_attribute(model, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("slepota", 2) %>%
        set_attribute("t_slepota", function() now(model)-get_attribute(model, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("QALY_moderate", function() (get_attribute(model, "Age_slepota")-
get_attribute(model, "Age_moderate"))*qol_moderate) %>%
        set_attribute("C_moderate", function() (get_attribute(model, "Age_slepota")-get_attribute(model,
"Age_moderate"))*cc_moderate) %>%
        set_attribute("moderate_oslep", 1000)%>%
        set_attribute("Time_severe", 1000)%>%
        set_attribute("t_screening", 1000)%>%
        rollback(21),
trajectory("slepota severe") %>%
        set_attribute("Age_slepota", function() get_attribute(model, "Age")+ now(model)-
get_attribute(model, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("slepota", 3) %>%
        set_attribute("t_slepota", function() now(model)-get_attribute(model, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("QALY_severe", function() (get_attribute(model, "Age_slepota")-
get_attribute(model, "Age_severe"))*qol_severe) %>%
        set_attribute("C_severe", function() (get_attribute(model, "Age_slepota")-get_attribute(model,
"Age_severe"))*cc_severe) %>%
        set_attribute("severe_oslep", 1000)%>%
        set_attribute("Time_pdr", 1000)%>%
        set_attribute("t_screening", 1000)%>%
        rollback(21),
trajectory("slepota pdr") %>%
        set_attribute("Age_slepota", function() get_attribute(model, "Age")+ now(model)-
get_attribute(model, "Time_enter")) %>%

```

```

set_attribute("slepota", 4) %>%
set_attribute("t_slepota", function() now(model)-get_attribute(model, "Time_enter")) %>%
set_attribute("QALY_pdr", function() (get_attribute(model, "Age_slepota")-get_attribute(model,
"Age_pdr"))*qol_pdr) %>%
set_attribute("C_pdr", function() (get_attribute(model, "Age_slepota")-get_attribute(model,
"Age_pdr"))*cc_pdr) %>%
set_attribute("pdr_oslep", 1000)%>%
set_attribute("t_screening", 1000)%>%
rollback(20),
trajectory("screening pravidelnÄ") %>%
set_attribute("s_p", function () {ifelse(get_attribute(model, "screening_succ")==1, 0,1)}) %>%
branch(function() get_attribute(model, "s_p"),continue=c(TRUE),
trajectory("provedeni screeningu") %>%
set_attribute("screening_dg", function() {ifelse(get_attribute(model, "disease")==1,
rbinom(1,size=1, prob=0.9106),
rbinom(1,size=1, prob=1-0.8879))}) %>%
set_attribute("n_screening", function() get_attribute(model, "n_screening")+1) %>%
set_attribute("screening_succ", function()
{ifelse(get_attribute(model, "screening_dg")==1 & get_attribute(model, "disease")==1, 1,
{ifelse(get_attribute(model, "screening_dg")==0 & get_attribute(model,
"disease")==0, 2,3)}}}) %>%
branch(function() get_attribute(model, "screening_succ"),continue=c(TRUE, TRUE,
TRUE),
trajectory("nastaveni casu screeningu") %>%
set_attribute("t_succ_screen", function() now(model)-get_attribute(model,
"Time_enter")) %>%
set_attribute("k1", function () {ifelse(get_attribute(model, "Time_moderate")!=1000,
1,0)})%>%
branch(function() get_attribute(model, "k1"),continue=c(TRUE),
trajectory("uprava moderate") %>%
set_attribute("Time_moderate", function () rweibull(1, shape = 1.3107, scale =
33.1001/(HR^(1/1.307))))%>%
set_attribute("mild_oslep", function () rweibull(1, shape = 0.762, scale =
1150.00/(HR^(1/0.762))))%>%
set_attribute("k2", function () {ifelse(get_attribute(model, "Time_severe")!=1000,
1,0)})%>%
branch(function() get_attribute(model, "k2"),continue=c(TRUE),
trajectory("uprava severe") %>%
set_attribute("Time_severe", function () rweibull(1, shape = 1.4497, scale =
12.1208/(HR^(1/1.4497))))%>%

```

```

        set_attribute("moderate_oslep", function () rweibull(1, shape = 0.67, scale =
1150.00/(HR^(1/0.67))))%>%
        set_attribute("k3", function () {ifelse(get_attribute(model, "Time_pdr")!=1000,
1,0)}%>%
        branch(function() get_attribute(model, "k3"),continue=c(TRUE),
        trajectory("uprava pdr") %>%
        set_attribute("Time_pdr", function () rweibull(1, shape = 1.224, scale =
10.712/(HR^(1/1.224))))%>%
        set_attribute("severe_oslep", function () rweibull(1, shape = 0.714, scale =
298.466/(HR^(1/0.714))))%>%
        set_attribute("k4", function () {ifelse(get_attribute(model, "Time_pdr")==1000 &
get_attribute(model, "PDR")==1, 1,0)}%>%
        branch(function() get_attribute(model, "k4"),continue=c(TRUE),
        trajectory("uprava pdr") %>%
        set_attribute("pdr_oslep", function () rweibull(1, shape = 0.7582, scale =
147.8159/(HR^(1/0.7582))))%>%
        set_attribute("t_screening", 1000),
trajectory("n spravnych screeningu") %>%
        set_attribute("screening_c", function() get_attribute(model, "screening_c")+1) %>%
        set_attribute("screening_dg", 0),
trajectory("zaznamenani chybnych screeningu") %>%
        set_attribute("screening_f", function() get_attribute(model, "screening_f")+1)%>%
        set_attribute("screening_dg", 0))%>%
        rollback(15))
model %>%
        add_generator("Pacient", disease, at(0:n), mon=2) %>%
        run(200)
data_screening <- get_mon_attributes(model)

library(dplyr)
library(purrr)
library(stringr)
data_screening <- data_screening %>%
        mutate(ID = as.numeric(str_extract(name, "[0-9]+")))

c1 <- filter(data_screening, key == "Time_enter"); c1 <- arrange(c1, ID); c1 <- aggregate(x =
c1$value, by = list(c1$ID), FUN = max)
c2 <- filter(data_screening, key == "Age"); c2 <- arrange(c2, ID); c2 <- aggregate(x = c2$value, by =
list(c2$ID), FUN = max)
c3 <- filter(data_screening, key == "Sex"); c3 <- arrange(c3, ID); c3 <- aggregate(x = c3$value, by =
list(c3$ID), FUN = max)

```

```

c4 <- filter(data_screening, key == "QALY_no"); c4 <- arrange(c4, ID); c4 <- aggregate(x = c4$value,
by = list(c4$ID), FUN = max)
c5 <- filter(data_screening, key == "QALY_mild"); c5 <- arrange(c5, ID); c5 <- aggregate(x =
c5$value, by = list(c5$ID), FUN = max)
c6 <- filter(data_screening, key == "QALY_moderate"); c6 <- arrange(c6, ID); c6 <- aggregate(x =
c6$value, by = list(c6$ID), FUN = max)
c7 <- filter(data_screening, key == "QALY_severe"); c7 <- arrange(c7, ID); c7 <- aggregate(x =
c7$value, by = list(c7$ID), FUN = max)
c8 <- filter(data_screening, key == "QALY_pdr"); c8 <- arrange(c8, ID); c8 <- aggregate(x =
c8$value, by = list(c8$ID), FUN = max)
c10 <- filter(data_screening, key == "C_no"); c10 <- arrange(c10, ID); c10 <- aggregate(x =
c10$value, by = list(c10$ID), FUN = max)
c11 <- filter(data_screening, key == "C_mild"); c11 <- arrange(c11, ID); c11 <- aggregate(x =
c11$value, by = list(c11$ID), FUN = max)
c12 <- filter(data_screening, key == "C_moderate"); c12 <- arrange(c12, ID); c12 <- aggregate(x =
c12$value, by = list(c12$ID), FUN = max)
c13 <- filter(data_screening, key == "C_severe"); c13 <- arrange(c13, ID); c13 <- aggregate(x =
c13$value, by = list(c13$ID), FUN = max)
c14 <- filter(data_screening, key == "C_pdr"); c14 <- arrange(c14, ID); c14 <- aggregate(x =
c14$value, by = list(c14$ID), FUN = max)
c15 <- filter(data_screening, key == "C_screening"); c15 <- arrange(c15, ID); c15 <- aggregate(x =
c15$value, by = list(c15$ID), FUN = max)
c17 <- filter(data_screening, key == "t_slepot"); c17 <- arrange(c17, ID); c17 <- aggregate(x =
c17$value, by = list(c17$ID), FUN = max)
c18 <- filter(data_screening, key == "C_slep"); c18 <- arrange(c18, ID); c18 <- aggregate(x =
c18$value, by = list(c18$ID), FUN = max)
c19 <- filter(data_screening, key == "slepot"); c19 <- arrange(c19, ID); c19 <- aggregate(x =
c19$value, by = list(c19$ID), FUN = max)
c20 <- filter(data_screening, key == "Age_death"); c20 <- arrange(c20, ID); c20 <- aggregate(x =
c20$value, by = list(c20$ID), FUN = max)
c21 <- filter(data_screening, key == "Death"); c21 <- arrange(c21, ID); c21 <- aggregate(x =
c21$value, by = list(c21$ID), FUN = max)
c22 <- filter(data_screening, key == "QALY_slep"); c22 <- arrange(c22, ID); c22 <- aggregate(x =
c22$value, by = list(c22$ID), FUN = max)
c23 <- filter(data_screening, key == "C_sc_false"); c23 <- arrange(c23, ID); c23 <- aggregate(x =
c23$value, by = list(c23$ID), FUN = max)

dataset_screening <- cbind(c1$Group.1, c1$x, c2$x, c3$x, c4$x, c5$x, c6$x, c7$x, c8$x, c22$x,
c10$x, c11$x, c12$x, c13$x, c14$x, c15$x, c17$x, c18$x, c19$x, c20$x, c21$x, c23$x)

```

```

dataset_screening <- as.data.frame(dataset_screening)
colnames(dataset_screening) <- c("patient", "Time_enter", "Age", "Sex", "QALY_no",
"QALY_mild", "QALY_moderate", "QALY_severe", "QALY_pdr", "QALY_slep",
"C_no", "C_mild", "C_moderate", "C_severe", "C_pdr", "C_screening",
"t_slepot", "C_slep", "slepot", "Age_death", "Death", "C_sc_false")

dataset_screening[is.na(dataset_screening)] <- 0

dataset_screening <- dataset_screening %>%
  mutate(QALY_total =
QALY_no+QALY_mild+QALY_moderate+QALY_severe+QALY_pdr+QALY_slep)

dataset_screening <- dataset_screening %>%
  mutate(C_total = C_no+C_mild+C_moderate+C_severe+C_pdr+C_screening+C_slep+C_sc_false)

pb[i,2] <- sum(dataset_screening$C_total)
pb[i,3] <- sum(dataset_screening$QALY_total)

detach(package:dplyr)
detach(package:purrr)
detach(package:stringr)

}

```

9 Příloha B – intervence bez screeningu

```
library(simmer); library(Rfast); library(simmer.plot); library(truncnorm); library(Runuran);  
library(crch)
```

```
n <- 99  
HR <- 0.39  
qol_no <- 0.95  
qol_mild <- 0.93  
qol_moderate <- 0.90  
qol_severe <- 0.88  
qol_pdr <- 0.85  
qol_slep <- 0.6  
cc_no <- 0  
cc_mild <- 500  
cc_moderate <- 1300  
cc_severe <- 3300  
cc_pdr <- 50500  
cc_slep <- 500  
cc_sc <- 500  
sc_on <- 0  
  
for (i in 1:iterace) {  
  
  set.seed(pb[i,1])  
  
  model2 <- simmer("Diabeticka retinopatie")  
  
  set_time2 <- trajectory("Set timeout") %>%  
  set_attribute("t", function()  
    nth(c(get_attribute(model2, "Time_death"),  
         get_attribute(model2, "Time_mild"),  
         get_attribute(model2, "Time_moderate"),  
         get_attribute(model2, "Time_severe"),  
         get_attribute(model2, "Time_pdr"),  
         get_attribute(model2, "mild_oslep"),  
         get_attribute(model2, "moderate_oslep"),  
         get_attribute(model2, "severe_oslep"),  
         get_attribute(model2, "pdr_oslep"),  
         get_attribute(model2, "t_screening")),
```

```

1, descending = FALSE)) %>%
set_attribute("n", function()
  nth(c(get_attribute(model2, "Time_death"),
        get_attribute(model2, "Time_mild"),
        get_attribute(model2, "Time_moderate"),
        get_attribute(model2, "Time_severe"),
        get_attribute(model2, "Time_pdr"),
        get_attribute(model2, "mild_oslep"),
        get_attribute(model2, "moderate_oslep"),
        get_attribute(model2, "severe_oslep"),
        get_attribute(model2, "pdr_oslep"),
        get_attribute(model2, "t_screening")),
      1, index.return=TRUE, descending = FALSE))%>%
timeout_from_attribute("t")%>%
set_attribute("Time_death", function() get_attribute(model2, "Time_death")-get_attribute(model2,
"t"))%>%
set_attribute("Time_mild", function() {ifelse(get_attribute(model2, "Time_mild")==1000, 1000,
get_attribute(model2, "Time_mild")-get_attribute(model2, "t"))})%>%
set_attribute("Time_moderate", function() {ifelse(get_attribute(model2, "Time_moderate")==1000,
1000, get_attribute(model2, "Time_moderate")-get_attribute(model2, "t"))})%>%
set_attribute("Time_severe", function() {ifelse(get_attribute(model2, "Time_severe")==1000, 1000,
get_attribute(model2, "Time_severe")-get_attribute(model2, "t"))})%>%
set_attribute("Time_pdr", function() {ifelse(get_attribute(model2, "Time_pdr")==1000, 1000,
get_attribute(model2, "Time_pdr")-get_attribute(model2, "t"))})%>%
set_attribute("mild_oslep", function() {ifelse(get_attribute(model2, "mild_oslep")==1000, 1000,
get_attribute(model2, "mild_oslep")-get_attribute(model2, "t"))})%>%
set_attribute("moderate_oslep", function() {ifelse(get_attribute(model2, "moderate_oslep")==1000,
1000, get_attribute(model2, "moderate_oslep")-get_attribute(model2, "t"))})%>%
set_attribute("severe_oslep", function() {ifelse(get_attribute(model2, "severe_oslep")==1000, 1000,
get_attribute(model2, "severe_oslep")-get_attribute(model2, "t"))})%>%
set_attribute("pdr_oslep", function() {ifelse(get_attribute(model2, "pdr_oslep")==1000, 1000,
get_attribute(model2, "pdr_oslep")-get_attribute(model2, "t"))})

disease2 <- trajectory() %>%
set_attribute("Time_enter", function()now(model2)) %>%
set_attribute("Sex", function()
  rbinom(1,size=1, prob=0.55)) %>%
set_attribute("Age", function()
  {ifelse(get_attribute(model2, "Sex")==0,
    rweibull(1, shape = 3.055146, scale = 57.280865),
    rweibull(1, shape = 3.084153, scale = 54.180277))}) %>%

```



```

set_attribute("Age_death_p", function()
{ifelse(get_attribute(model2, "Sex")==0,
      rtlogis(1, location =82.328056, scale =6.265035, left = 18, right = Inf),
      rtlogis(1, location =76.173219, scale =7.250658, left = 18, right = Inf))}) %>%
set_attribute("Time_death", function() get_attribute(model2, "Age_death_p")-get_attribute(model2,
"Age"))%>%
set_attribute("Time_mild", function() rweibull(1, shape = 2.544, scale = 21.078))%>%
set_attribute("mild", 0)%>%
set_attribute("moderate", 0)%>%
set_attribute("severe", 0)%>%
set_attribute("PDR", 0) %>%
set_attribute("t_screening", function() {ifelse(sc_on==1, 1,1000)}) %>%
set_attribute("Time_moderate", 1000)%>%
set_attribute("Time_severe", 1000)%>%
set_attribute("Time_pdr", 1000)%>%
set_attribute("mild_oslep", 1000)%>%
set_attribute("moderate_oslep", 1000)%>%
set_attribute("severe_oslep", 1000)%>%
set_attribute("pdr_oslep", 1000)%>%
set_attribute("disease", 0)%>%
set_attribute("n_screening", 0)%>%
set_attribute("screening_dg", 0)%>%
set_attribute("screening_succ", 0)%>%
set_attribute("screening_f", 0) %>%
set_attribute("screening_c", 0) %>%
set_attribute("QALY_no", 0) %>%
set_attribute("QALY_mild", 0) %>%
set_attribute("QALY_moderate", 0) %>%
set_attribute("QALY_severe", 0) %>%
set_attribute("QALY_pdr", 0) %>%
set_attribute("QALY_slep", 0) %>%
set_attribute("C_no", 0) %>%
set_attribute("C_mild", 0) %>%
set_attribute("C_moderate", 0) %>%
set_attribute("C_severe", 0) %>%
set_attribute("C_pdr", 0) %>%
set_attribute("C_screening", 0) %>%
set_attribute("C_total", 0) %>%
set_attribute("slepota", 0) %>%
set_attribute("t_slepota", 0) %>%
set_attribute("screening_on", function() {ifelse(sc_on==1, 1,0)}) %>%

```

```

join(set_time2) %>%
branch(
  function() get_attribute(model2, "n"),continue=c(
    TRUE,
    TRUE,
    TRUE,
    TRUE,
    TRUE,
    TRUE,
    TRUE,
    TRUE,
    TRUE),
  trajectory("ÄšmrtÄš") %>%
    set_attribute("Age_death", function() get_attribute(model2, "Age")+ now(model2)-
get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%
    set_attribute("Death", 1) %>%
    set_attribute("t_death", function() now(model2)-get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%
    set_attribute("QALY_no", function()
    {ifelse(get_attribute(model2, "QALY_no")==0, get_attribute(model2, "t_death")*qol_no,
get_attribute(model2, "QALY_no"))} %>%
    set_attribute("QALY_mild", function()
    {ifelse(get_attribute(model2, "QALY_mild")==0, (get_attribute(model2, "Age_death")-
get_attribute(model2, "Age_mild"))*qol_mild, get_attribute(model2, "QALY_mild"))} %>%
    set_attribute("QALY_moderate", function()
    {ifelse(get_attribute(model2, "QALY_moderate")==0, (get_attribute(model2, "Age_death")-
get_attribute(model2, "Age_moderate"))*qol_moderate, get_attribute(model2, "QALY_moderate"))}
%>%
    set_attribute("QALY_severe", function()
    {ifelse(get_attribute(model2, "QALY_severe")==0, (get_attribute(model2, "Age_death")-
get_attribute(model2, "Age_severe"))*qol_severe, get_attribute(model2, "QALY_severe"))} %>%
    set_attribute("QALY_pdr", function()
    {ifelse(get_attribute(model2, "QALY_pdr")==0, (get_attribute(model2, "Age_death")-
get_attribute(model2, "Age_pdr"))*qol_pdr, get_attribute(model2, "QALY_pdr"))} %>%
    set_attribute("C_no", function()
    {ifelse(get_attribute(model2, "C_no")==0, get_attribute(model2, "t_death")*cc_no,
get_attribute(model2, "C_no"))} %>%
    set_attribute("C_mild", function()
    {ifelse(get_attribute(model2, "C_mild")==0, (get_attribute(model2, "Age_death")-
get_attribute(model2, "Age_mild"))*cc_mild, get_attribute(model2, "C_mild"))} %>%
    set_attribute("C_moderate", function()

```

```

    {ifelse(get_attribute(model2, "C_moderate")==0, (get_attribute(model2, "Age_death")-
get_attribute(model2, "Age_moderate"))*cc_moderate, get_attribute(model2, "C_moderate"))} %>%
    set_attribute("C_severe", function()
    {ifelse(get_attribute(model2, "C_severe")==0, (get_attribute(model2, "Age_death")-
get_attribute(model2, "Age_severe"))*cc_severe, get_attribute(model2, "C_severe"))} %>%
    set_attribute("C_pdr", function()
    {ifelse(get_attribute(model2, "C_pdr")==0, (get_attribute(model2, "Age_death")-
get_attribute(model2, "Age_pdr"))*cc_pdr, get_attribute(model2, "C_pdr"))} %>%
    set_attribute("QALY_slep", function()
    {ifelse(get_attribute(model2, "slepota")!=0, (get_attribute(model2, "Age_death")-
get_attribute(model2, "Age_slepota"))*qol_slep, 0)} %>%
    set_attribute("C_slep", function()
    {ifelse(get_attribute(model2, "slepota")!=0, (get_attribute(model2, "Age_death")-
get_attribute(model2, "Age_slepota"))*cc_slep, 0)} %>%
    set_attribute("C_screening", function() get_attribute(model2, "n_screening")*cc_sc)%>%
    set_attribute("C_sc_false", function() get_attribute(model2, "screening_f")*cc_sc),
trajectory("vÃ'skyt mild") %>%
    set_attribute("Age_mild", function() get_attribute(model2, "Age")+ now(model2)-
get_attribute(model2, "Time_enter"))%>%
    set_attribute("mild", 1) %>%
    set_attribute("t_mild", function() now(model2)-get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%
    set_attribute("QALY_no", function() get_attribute(model2, "t_mild")*qol_no) %>%
    set_attribute("C_no", function() get_attribute(model2, "t_mild")*cc_no) %>%
    set_attribute("disease", function() {ifelse(get_attribute(model2, "disease")==0, 1,1)} %>%
    set_attribute("Time_moderate", function() rweibull(1, shape = 1.3107, scale = 33.1001))%>%
    set_attribute("mild_oslep", function() rweibull(1, shape = 0.762, scale = 1150.00))%>%
    set_attribute("Time_mild", 1000)%>%
    branch(function() get_attribute(model2, "screening_on") ,continue=c(TRUE),
trajectory("provedeni screeningu") %>%
    set_attribute("s_p", function () {ifelse(get_attribute(model2, "screening_succ")==1, 0,1)}
%>%
    branch(function() get_attribute(model2, "s_p") ,continue=c(TRUE),
trajectory("provedeni screeningu") %>%
    set_attribute("screening_dg", function() {ifelse(get_attribute(model2, "disease")==1,
rbinom(1,size=1, prob=0.9106),
rbinom(1,size=1, prob=1-0.8879))} %>%
    set_attribute("n_screening", function() get_attribute(model2, "n_screening")+1) %>%
    set_attribute("screening_succ", function()
    {ifelse(get_attribute(model2, "screening_dg")==1 & get_attribute(model2,
"disease")==1, 1,

```

```

        {ifelse(get_attribute(model2, "screening_dg")==0 & get_attribute(model2,
"disease")==0, 2,3)}}) %>%
        branch(function() get_attribute(model2, "screening_succ") ,continue=c(TRUE,
TRUE, TRUE),
        trajectory("nastaveni casu screeningu") %>%
        set_attribute("t_succ_screen", function() now(model2)-get_attribute(model2,
"Time_enter")) %>%
        set_attribute("Time_moderate", function() rweibull(1, shape = 2.544, scale =
21.078/(HR^(1/2.544))))%>%
        set_attribute("mild_oslep", function() rweibull(1, shape = 0.762, scale =
1150.00/(HR^(1/0.762))))%>%
        set_attribute("t_screening", 1000),
trajectory("n spravnych screeningu") %>%
        set_attribute("screening_c", function() get_attribute(model2, "screening_c")+1)
%>%
        set_attribute("screening_dg", 0),
trajectory("zaznamenani chybných screeningu") %>%
        set_attribute("screening_f", function() get_attribute(model2,
"screening_f")+1)%>%
        set_attribute("screening_dg", 0))))%>%
        rollback(23),
trajectory("vyskyt moderate") %>%
        set_attribute("Age_moderate", function() get_attribute(model2, "Age")+ now(model2)-
get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("moderate", 1) %>%
        set_attribute("t_moderate", function() now(model2)-get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("QALY_mild", function() (get_attribute(model2, "Age_moderate")-
get_attribute(model2, "Age_mild"))*qol_mild) %>%
        set_attribute("C_mild", function() (get_attribute(model2, "Age_moderate")-get_attribute(model2,
"Age_mild"))*cc_mild) %>%
        set_attribute("disease", function() {ifelse(get_attribute(model2, "disease")==0, 1,1)}) %>%
        set_attribute("Time_severe", function() rweibull(1, shape = 1.4497, scale = 12.1208)) %>%
        set_attribute("moderate_oslep", function() rweibull(1, shape = 0.762, scale = 1150.00)) %>%
        set_attribute("Time_moderate", 1000)%>%
        set_attribute("mild_oslep", 1000)%>%
        branch(function() get_attribute(model2, "screening_on") ,continue=c(TRUE),
        trajectory("provedeni screeningu") %>%
        set_attribute("s_p", function () {ifelse(get_attribute(model2, "screening_succ")==1, 0,1)})
%>%
        branch(function() get_attribute(model2, "s_p") ,continue=c(TRUE),
        trajectory("provedeni screeningu") %>%

```

```

set_attribute("screening_dg", function() {ifelse(get_attribute(model2, "disease")==1,
rbinom(1,size=1, prob=0.9106),
rbinom(1,size=1, prob=1-0.8879))}) %>%
set_attribute("n_screening", function() get_attribute(model2, "n_screening")+1) %>%
set_attribute("screening_succ", function()
{ifelse(get_attribute(model2, "screening_dg")==1 & get_attribute(model2,
"disease")==1, 1,
{ifelse(get_attribute(model2, "screening_dg")==0 & get_attribute(model2,
"disease")==0, 2,3)}}}) %>%
branch(function() get_attribute(model2, "screening_succ") ,continue=c(TRUE,
TRUE, TRUE),
trajectory("nastaveni casu screeningu") %>%
set_attribute("t_succ_screen", function() now(model2)-get_attribute(model2,
"Time_enter")) %>%
set_attribute("Time_severe", function() rweibull(1, shape = 1.3107, scale =
33.1001/(HR^(1/1.307)))) %>%
set_attribute("moderate_oslep", function() rweibull(1, shape = 0.67, scale =
1150.00/(HR^(1/0.67)))) %>%
set_attribute("t_screening", 1000),
trajectory("n spravnych screeningu") %>%
set_attribute("screening_c", function() get_attribute(model2, "screening_c")+1)
%>%
set_attribute("screening_dg", 0),
trajectory("zaznamenani chybných screeningu") %>%
set_attribute("screening_f", function() get_attribute(model2,
"screening_f")+1) %>%
set_attribute("screening_dg", 0))) %>%
rollback(24),
trajectory("vyskyt severe") %>%
set_attribute("Age_severe", function() get_attribute(model2, "Age")+ now(model2)-
get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%
set_attribute("severe", 1) %>%
set_attribute("t_severe", function() now(model2)-get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%
set_attribute("QALY_moderate", function() (get_attribute(model2, "Age_severe")-
get_attribute(model2, "Age_moderate"))*qol_moderate) %>%
set_attribute("C_moderate", function() (get_attribute(model2, "Age_severe")-
get_attribute(model2, "Age_moderate"))*cc_moderate) %>%
set_attribute("disease", function() {ifelse(get_attribute(model2, "disease")==0, 1,1)}) %>%
set_attribute("Time_pdr", function() rweibull(1, shape = 1.224, scale = 10.712)) %>%
set_attribute("severe_oslep", function() rweibull(1, shape = 0.714, scale = 298.466)) %>%
set_attribute("Time_severe", 1000) %>%

```

```

set_attribute("moderate_oslep", 1000)%>%
branch(function() get_attribute(model2, "screening_on") ,continue=c(TRUE),
  trajectory("provedeni screeningu") %>%
    set_attribute("s_p", function () {ifelse(get_attribute(model2, "screening_succ")==1, 0,1)})
%>%
  branch(function() get_attribute(model2, "s_p") ,continue=c(TRUE),
    trajectory("provedeni screeningu") %>%
      set_attribute("screening_dg", function() {ifelse(get_attribute(model2, "disease")==1,
rbinom(1,size=1, prob=0.9106),
        rbinom(1,size=1, prob=1-0.8879))}) %>%
      set_attribute("n_screening", function() get_attribute(model2, "n_screening")+1) %>%
      set_attribute("screening_succ", function()
        {ifelse(get_attribute(model2, "screening_dg")==1 & get_attribute(model2,
"disease")==1, 1,
          {ifelse(get_attribute(model2, "screening_dg")==0 & get_attribute(model2,
"disease")==0, 2,3)}}}) %>%
      branch(function() get_attribute(model2, "screening_succ") ,continue=c(TRUE,
TRUE, TRUE),
        trajectory("nastaveni casu screeningu") %>%
          set_attribute("t_succ_screen", function() now(model2)-get_attribute(model2,
"Time_enter")) %>%
            set_attribute("Time_pdr", function() rweibull(1, shape = 1.4497, scale =
12.1208/(HR^(1/14497))))%>%
              set_attribute("severe_oslep", function() rweibull(1, shape = 0.714, scale =
298.466/(HR^(1/0.714))))%>%
                set_attribute("t_screening", 1000),
                trajectory("n spravnych screeningu") %>%
                  set_attribute("screening_c", function() get_attribute(model2, "screening_c")+1)
%>%
                    set_attribute("screening_dg", 0),
                    trajectory("zaznamenani chybnych screeningu") %>%
                      set_attribute("screening_f", function() get_attribute(model2,
"screening_f")+1)%>%
                        set_attribute("screening_dg", 0))))%>%
          rollback(24),
          trajectory("vyskyt PDR") %>%
            set_attribute("Age_pdr", function() get_attribute(model2, "Age")+ now(model2)-
get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%
              set_attribute("pdr", 1) %>%
                set_attribute("t_pdr", function() now(model2)-get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%

```

```

        set_attribute("QALY_severe", function() (get_attribute(model2, "Age_pdr")-
get_attribute(model2, "Age_severe"))*qol_severe) %>%
        set_attribute("C_severe", function() (get_attribute(model2, "Age_pdr")-get_attribute(model2,
"Age_severe"))*cc_severe) %>%
        set_attribute("disease", function() {ifelse(get_attribute(model2, "disease")==0, 1,1)}) %>%
        set_attribute("pdr_oslep", function() rweibull(1, shape = 0.7582, scale = 147.8159)) %>%
        set_attribute("Time_pdr", 1000)%>%
        set_attribute("severe_oslep", 1000)%>%
        branch(function() get_attribute(model2, "screening_on") ,continue=c(TRUE),
        trajectory("provedeni screeningu") %>%
        set_attribute("s_p", function () {ifelse(get_attribute(model2, "screening_succ")==1, 0,1)})
%>%
        branch(function() get_attribute(model2, "s_p") ,continue=c(TRUE),
        trajectory("provedeni screeningu") %>%
        set_attribute("screening_dg", function() {ifelse(get_attribute(model2, "disease")==1,
rbinom(1,size=1, prob=0.9106),
                                rbinom(1,size=1, prob=1-0.8879))}) %>%
        set_attribute("n_screening", function() get_attribute(model2, "n_screening")+1) %>%
        set_attribute("screening_succ", function()
        {ifelse(get_attribute(model2, "screening_dg")==1 & get_attribute(model2,
"disease")==1, 1,
                {ifelse(get_attribute(model2, "screening_dg")==0 & get_attribute(model2,
"disease")==0, 2,3)}}}) %>%
        branch(function() get_attribute(model2, "screening_succ") ,continue=c(TRUE,
TRUE, TRUE),
        trajectory("nastaveni casu screeningu") %>%
        set_attribute("t_succ_screen", function() now(model2)-get_attribute(model2,
"Time_enter")) %>%
        set_attribute("pdr_oslep", function()rweibull(1, shape = 0.7582, scale =
147.8159/(HR^(1/0.7582))))%>%
        set_attribute("t_screening", 1000),
        trajectory("n spravnych screeningu") %>%
        set_attribute("screening_c", function() get_attribute(model2, "screening_c")+1)
%>%
        set_attribute("screening_dg", 0),
        trajectory("zaznamenani chybnych screeningu") %>%
        set_attribute("screening_f", function() get_attribute(model2,
"screening_f")+1)%>%
        set_attribute("screening_dg", 0))))%>%
        rollback(23),
        trajectory("slepoty mild") %>%

```

```

        set_attribute("Age_slepota", function() get_attribute(model2, "Age")+ now(model2)-
get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("slepota", 1) %>%
        set_attribute("t_slepota", function() now(model2)-get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("QALY_mild", function() (get_attribute(model2, "Age_slepota")-
get_attribute(model2, "Age_mild"))*qol_mild) %>%
        set_attribute("C_severe", function() (get_attribute(model2, "Age_slepota")-get_attribute(model2,
"Age_mild"))*cc_mild) %>%
        set_attribute("mild_oslep", 1000)%>%
        set_attribute("Time_moderate", 1000)%>%
        set_attribute("t_screening", 1000)%>%
        rollback(21),
trajectory("slepota moderate") %>%
        set_attribute("Age_slepota", function() get_attribute(model2, "Age")+ now(model2)-
get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("slepota", 2) %>%
        set_attribute("t_slepota", function() now(model2)-get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("QALY_moderate", function() (get_attribute(model2, "Age_slepota")-
get_attribute(model2, "Age_moderate"))*qol_moderate) %>%
        set_attribute("C_moderate", function() (get_attribute(model2, "Age_slepota")-
get_attribute(model2, "Age_moderate"))*cc_moderate) %>%
        set_attribute("moderate_oslep", 1000)%>%
        set_attribute("Time_severe", 1000)%>%
        set_attribute("t_screening", 1000)%>%
        rollback(21),
trajectory("slepota severe") %>%
        set_attribute("Age_slepota", function() get_attribute(model2, "Age")+ now(model2)-
get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("slepota", 3) %>%
        set_attribute("t_slepota", function() now(model2)-get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%
        set_attribute("QALY_severe", function() (get_attribute(model2, "Age_slepota")-
get_attribute(model2, "Age_severe"))*qol_severe) %>%
        set_attribute("C_severe", function() (get_attribute(model2, "Age_slepota")-get_attribute(model2,
"Age_severe"))*cc_severe) %>%
        set_attribute("severe_oslep", 1000)%>%
        set_attribute("Time_pdr", 1000)%>%
        set_attribute("t_screening", 1000)%>%
        rollback(21),
trajectory("slepota pdr") %>%
        set_attribute("Age_slepota", function() get_attribute(model2, "Age")+ now(model2)-
get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%

```



```

set_attribute("slepota", 4) %>%
set_attribute("t_slepota", function() now(model2)-get_attribute(model2, "Time_enter")) %>%
set_attribute("QALY_pdr", function() (get_attribute(model2, "Age_slepota")-
get_attribute(model2, "Age_pdr"))*qol_pdr) %>%
set_attribute("C_pdr", function() (get_attribute(model2, "Age_slepota")-get_attribute(model2,
"Age_pdr"))*cc_pdr) %>%
set_attribute("pdr_oslep", 1000)%>%
set_attribute("t_screening", 1000)%>%
rollback(20),
trajectory("screening pravidelnÄ") %>%
set_attribute("s_p", function () {ifelse(get_attribute(model2, "screening_succ")==1, 0,1)}) %>%
branch(function() get_attribute(model2, "s_p"),continue=c(TRUE),
trajectory("provedeni screeningu") %>%
set_attribute("screening_dg", function() {ifelse(get_attribute(model2, "disease")==1,
rbinom(1,size=1, prob=0.9106),
rbinom(1,size=1, prob=1-0.8879))}) %>%
set_attribute("n_screening", function() get_attribute(model2, "n_screening")+1) %>%
set_attribute("screening_succ", function()
{ifelse(get_attribute(model2, "screening_dg")==1 & get_attribute(model2, "disease")==1,
1,
{ifelse(get_attribute(model2, "screening_dg")==0 & get_attribute(model2,
"disease")==0, 2,3)}}}) %>%
branch(function() get_attribute(model2, "screening_succ"),continue=c(TRUE, TRUE,
TRUE),
trajectory("nastaveni casu screeningu") %>%
set_attribute("t_succ_screen", function() now(model2)-get_attribute(model2,
"Time_enter")) %>%
set_attribute("k1", function () {ifelse(get_attribute(model2, "Time_moderate")!=1000,
1,0)})%>%
branch(function() get_attribute(model2, "k1"),continue=c(TRUE),
trajectory("uprava moderate") %>%
set_attribute("Time_moderate", function () rweibull(1, shape = 1.3107, scale =
33.1001/(HR^(1/1.307))))%>%
set_attribute("mild_oslep", function () rweibull(1, shape = 0.762, scale =
1150.00/(HR^(1/0.762))))%>%
set_attribute("k2", function () {ifelse(get_attribute(model2, "Time_severe")!=1000,
1,0)})%>%
branch(function() get_attribute(model2, "k2"),continue=c(TRUE),
trajectory("uprava severe") %>%
set_attribute("Time_severe", function () rweibull(1, shape = 1.4497, scale =
12.1208/(HR^(1/1.4497))))%>%

```

```

        set_attribute("moderate_oslep", function () rweibull(1, shape = 0.67, scale =
1150.00/(HR^(1/0.67))))%>%
        set_attribute("k3", function () {ifelse(get_attribute(model2, "Time_pdr")!=1000,
1,0)}%>%
        branch(function() get_attribute(model2, "k3"),continue=c(TRUE),
        trajectory("uprava_pdr") %>%
        set_attribute("Time_pdr", function () rweibull(1, shape = 1.224, scale =
10.712/(HR^(1/1.224))))%>%
        set_attribute("severe_oslep", function () rweibull(1, shape = 0.714, scale =
298.466/(HR^(1/0.714))))%>%
        set_attribute("k4", function () {ifelse(get_attribute(model2, "Time_pdr")==1000 &
get_attribute(model2, "PDR")==1, 1,0)}%>%
        branch(function() get_attribute(model2, "k4"),continue=c(TRUE),
        trajectory("uprava_pdr") %>%
        set_attribute("pdr_oslep", function () rweibull(1, shape = 0.7582, scale =
147.8159/(HR^(1/0.7582))))%>%
        set_attribute("t_screening", 1000),
trajectory("n spravnych screeningu") %>%
        set_attribute("screening_c", function() get_attribute(model2, "screening_c")+1) %>%
        set_attribute("screening_dg", 0),
trajectory("zaznamenani chybných screeningu") %>%
        set_attribute("screening_f", function() get_attribute(model2, "screening_f")+1)%>%
        set_attribute("screening_dg", 0))%>%
        rollback(15))

model2 %>%
        add_generator("Pacient", disease2, at(0:n), mon=2) %>%
        run(200)

data_no_screening <- get_mon_attributes(model2)

library(dplyr)
library(purrr)
library(stringr)

data_no_screening <- data_no_screening %>%
        mutate(ID = as.numeric(str_extract(name, "[0-9]+")))

c1 <- filter(data_no_screening, key == "Time_enter"); c1 <- arrange(c1, ID); c1 <- aggregate(x =
c1$value, by = list(c1$ID), FUN = max)

```

```

c2 <- filter(data_no_screening, key == "Age"); c2 <- arrange(c2, ID); c2 <- aggregate(x = c2$value,
by = list(c2$ID), FUN = max)
c3 <- filter(data_no_screening, key == "Sex"); c3 <- arrange(c3, ID); c3 <- aggregate(x = c3$value,
by = list(c3$ID), FUN = max)
c4 <- filter(data_no_screening, key == "QALY_no"); c4 <- arrange(c4, ID); c4 <- aggregate(x =
c4$value, by = list(c4$ID), FUN = max)
c5 <- filter(data_no_screening, key == "QALY_mild"); c5 <- arrange(c5, ID); c5 <- aggregate(x =
c5$value, by = list(c5$ID), FUN = max)
c6 <- filter(data_no_screening, key == "QALY_moderate"); c6 <- arrange(c6, ID); c6 <- aggregate(x
= c6$value, by = list(c6$ID), FUN = max)
c7 <- filter(data_no_screening, key == "QALY_severe"); c7 <- arrange(c7, ID); c7 <- aggregate(x =
c7$value, by = list(c7$ID), FUN = max)
c8 <- filter(data_no_screening, key == "QALY_pdr"); c8 <- arrange(c8, ID); c8 <- aggregate(x =
c8$value, by = list(c8$ID), FUN = max)
c10 <- filter(data_no_screening, key == "C_no"); c10 <- arrange(c10, ID); c10 <- aggregate(x =
c10$value, by = list(c10$ID), FUN = max)
c11 <- filter(data_no_screening, key == "C_mild"); c11 <- arrange(c11, ID); c11 <- aggregate(x =
c11$value, by = list(c11$ID), FUN = max)
c12 <- filter(data_no_screening, key == "C_moderate"); c12 <- arrange(c12, ID); c12 <- aggregate(x
= c12$value, by = list(c12$ID), FUN = max)
c13 <- filter(data_no_screening, key == "C_severe"); c13 <- arrange(c13, ID); c13 <- aggregate(x =
c13$value, by = list(c13$ID), FUN = max)
c14 <- filter(data_no_screening, key == "C_pdr"); c14 <- arrange(c14, ID); c14 <- aggregate(x =
c14$value, by = list(c14$ID), FUN = max)
c15 <- filter(data_no_screening, key == "C_screening"); c15 <- arrange(c15, ID); c15 <- aggregate(x
= c15$value, by = list(c15$ID), FUN = max)
c17 <- filter(data_no_screening, key == "t_slepot"); c17 <- arrange(c17, ID); c17 <- aggregate(x =
c17$value, by = list(c17$ID), FUN = max)
c18 <- filter(data_no_screening, key == "C_slep"); c18 <- arrange(c18, ID); c18 <- aggregate(x =
c18$value, by = list(c18$ID), FUN = max)
c19 <- filter(data_no_screening, key == "slepot"); c19 <- arrange(c19, ID); c19 <- aggregate(x =
c19$value, by = list(c19$ID), FUN = max)
c20 <- filter(data_no_screening, key == "Age_death"); c20 <- arrange(c20, ID); c20 <- aggregate(x =
c20$value, by = list(c20$ID), FUN = max)
c21 <- filter(data_no_screening, key == "Death"); c21 <- arrange(c21, ID); c21 <- aggregate(x =
c21$value, by = list(c21$ID), FUN = max)
c22 <- filter(data_no_screening, key == "QALY_slep"); c22 <- arrange(c22, ID); c22 <- aggregate(x
= c22$value, by = list(c22$ID), FUN = max)
c23 <- filter(data_no_screening, key == "C_sc_false"); c23 <- arrange(c23, ID); c23 <- aggregate(x =
c23$value, by = list(c23$ID), FUN = max)

```

```

dataset_no_screening <- cbind(c1$Group.1, c1$x, c2$x, c3$x, c4$x, c5$x, c6$x, c7$x, c8$x, c22$x,
c10$x, c11$x, c12$x, c13$x, c14$x, c15$x, c17$x, c18$x, c19$x, c20$x, c21$x, c23$x)

dataset_no_screening <- as.data.frame(dataset_no_screening)
colnames(dataset_no_screening) <- c("patient", "Time_enter", "Age", "Sex", "QALY_no",
"QALY_mild", "QALY_moderate", "QALY_severe", "QALY_pdr", "QALY_slep",
"C_no", "C_mild", "C_moderate", "C_severe", "C_pdr", "C_screening",
"t_slepot", "C_slep", "slepot", "Age_death", "Death", "C_sc_false")

dataset_no_screening[is.na(dataset_no_screening)] <- 0

dataset_no_screening <- dataset_no_screening %>%
  mutate(QALY_total =
QALY_no+QALY_mild+QALY_moderate+QALY_severe+QALY_pdr+QALY_slep)

dataset_no_screening <- dataset_no_screening %>%
  mutate(C_total = C_no+C_mild+C_moderate+C_severe+C_pdr+C_screening+C_slep+C_sc_false)

pb[i,4] <- sum(dataset_no_screening$C_total)
pb[i,5] <- sum(dataset_no_screening$QALY_total)

detach(package:dplyr)
detach(package:purrr)
detach(package:stringr)

}

```

10 Příloha C – CEA

```
ICER <- (sum(dataset_screening$C_total)-  
sum(dataset_no_screening$C_total))/(sum(dataset_screening$QALY_total)-  
sum(dataset_no_screening$QALY_total))
```

```
d_C <- sum(dataset_screening$C_total)-sum(dataset_no_screening$C_total)
```

```
d_QALY <- sum(dataset_screening$QALY_total)-  
sum(dataset_no_screening$QALY_total)
```

```
d_C
```

```
d_QALY
```

```
ICER
```

11 Příloha D – Probabilistická analýza citlivosti

```
for (i in 1:iterace) {  
  pb[i,6] <- pb[i,2]-pb[i,4]  
  pb[i,7] <- pb[i,3]-pb[i,5]  
  pb[i,8] <- (pb[i,2]-pb[i,4])/(pb[i,3]-pb[i,5])  
}  
  
colnames(pb) <- c("iterace","C_screening", "QALY_screening", "C_no_screening",  
"QALY_no_screening", "diff_c" , "diff_qaly" , "ICER")  
  
median(pb$ICER)  
  
mean(pb$ICER)  
  
library(ggplot2)  
  
qplot(pb$diff_c, pb$diff_qaly, main = "Probabilistická analýza", xlab = "Rozdíl nákladů",  
ylab = "Rozdíl efektů") + geom_vline(xintercept=0) + geom_hline(yintercept=0)
```