



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Mikro-simulační modely v hodnocení zdravotnických technologií

Micro-simulation Models in Health Technology Assessment

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Vedoucí práce: Ing. Vojtěch Kamenský

Bc. Tereza Černá

Kladno 2020



ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Černá** Jméno: **Tereza** Osobní číslo: **456483**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Mikro-simulační modely v hodnocení zdravotnických technologií

Název diplomové práce anglicky:

Micro-simulation models in health technology assessment

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je vytvoření mikro-simulačního modelu pro potřeby hodnocení screeningu kolorektálního karcinomu. Analyzujte současný stav využití mikro-simulačních metod modelování v hodnocení zdravotnických technologií v ČR a ve světě. Dále se zaměřte na analýzu modelů použitých v hodnocení screeningu kolorektálního karcinomu. Na základě zjištěných informací použijte vhodnou metodu modelování pro tvorbu mikro-simulačního modelu a spočítejte nákladovou efektivitu screeningového programu. Výstupem práce bude dále i zhodnocení výhod, nevýhod a limitací použitých mikro-simulačních metod v modelování.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Goddman, C.S., HTA 101 - Introduction to health technology assessment, Virginia USA, 2004
- [2] Tappenden, Paul et al., Using whole disease modeling to inform resource allocation decisions: economic evaluation of a clinical guideline for colorectal cancer using a single model, Value in health, ročník 16, číslo 4, 2013

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Vojtěch Kamenský

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: **10.02.2020**

Platnost zadání diplomové práce: **19.09.2021**


prof. Ing. Peter Kheppo, DrSc., dr.h.c.
podpis vedoucí(ho) katedry


prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Mikro-simulační modely v hodnocení zdravotnických technologií“ 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 13. srpna 2020

.....

Bc. Tereza Černá

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat vedoucímu své diplomové práce, panu Ing. Vojtěchu Kamenskému, za jeho cenné rady, kritické a konstruktivní připomínky, ale hlavně za jeho trpělivost a ochotu věnovat mé práci svůj čas, i přes koronavirovou krizi, která nás při dokončování práce postihla.

ABSTRAKT

Mikro-simulační modely v hodnocení zdravotnických technologií:

Předmětem diplomové práce bylo použít techniku mikro-simulačních modelů pro odhad nákladové efektivity stávajícího screeningového programu zaměřeného na kolorektální karcinom v České republice.

V praktické části byl využit mikro-simulační model zvaný CMOST (Colon Modeling Open Source Tool), který byl vyvinut a implementován pro modelování přirozené historie kolorektálního karcinomu, simulaci různých screeningových intervencí a výpočtu nákladů. Získané výsledky byly poté použity do analýzy nákladové efektivity a analýzy scénářů.

Při zvolené populaci 100 000 se celkové náklady komparátoru a intervence značně lišily. Celkové náklady komparátoru byly celkem 3 270 180 000 Kč s efektem ztracených let života 37 099,75, zatímco intervence vyšla na 2 573 750 000 Kč s efektem 24 055,8 let. Ze získaných výsledků je patrné, že intervence je levnější o 696 430 000 Kč a ztratíme také méně let života.

Výsledek diplomové práce poukazuje na to, že screeningové nastavení je ekonomicky výhodnější a zároveň přináší lepší efekt než komparátor, tak jak tomu bylo v již původním nastavení.

Klíčová slova

Mikro-simulační modely, screeningový program, kolorektální karcinom, analýza nákladové efektivity.

ABSTRACT

Micro-simulation Models in Health Technology Assessment:

The subject of the diploma thesis was to use the technique of micro-simulation models to estimate the cost-effectiveness of the current screening program focused on colorectal cancer in the Czech Republic.

In the practical part, a micro-simulation model called CMOST (Colon Modeling Open Source Tool) was used, which has been developed and implemented to model the natural history of colorectal cancer, simulate various screening interventions, and calculate costs. The obtained results were then used in the cost-effectiveness analysis and the scenario analysis.

With a population of 100,000, the total cost of the comparator and the intervention varied considerably. The total cost of the comparator was a total of CZK 3,270,180,000 with the effect of lost years of life 37,099.75, while the intervention cost CZK 2,573,750,000 with the effect of 24,055.8 years. The obtained results show that the intervention is cheaper by CZK 696,430,000, and we will also lose fewer years of life.

The result of the diploma thesis points out that the screening setting is more economically efficient, and at the same time brings a better effect than the comparator, as was the case in the original setting.

Keywords

Micro-simulation models, screening program, colorectal cancer, cost-effectiveness analysis.

Obsah

Seznam symbolů a zkratk	9
1 Úvod	11
2 Přehled současného stavu	12
2.1 Modelování v HTA	12
2.2 Zdravotně-ekonomické modelování.....	14
2.3 Mikro-simulační modely	15
2.3.1 Historie mikro-simulačních modelů	15
2.3.2 Definice a cíle mikro-simulačních modelů.....	16
2.3.3 Aplikace mikro-simulačních modelů	17
2.4 Kolorektální karcinom.....	24
2.4.1 Epidemiologie.....	26
2.4.2 Screening	28
2.5 Modely	31
2.5.1 MISCAN-COLON	31
2.5.2 CRC-SPIN	32
2.5.3 SimCRC.....	32
2.5.4 CMOST	33
2.5.5 Policy1-Bowel	33
2.6 Studie hodnotící screening kolorektálního karcinomu pomocí mikro-simulačního modelu	34
3 Cíle práce	37
4 Metody	38
4.1 CMOST	38
4.1.1 Parametry modelové struktury	40
4.2 Metody vyhodnocení.....	41
4.2.1 Analýza nákladové efektivity	41
4.2.2 Citlivostní analýzy	43
5 Výsledky	45
5.1 Nastavení CMOST	45
5.1.1 Výpočet nákladů	48

5.2	Výsledky modelového příkladu	52
5.2.1	Analýza scénářů.....	61
6	Diskuse	63
6.1	Diskuse modelového příkladu a analýzy scénářů	63
6.2	Porovnání modelového příkladu se studii	64
6.3	Výhody, limitace a nedostatky mikro-simulačních modelů.....	65
7	Závěr	67
	Seznam použité literatury	68

Seznam symbolů a zkratk

ASR-W	Věkově standardizovaná incidence (světový standard)
BM	Benchmark (referenční hodnota)
BMI	Body mass index (index tělesné hmotnosti)
BRCA gen	Breast Cancer gen
CEA	Cost-effectiveness analysis
CISNET	Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network
CMM	Cohort-based State-transitions Markov models (Markovovův kohortový model)
CMOST	Colon Modeling Open Source Tool
CRC	Colorectal cancer (K RK, kolorektální karcinom)
CRMM	Cancer Risk Management Model
CT	Computed Tomography (výpočetní tomografie)
ČSÚ	Český statistický úřad
DALY	Disability-adjusted life year (ztracený rok života)
DES	Discrete-event simulation
EBM	Evidence-based medicine (medicína založená na důkazech)
EQUATOR	Enhancing the Quality and Transparency of Health Research
EUMC	Erasmus University Medical Center
FAP	Familiární adenomatózní polypóza
FOBT	Faecal Occult Blood Test (průkaz okultního krvácení ve stolici)
FIT	Imunochemické testy na okultní krvácení
gFOBT	Guajakové testy na okultní krvácení
GIT	Gastrointestinální trakt
HDP	Hrubý domácí produkt
HIV	Human Immunodeficiency Virus (virus lidské imunitní nedostatečnosti)
HNPCC	Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom

HTA	Health Technology Assessment (hodnocení zdravotnických technologií)
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CHOPN	Chronická obstrukční plicní nemoc
ICER	Incremental Cost-effectiveness Ratio (koeficient inkrementální nákladové efektivity)
IKEM	Institut klinické a experimentální medicíny
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
LABA	Long Acting Beta-2-Agonists (dlouhodobě působící beta-2-agonisté)
M&S/MODSIM	Modeling and Simulation (modelování a simulace)
MGH	Massachusetts General Hospital
MKM-10	Mezinárodní klasifikace nemocí
MSK	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MSM/ISM	Micro-simulation model/Individual-based State-transitions models (mikro-simulační model)
NAFLD	Nonalcoholic Fatty Liver Disease (nealkoholická steatóza)
NIC	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PVLI	Present Value of Life Income (současná hodnota příjmu)
QALY	Quality-adjusted life-year (rok života plného zdraví)
RCT	Randomized controlled trial (randomizované kontrolované studie)
SFC	Salmeterol/Flutikazon
STM	State-transitions models (model pracující se zdravotními stavy)
TNM	Klasifikace zhoubných novotvarů
UMN	University of Minnesota
ÚVN	Ústřední vojenská nemocnice v Praze
ÚZIS ČR	Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR
VZP	Všeobecná zdravotní pojišťovna

1 Úvod

Nádorová onemocnění jsou závažným problémem posledních desetiletí na celém světě. V České republice se jedná o skupinu onemocnění s druhou nejvyšší mírou mortality, kde v této skupině zaujímá kolorektální karcinom po rakovině plic druhou příčku. Plošná implementace programů prevence vykazuje redukci mortality, incidence a zlepšení kvality života pacientů.

Nastavení screeningového programu se liší napříč státy. Zejména se jedná o odlišnosti v typu screeningového testu, screeningovou periodu, ale i odlišnost v cílových skupinách.

Problematika hodnocení zdravotnických technologií (HTA) využívá různé metody a techniky, jako je například modelování a simulace, které nám pomáhají strukturovat důkazy o ekonomických a klinických informacích do správné podoby. Metody HTA se v České republice objevily až v 21. století a jsou využívány především ve farmakoekonomice. Ze zahraničních studií je patrné, že různé metody HTA je vhodné využít i pro hodnocení ostatních zdravotnických technologií pro plánování strategií ve zdravotní politice z důvodu rostoucích nákladů ve zdravotnickém sektoru.

Cílem diplomové práce je použít techniku mikro-simulačních modelů pro odhad efektivity stávajícího screeningového programu zaměřeného na kolorektální karcinom. Model je specifickým například tím, že využívá velké množství dat rozděleného na jednotlivé jednotky, ale také tím, že začleňuje interakci mezi pacienty a dále i jejich predispozici k onemocnění. Výhodou techniky je umožnění vyjádření procesů, které v průběhu času ovlivňují populaci. Proto je možné mikro-simulační modely využít jako účinný nástroj pro řízení státních výdajů.

2 Přehled současného stavu

V kapitole současný přehled problematiky bude probrán princip, využití a různé typy modelování v HTA, dále budou probrány mikro-simulační modely. Poté se kapitola zaměří na kolorektální karcinom, jeho epidemiologii a diagnostiku. V neposlední řadě budou popsány tři mikro-simulační modely zveřejněné na stránce Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) a další modely.

2.1 Modelování v HTA

Modelování a simulace (anglicky modeling and simulation; M&S; MODSIM) je multidisciplinární metoda, která se využívá ve všech možných odvětvích, jako jsou matematika, fyzika, medicína, ekonomika a další. Ale nejedná se o nic nového, simulace se využívaly od nepaměti. Například slavní vojevůdci využívali simulace pro určení taktiky v boji [1].

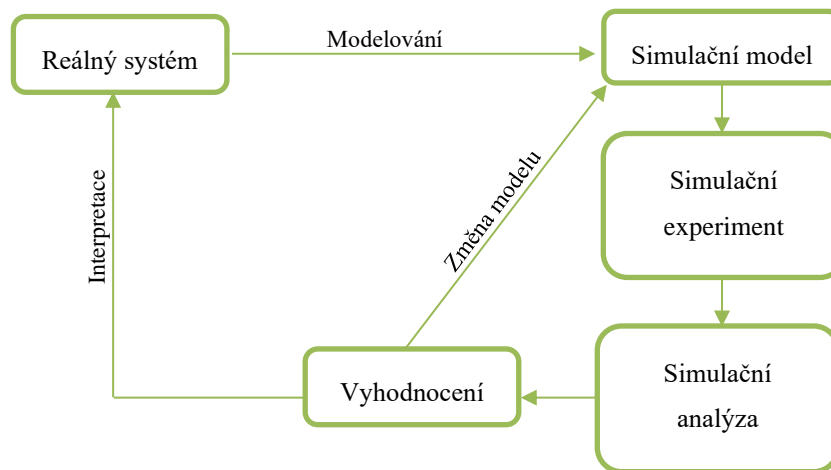
Podstatou modelování je získat pomocí experimentování na modelu informace o původním skutečném systému [2]. Jedná se o jednu z integračních neboli sekundárních metod. Dalšími sekundárními metodami jsou například systematické literární rešerše, meta-analýzy, skupinové rozhodnutí a další [3].

Vytvoření simulačního modelu

Pro vytvoření simulačního modelu existuje několik základních kroků, ale ne všechny kroky je potřeba provést a v některých případech to ani není možné [4].

Základní kroky jsou:

1. definice problému,
2. shromáždění veškerých informací,
3. na základě předešlých bodů připravit data,
4. podklady pro konstrukci prvního modelu,
5. definice systému,
6. matematická definice modelu,
7. vytvoření počítačového modelu,
8. ověřování správnosti modelu.



Obrázek 2-1 Proces vytvoření simulačního modelu

Zdroj: [4]

V posledních letech se zvýšilo využití modelování pro rozhodovací účely nedoceněné techniky hodnocení zdravotnických technologií (HTA). Mezinárodní společnost ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) považuje modelování za analytickou metodu, která využívá události v čase napříč populacemi. Data vycházejí z primárních nebo sekundárních zdrojů a jejich spojením je možné odhadovat efektivitu a náklady pro danou hodnocenou technologii [5; 6].

Primární metody sběru dat jsou zaměřeny na sběr původních dat jako jsou data např. z randomizovaných kontrolovaných studií (RCT), případových studií, observačních studií a dalších. Sekundární analýzy, často označovány jako integrační nebo syntetické, integrují dříve získané výsledky z obdobných studií. Postup nám poskytuje celistvý pohled na určitou problematiku [3].

Celá řada subjektů, jako jsou farmaceutické společnosti nebo HTA agentury, provádí modelování. Existuje několik důvodů, proč je výhodné využít modelovací techniku. Jedná se například o delší časový horizont, komplexnější onemocnění nebo pravděpodobnost přechodu pacienta do remise a zpět do onemocnění. Dále může jít o fakt, že většina klinických studií neobsahuje kalkulaci nákladů anebo o extrapolaci výsledků nad rámec časového horizontu klinických studií [7; 8].

Modelování je i kritizováno při hodnocení zdravotnických technologií z důvodu výběru vstupních parametrů a předpokladů náchylnosti ke zkreslení. Často nemají modely jasnou strukturu a funkci a nelze ověřit jejich korektnost [9].

2.2 Zdravotně-ekonomické modelování

Za poslední léta došlo ke značnému pokroku v oblasti využití technik modelování a simulací v HTA. Existují tak sofistikované techniky modelování, které je možné využít pro rozhodování v medicínských a ekonomických oblastech. Modelování nám tedy pomáhá strukturovat důkazy o klinických a ekonomických výsledcích v takové formě, která nám může pomoci při rozhodování o správném výběru klinického postupu a alokaci zdrojů ve zdravotní péči. Proto se i hojně využívá v ekonomickém hodnocení různých zdravotnických technologií. Při modelování se využívají data z klinických studií, pozorovacích studií i ze statistik [10; 5].

Pro jednodušší rozhodovací problémy můžeme využít rozhodovací stromy (decision tree), které se využívají pro modelování krátkého časového období, nebo se používají v kombinaci s pokročilejšími technikami modelování (například pro rozdělení pacientů do skupin). Pro jejich tvorbu je typicky potřeba menší množství dat a dalších doplňujících informací. Rozhodovací stromy jsou poměrně hojně využívány právě kvůli své jednoduchosti. Avšak jednou z jejich nevýhod je to, že oproti jiným modelovacím technikám neberou v potaz pacientovu historii [5; 11]. Je tak patrné, že rozhodovací stromy nezačleňují pacienta jako individuální článek (nerozlišují pacienty např. podle věku, či podle jejich komorbidit) a nejedná se o mikrosimulační modely.

Obecně v hodnocení zdravotních technologií rozlišujeme 3 typy modelů:

1) Modely pracující se zdravotními stavy (State-transition models, STM)

Takzvané state-transition models se využívají pro rozhodnutí u klinických problémů, kde se pacienti ocitají v různých stavech (states), pohybují se mezi těmito stavy (transitions) a v těchto pohybech lze popsat určitou pravděpodobnost (transitions probabilities) [12].

Ve zdravotnictví se využívají dva typy těchto modelů – Markovovy kohortové modely (cohort-based State-transitions Markov models; CMM), nebo mikro-simulační modely (micro-simulation models, MSM; individual-based state-transitions models, ISM) [12].

Hlavní výhodou Markovova kohortového modelu je, pokud není v modelu uvažováno o mnoha klinických stavech, jeho jednoduchost tvorby, uživatelsky příjemná analýza a široce dostupný software. Jednou z jejich nevýhod je to, že tyto modely, stejně jako rozhodovací stromy, neberou v potaz historii pacienta. Tento fakt, nazývaný jako Markovovská vlastnost, omezuje tyto modely pro některá klinická využití [11; 12].

Hilingsmann M. a kol. ve své studii vytvořili Markovův mikro-simulační model, který kombinuje vlastnosti Markovova modelu s výhodami mikro-simulačního modelu. Kombinuje horizont života a náklady na zdravotní péči. Takovýto mikro-simulační model zvyšuje spolehlivost výsledků, je tak vidět, že i přes své limitace je možno Markovovy modely pro některé případy využít jako mikro-simulační [13].

Mikro-simulační modely (MSM) simulují individuálního pacienta v čase a překonávají tak některé limity Markovových modelů. MSM modely uvažují o pacientově historii (například kvůli určení vyššího rizika výskytu určitého onemocnění), ale i pacientské charakteristiky jako je pohlaví, věk atd. Modely jsou často vyhodnoceny za pomoci Monte Carlo simulace prvního řádu (first-order Monte Carlo) [11; 12].

2) Discrete-event simulation (DES)

Discrete-event simulations byly vytvořeny v 60. letech 20. století v oblasti průmyslového inženýrství pro zlepšení výrobních a obchodních procesů. Nicméně se již přes 40 let aplikují ve zdravotnictví [14].

DES je flexibilní metoda modelování, která je charakteristická schopností simulovat dynamické změny v systému a interakci mezi jednotlivci, populací i mezi prostředím. Snaží se brát v potaz cestu každého pacienta, která je ovlivněna pacientskými charakteristikami. Tím se z DES stane mikro-simulační model podobný ISM, kde je každý pacient simulován odděleně, a proto taktéž překonávají některé limity rozhodovacích stromů či Markovových modelů. [5; 11; 14; 15].

3) Dynamické modely (Dynamic transmission models)

Název těchto modelů se často zkracuje na dynamic models. Jedná se o populační model hodnotící většinou infekční onemocnění – způsob nákazy, přenos infekce, rozdělení kmenů podle genotypu a sérotypu a rezistenci na antimikrobiální látky. Odlišují se od ostatních statických modelů, které předpokládají konstantní riziko nákazy. Dynamické modely mohou být deterministické, stochastické, individuální nebo i kohortové. Mohou se využívat k modelování ekonomických či zdravotních dopadů, nebo mohou modelovat epidemiologickou analýzu [5; 16]. Tyto modely se někdy nazývají termínem agent-based model, protože u infekčních onemocnění řeší interakce mezi „agents“, což ve zdravotnictví jsou například pacienti. Jedná se o model využívající se pro modelování epidemií, kde jsou právě interakce problematické [17].

2.3 Mikro-simulační modely

Mikro-simulační modely se využívají k řešení různých výzkumných otázek či pro hodnocení účinků intervencí v populačním měřítku. V poslední době se zvyšuje poptávka po využití mikro-simulačních modelů i pro dlouhodobé klinické a ekonomické odhady ve zdravotnických systémech. [18].

2.3.1 Historie mikro-simulačních modelů

Guy Orcutt v roce 1957 vytvořil první mikro-simulační model, který byl zaměřen na oblast sociálních strategií. Skoro 15 let trvalo, než se mikro-simulační modely začaly využívat ve zdravotnictví. Jejich využití v té době bylo nejčastěji v operačním výzkumu,

kde se označovaly jako discrete-event simulations. Dále se využívaly pro modelování přenosu infekčních onemocnění, jako je například HIV, influenza a další infekční onemocnění, kde se zkoumaly možnosti intervence a změny ve vakcinačních programech [17; 18; 19].

Na počátku 70. let 20. století vzniklo jen několik studií využívajících mikro-simulační modely. Naopak mírný nárůst byl mezi lety 1975-1990, kdy vzniklo okolo 15 studií, které byly nejčastěji zaměřeny na problematiku plodnosti, kojení, zdravotního pojištění pro zaměstnance, screeningu rakoviny a dalších chorob. Většina mikro-simulačních studií v té době využívala data ze sčítání a z různých dotazníků. Oproti specifickým modelům, které využívaly klinická data [18].

Habbema a kol. v roce 1985 představili MISCAN, neboli mikro-simulační screeningovou analýzu. Jednalo se o screeningový model rakoviny, hodnotící morbiditu a mortalitu onemocnění, jako byla například rakovina děložního čípku, rakovina prsu, kolorektální karcinom a rakovina prostaty. O skoro 10 let později se tento model začal využívat i pro vyhodnocení nákladů na diagnózu a léčbu rakoviny plic a prsu [17]. Vznikly ale i další mikro-simulační modely na diabetes mellitus [20; 21], kardiovaskulární onemocnění [22; 23] a osteoporózu [24; 25; 26].

2.3.2 Definice a cíle mikro-simulačních modelů

Jedná se o techniku modelování, která se využívá u velkého objemu dat rozděleného na jednotlivé jednotky (microunits), kde každá jednotka má jedinečnou sadu atributů a umožňuje simulaci událostí na předdefinovaných stavech na základě pravděpodobnosti přechodu mezi těmito stavy v průběhu času. Díky své schopnosti odpovídat na otázky, na které nelze uspokojivě odpovědět prostřednictvím observačních studií, si tato technika získala velkou popularitu. Výhodou je, že si technika pamatuje předchozí stavy a umožňuje jasnější vyjádření a pochopení toho, jak různé procesy v průběhu času celkově ovlivňují populaci [27].

Hlavním cílem je vytvářet mikro-simulační modely v kombinaci s randomizovanými kontrolovanými studiemi, epidemiologickými studiemi, meta-analýzou a s expertním názorem. Tato kombinace nám poskytne dostatek informací pro případné změny v systému zdravotní péče. Zdravotní systém je charakterizován rostoucími náklady, nedostatečným zásobováním, přetrvávajícími stížnostmi, nedostatečnou dostupností péče a problémem kvality zdravotní péče. Účelem mikro-simulačních modelů je výrazně pomoci v konečném důsledku ke zlepšení rozhodování v oblasti zdravotnictví jako nástroj pro hodnocení politiky [17; 28].

Mikro-simulační modely hodnotí události a výsledky na úrovni pacienta, čímž nám poskytují ucelenější informace. Můžeme hodnotit morbiditu a mortalitu onemocnění, nebo porovnávat efektivitu za pomoci analýzy nákladové efektivity. Tyto analýzy potřebují dostatek dat, která můžeme získat například právě pomocí randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) [17].

2.3.3 Aplikace mikro-simulačních modelů

Využití mikro-simulačních modelů v průběhu let rapidně narostlo, vytvořilo se několik různých modelů pro různá využití ve zdravotnictví [18]. V této kapitole budou popsány různé mikrosimulační modely z oblasti zdravotnictví.

Modelování onemocnění

Rakovina

V poslední dekádě se mikro-simulační modely staly oblíbené v oblasti modelování nádorových onemocnění, protože dokážou simulovat chronická onemocnění a dopad screeningů nebo intervencí v různých scénářích. Mnoho úspěšných mikro-simulačních studií doplňuje své modely analýzou nákladové efektivity ohledně diagnózy a léčby nádorových onemocnění. Většina těchto modelů je vytvářena v Kanadě, ve Spojených státech amerických a v Nizozemsku [18; 27].

Cancer Risk Management Model (CRMM) byl vytvořen v roce 2008 v Kanadě pro simulaci efektu intervencí u nádorových onemocnění. Nejčastěji se využívá pro rakovinu děložního čípku, rakovinu plic a pro kolorektální karcinom [18].

MISCAN byl vytvořen v Nizozemsku a ve Spojených státech amerických pro hodnocení screeningových programů, z počátku byl zamýšlen pro hodnocení rakoviny děložního čípku, rakovinu prsu, ale poté se začal využívat i pro rakovinu plic, kolorektální karcinom a pro rakovinu prostaty. Model na základě klinických údajů simuluje přirozenou historii onemocnění v celé populaci. Většina modelů obsahuje dva moduly, modul simulující progresi onemocnění (obsahující i léčbu) a dále screeningový modul, kam modely vytvořené ve Velké Británii či ve Spojených státech amerických zahrnují diagnostiku [18; 29].

Loeve F. a kol. [30] ve své studii využili mikro-simulační model pro hodnocení screeningového programu pro onemocnění kolorektálním karcinomem, MISCAN-COLON. Tento model simuluje velké množství individuálních událostí, z nichž může vzniknout kolorektální léze. Bere v potaz vstupy, jako jsou demografická charakteristika, epidemiologie, historie i charakteristika onemocnění. Jako výstup poskytuje informace o incidenci, prevalenci, mortalitě a účinku screeningového programu. Dále se může model využít pro predikci výsledků nákladové efektivity [30].

Kuntz K. M. a kol. [31] ve své studii prováděli modelování za pomoci tří modelů pro kolorektální karcinom, MISCAN-COLON, CRC-SPIN a SimCRC. U 55letých jedinců s adenomem, nebo s preklinickým karcinomem byl v modelovaném 20letém horizontu výskyt kolorektálního karcinomu 7 až 75krát vyšší, než ve skupině dospělých pacientů bez těchto patologických stavů. Odstranění adenomu nebo rakoviny tak může vést ke snížení výskytu karcinomu o 30 až 89 % [31].

Studie Tappenden P. a kol. [32] se snaží poskytnout důležité informace pro rozhodování o alokaci zdrojů pro určitý typ onemocnění a léčby. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) vytvořil simulační model na úrovni pacienta jako klinický doporučený postup pro kolorektální karcinom. Model simuluje cesty onemocnění, adjuvantní nebo neoadjuvantní léčbu od preklinické fáze onemocnění, po detekci, diagnostiku, monitoring, paliativní léčbu, podpůrnou péči a případnou smrt. Parametry modelu byly určeny za pomoci meta-analýz, randomizovaných kontrolovaných studií, pozorovacích studií, auditních údajů a expertních názorů [32].

Diabetes mellitus

Výhodné je využití mikro-simulačního modelování pro komplexní onemocnění, jako je například diabetes mellitus. Model při simulaci používá data týkající se prevalence, interakce komorbidit a rizikových faktorů, progresu onemocnění a účinnosti intervencí [18].

Ve společnosti Mount Hood Diabetes Challenge Network došlo k vytvoření několika modelů převážně pro Spojené státy americké a Velkou Británii, jako jsou například modely: Cardiff, UKPDS Outcome Model, IMS-Core Diabetes Model, MICADO a Michigan Model for Diabetes. Všechny modely byly použity pro hodnocení dlouhodobé nákladové efektivity napříč různými intervencemi [18; 33].

V Austrálii vytvořili modely, které simulují progresi, ale i náklady na prevenci, screening a léčbu diabetes mellitus. Byl vytvořen komplexní model onemocnění diabetes mellitus zahrnující i přidružené kardiovaskulární onemocnění, kde byly modelovány i rizikové faktory (např. obezita). Vyvinutý model slouží i pro zachycení finančních důsledků onemocnění [18].

V Kanadě vytvořili podobný model, POHEM (Population Health Model), který simuluje kardiovaskulární onemocnění s diabetem jako rizikovým faktorem. V nedávné době byl model rozšířen i o BMI (body mass index) jako rizikový faktor [18; 27].

Chronická onemocnění

Studie Tan E. a kol. [34] se zaměřuje na chronické obstrukční onemocnění plic, kde hlavním faktorem pro rozvoj onemocnění je tabákový kouř. Využívá Markovův mikro-simulační model, začleňující populační dynamiku a trendy v kouření tabáku, kde se v modelu simuluje populace po celou dobu jejich života. Model vytvořen ve Velké

Británii poskytuje informace o prognóze budoucí prevalence. Predikuje, že v roce 2040 bude ve Velké Británii modelová prevalence onemocnění 17 % u mužů starších 35 let, ale model poukazuje i na to, že v příštích 25 letech dojde k mírnému poklesu v důsledku změny trendu v míře kouření. Tento mikrosimulační model byl vyvinut, aby bylo možno hodnotit intervence za účelem zavedení zdravotních programů a změny zdravotní politiky. Autoři předpokládají, že tento model bude cenným nástrojem pro posouzení dopadů na zdraví [34].

Studie Hilingsmann M. a kol. [13] využívala Markovovy mikro-simulační modely pro ekonomické hodnocení léčby osteoporózy. Model využívá historii a anamnézu pacienta pro výpočet pravděpodobnosti přechodu mezi zdravotními stavy. Pomocí modelování byly náklady na léčbu alendronátem porovnány s žádnou léčbou. Výsledkem studie je, že u žen ve věku 70 let, které mají dvojnásobné zvýšení rizika zlomeniny, byly odhadnuty náklady na QALY 9 105 eur a 15 325 eur při kompletních a realistických předpokladech [13].

Japonská studie Hiragi S. a kol. [35] využila dva zjednodušené mikro-simulační modely v oblasti výzkumu chronického onemocnění ledvin. Stanovili pravděpodobnosti přechodu mezi zdravotními stavy, které byly závislé buď na stupni nemoci, MSM-dg (disease grade-based microsimulation), nebo na funkčnosti glomerulární filtrace jako hlavní proměnné s vlivem na stav pacienta, MSM-kf (kidney function-based microsimulation). Výsledek studie poukazuje na to, že model závislý na stupni nemoci vykazuje kratší dobu života oproti modelu závislém na funkčnosti glomerulární filtrace [35].

Populační problematika

Stárnoucí populace

Se zvyšujícím počtem stárnoucí populace se nám zvyšuje i počet lidí s chronickým onemocněním, popřípadě lidé, kteří potřebují pečovatele. Evropský model SHARE využívá mikro-simulace pro odhady nákladů na péči o stárnoucí populaci a případné dopady specifických onemocnění, jako je diabetes mellitus a demence, které mají ve stárnoucí populaci větší prevalenci a vznikají tím i větší náklady [18].

Mortalita

Kvůli předčasné úmrtnosti lidí v produktivním věku dochází ke ztrátě produktivity, a právě proto se v této oblasti využívají mikro-simulační modely pro odhady dlouhodobých ztrát produktivity. V oblasti modelování mortality proběhlo v Austrálii několik studií, kde modelovali celoživotní příjem státu ze současné hodnoty příjmu (present value of life income, PVL), různé věkové skupiny, pohlaví a úmrtí z různých příčin, kde došli k závěru, že rakovina a kardiovaskulární onemocnění nejvíce způsobují ztrátu příjmu. Studie ukázaly, že intervence, které sníží předčasnou úmrtnost, mají pozitivní přínos jak pro jednotlivé pacienty, tak pro celý stát [18].

Civilizační modelování

Toto modelování poskytuje informace o civilizačních problémech a tím umožňuje zdravotnímu systému vytvářet speciální plány na změnu zdravotní politiky, nejčastěji osvětou. Příkladem je model obezity, SimObesity, který popisuje vztah mezi životním stylem a environmentálními rizikovými faktory u dětí a dospělých. Dalším modelem je SimAlba, který je využíván ve Skotsku a který simuluje distribuci různých proměnných, jako je kouření, konzumace alkoholu a obezita. Tento model pro svoji simulaci využívá data ze zdravotnických průzkumů a údajů ze sčítání lidu [18; 36].

Hennessy D. a kol. [37] z Canadian Community Health Survey provedli průzkum zdravotních opatření kvůli rostoucí prevalenci nadváhy a obezity a vyvinuli model pro měření tělesné hmotnosti (BMI), POHEM-BMI. Jedná se o dynamický mikro-simulační model, využívající se jako nástroj, který může sloužit k podpoře zdravotní politiky zaměřené na důkazy pro snižování prevalence obezity v kanadské populaci. Předpokládá se průměrné zvýšení o více než jednu jednotku BMI mezi lety 2001 a 2030. Model ukazuje, že v roce 2030 bude 59 % dospělé populace s nadváhou nebo obezitou. Výsledky modelu POHEM-BMI by mohly být aplikovány při sledování prevalence souvisejících onemocnění nebo při plánování intervenčních strategií [37].

Vreman R. A. a kol. [38] ve své studii zkoumali, jak je nadměrná konzumace přidaných cukrů v lidské stravě spojená s obezitou, diabetem mellitus 2. typu, ischemickou chorobou srdeční a s dalšími prvky metabolického syndromu. Metabolický syndrom může způsobit nealkoholickou steatohepatitidu (NAFLD). Tato studie hodnotí zdravotní a ekonomické přínosy intervencí zaměřených na snížení příjmu přidaných cukrů. Na základě údajů z US National Health Surveys a aktuální literatury byla vytvořena simulovaná kohorta pro období 2015-2035. Využil se mikro-simulační model s Markovovými řetězci. Hodnotilo se DALY a náklady na léčbu s intervencemi snížení spotřeby přidaných cukrů o 20 % nebo 50 %. Při snížení příjmu přidaných cukrů o 20 % se snížila prevalence jaterní steatózy, obezity a dalších onemocnění. Účinky se úměrně zvýšily při snížení přidaných cukrů o 50 %. Model nám tak ukazuje, že snížení spotřeby přidaných cukrů může mít za následek zlepšení zdravotního stavu populace, patrné jsou i ekonomické přínosy ve Spojených státech amerických [38].

Zdravotně-ekonomická oblast

Výdaje ve zdravotnictví a zdravotní politika

Mikro-simulační modely se v této oblasti využívají pro hodnocení změn a zavedení nových technologií ve zdravotnictví ještě před jejich zavedením. Modely odrážejí velikost a rychlost růstu zdravotních výdajů při výskytu onemocnění a následné dopady na zdravotnictví Stárnoucí populace a sofistikovanější moderní technologie vedli k většímu využití mikro-simulačních modelů jako účinného nástroje pro řízení státních výdajů na zdravotnictví [18].

Nákladová efektivita zdravotních intervencí

Pro vyhodnocení nákladové efektivy zdravotních intervencí se používají mikro-simulační modely, které dokládají účinnost díky RCT. To mělo tendenci využívat Markovovy modely s využitím mikro-simulačních modelů. Jenže Markovovy modely jsou založeny na souhrnných datech, jedná se o hybridní modely, které nemají vždy stejné množství údajů jako mikro-simulační modely [18].

Když se vytváří modely spojené s intervenční studií, shromažďují se údaje o jednotlivých pacientech. Tyto modely jsou výhodnější oproti agregovaným Markovovým modelům v tom, že mohou simulovat neomezený počet zdravotních stavů, tento údaj je omezen počtem záznamů v primárním zdroji dat na individuální úrovni [18].

Výhodou použití mikro-simulačních modelů v hodnocení nákladové efektivy je v jejich schopnostech zvládat velké soubory dat, velký počet zdravotních stavů, vedlejších účinků a léčebných postupů. Pomocí mikro-simulací můžeme vytvářet dlouhodobé odhady nákladové efektivy screeningových programů, což je právě žádoucí například u BRCA genů u rakoviny prsu [18].

Příkladem mikro-simulačních modelů pro hodnocení nákladové efektivy jsou modely organizace US National Cancer Institute, dále model NATSEM využívaný pro diabetes mellitus 2. typu, nebo model NCDMod, který simuluje obezitu a progresi onemocnění (jako je například diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění). Modely simulují výsledky klinických studií, ale mají schopnost hodnotit i sociální či ekonomické dopady, dále doporučují strategii prevence a léčby [18; 19].

Pichon-Riviere A. a kol. [39] ve své studii popisují vývoj a validaci zdravotně-ekonomického modelu pro hodnocení zátěže kouření s analýzou nákladové efektivnosti intervencí pro odvykání kouření v sedmi latinskoamerických zemích. V přípravné fázi byla provedena analýza epidemiologických údajů v jednotlivých zemích. Ve vývojové fázi se zahrnuly lokální relevantní parametry pro vývoj modelové struktury. Při simulaci byla využita Monte Carlo simulace prvního řádu [39].

Studie česko-německé spolupráce, Kutscherauer P. a A. Tichopad [40], se zabývala zvýšeným rizikem vertebrálních a kyčelních zlomenin u post-menopauzálních pacientek s osteoporózou při aplikaci perorálních biofosfátů. Bylo zjištěno, že roční dávka kyseliny

zolendronové riziko snižuje. Cílem studie bylo zhodnotit dlouhodobou rentabilitu obou strategií. Ve studii využili Markovův mikro-simulační model za účelem porovnání dlouhodobého zdravotně-ekonomického dopadu obou léčebných postupů. Kyselina zolendronová vykazuje zlepšenou kvalitu života vyjádřenou jako QALY ve srovnání s perorálními biofosfáty. Výsledkem studie je, že by pacientky od 65 let věku měly být léčeny kyselinou zolendronovou [40].

Skoupa J. a kol [41] ve své studii zkoumali chronickou obstrukční plicní chorobu (CHOPN). Standardní léčba CHOPN je kombinace dlouhodobě působících beta-agonistů (LABA) a inhalačních kortikosteroidů. Cílem studie bylo zhodnotit nákladovou efektivitu přípravku IND/GLY (Indacaterol/Glycopyrronium) podávaného jednou denně, který získal pozornost díky své lepší účinnosti a snášenlivosti, a SFC (Salmeterol/Flutikazon) podávaného dvakrát denně. Za pomoci MS Excel byl vytvořen mikro-simulační model přizpůsobený českému prostředí. Údaje účinnosti a stupně závažnosti byly získány ze souhrnné studie FLAME, údaje o kvalitě života byly získány z přehledu literatury a náklady převzaty z dostupných českých zdrojů studií. Průměrné hodnoty QALY byly vyšší pro IND/GLY a z pohledu české zdravotní péče je tato léčba nákladově efektivní, protože hodnota ICER je pod hranicí ochoty platit [41].

Ve chvíli, kdy se mikro-simulační modely začaly běžně aplikovat do zdravotnictví, začaly vznikat modely propojené s dalšími údaji, jako jsou daně nebo sociální dávky. Příkladem je model STINMOD. Dalším příkladem je Health&WealthMOD, jedná se o australský mikro-simulační model, který spojuje i dva mikro-simulační modely pro zachycení ekonomických dopadů a změn ve zdravotnictví napříč několika oblastmi, jako je dopad onemocnění na příjem, úspory, daně, bohatství a HDP ve spojení s produktivitou a zdravotním stavem [18; 19].

Mezi další příklady křížových modelů patří model navrhovaný zdravotními pracovníky pro uzavření škol za účelem zvládnutí pandemie, nebo měření prevence úrazů a produktivity ve spojení s alkoholem v Kanadě, v České republice a v Německu [18].

I jiné analyzované studie, které primárně modelovaly onemocnění, nebo populační problematiku, hodnotily i ekonomickou stránku viz studie Hilingsmann M. a kol., studie Vreman R. A. a kol., studie Hiragi S. a kol a studie Tappenden P. a kol.

Tabulka 2-1 Seznam analyzovaných studií využívající mikro-simulační modely (vlastní zpracování)

Autor	Název	Rok	Země	Typ modelu
Loeve F. a kol. [30]	The MISCAN-COLON Simulation Model for the Evaluation of Colorectal Cancer Screening	1999	Nizozemsko	MISCAN
Tan E. a kol. [34]	A microsimulation model for the development and progression of chronic obstructive pulmonary disease	2015	Velká Británie, Nizozemsko	mikrosimulační model
Hiligsman M. a kol. [13]	Development and Validation of a Markov Microsimulation Model for the Economic Evaluation of Treatments in Osteoporosis	2009	Belgie	mikrosimulační model
Hiragi S. a kol. [35]	The effect of model selection on cost-effectiveness research: a comparison of kidney function-based microsimulation in chronic kidney disease modeling	2018	Japonsko	MSM-dg, MSM-kf
Hennessy D. a kol. [37]	Development of a population-based microsimulation model of body mass index	2017	Kanada	POHEM (Monte Carlo mikrosimulace)
Pichon-Riviere A. a kol. [39]	Development and Validation of a Microsimulation Economic Model to Evaluate the Disease Burden Associated with Smoking and the Cost-Effectiveness of Tobacco Control Interventions in Latin America	2011	Argentina	Monte Carlo simulace prvního řádu
Vreman R. A. a kol. [38]	Health and economic benefits of reducing sugar intake in the USA, including effects via non-alcoholic fatty liver disease: a microsimulation model	2017	Spojené státy americké	mikrosimulační model s Markovovými řetězci
Kuntz K. M. a kol. [31]	A systematic comparison of microsimulation models of colorectal cancer: the role of assumptions about adenoma progression	2011	Spojené státy americké	MISCAN, CRC-SPIN, SimCRC
Tappenden P. a kol. [32]	Using Whole Disease Modeling to Inform Resource Allocation Decisions: Economic Evaluation of a Clinical Guideline for Colorectal Cancer Using a Single Model	2013	Velká Británie	simulační model na úrovni pacienta
Kutscherauer P., A. Tichopad [40]	Cost-Effectiveness Analysis of Annual Dose of Zoledronic Acid Versus Orally Administrated Bisphosphonates in Prevention of Osteoporotic Fractures in Czech Post-menopausal Woman	2005	Německo, Česká republika	mikrosimulační model
Skoupa J. a kol. [41]	Indacaterol/Glycopyrronium versus Salmeterol/Fluticasone in Patients with COPD – A Cost-Effectiveness Analysis in the Czech Republic	2018	Česká republika	mikrosimulační model

2.4 Kolorektální karcinom

Nezbytnou podmínkou existence všech organismů je příjem a zpracování potravy za pomoci trávicího systému (latinsky *apparatus digestorius*) kvůli zdroji energie pro chemické reakce a získání materiálu pro stavbu nových a opravu poškozených tkání. Trávicí systém je tvořen trávicí trubicí a žlázami [42].

Tlusté střevo (*intestinum crassum*) je dlouhé asi 1,2-1,4 m a široké 5-8 cm. Začíná v pravé kyčelní jámě rozšířením slepého střeva (*coecum*) a pokračuje v tračníky. Koncovou část tvoří konečník přecházející v řitní kanál končící řitním otvorem. Úkolem trubice je vstřebávat minerály a vitamíny, které nestačilo absorbovat tenké střevo (*intestinum tenue*), dále zahušťovat a odvádět nestavitelné zbytky potravy směrem z těla ven [42; 43].

Kolorektální karcinom (KRK; colorectal cancer, CRC) je maligní nádorové onemocnění vznikající z buněk sliznice tlustého střeva s dlouhou dobou vývoje invazivního karcinomu v trvání přibližně 8-10 let, kdy dojde v určitém řetězci ke genovým mutacím zodpovědných za jejich růst a dělení k nekoordinované replikaci. Toto buněčné dělení vede ke vzniku nádoru. V 80 % se kolorektální karcinom vyskytuje sporadicky, zbytek tvoří hereditární formy. Hereditární charakter znamená, že se jedná o dědičnou predispozici genové poruchy. Nejznámějšími typy kolorektálního karcinomu hereditárního charakteru jsou familiární adenomatózní polypóza (FAP), která je způsobena mutací genu APC, a hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC), také jinak nazývaný jako Lynchův syndrom způsobený mutací genů zodpovědných za opravu replikačních chyb v DNA. Pokud se rostoucí nádor ponechá bez lékařského zákroku, mohou ve vyšším stadiu nádorové buňky postupně prorůst skrz střevní stěnu ven a infiltrovat lymfatické a krevní cévy. Tímto způsobem nádor metastazuje do dalších orgánů [44; 45; 46; 47].

Klinickými projevy kolorektálního karcinomu jsou např. nadměrná plynatost, koliková bolest a subileózní stav. Dalším projevem je mikroskopické či makroskopické krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT). Mikroskopické krvácení se diagnostikuje pomocí laboratorního screeningového vyšetření na okultní krvácení. Dlouhodobé ztráty krve vedou k anemii [48].

Dle mezinárodní klasifikace nemocí (MKM-10) patří do problematiky kolorektálního karcinomu diagnózy s označením C18 až C21. Diagnóza C18 – zhoubné nádory tlustého střeva, C19 – zhoubné nádory rektosigmoideálního spojení, C20 – zhoubné nádory konečníku-recta a C21 – zhoubné nádory řiti a řitního kanálu [49].

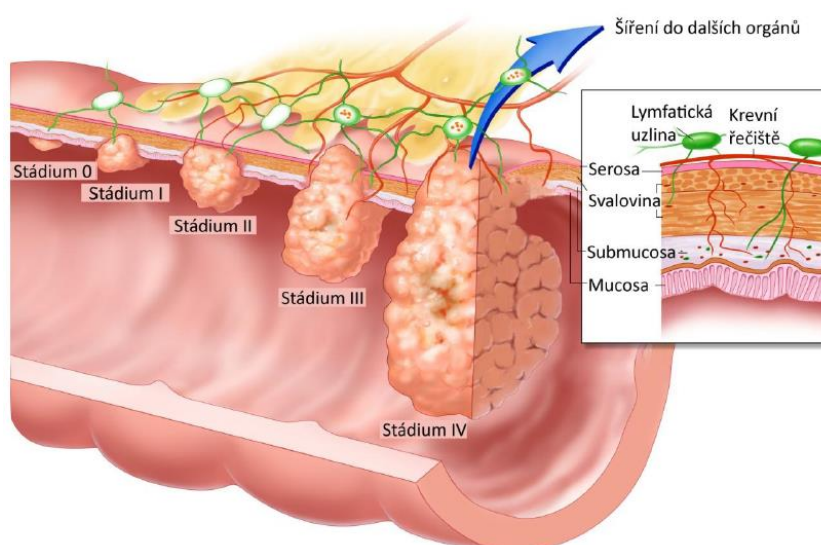
Po diagnostice kolorektálního karcinomu následuje léčba, která závisí na stadiu onemocnění. Pokud se podaří onemocnění zachytit včas, ve stadiu tzv. malignizovaných polypů, vyřeší se tato situace chirurgickým odstraněním výrůstků. Jestliže nádor prorostl

do stěny, provádí se resekce tlustého střeva v přiměřeném rozsahu. V pokročilejších stádiích se provádí chirurgické odstranění a chemoterapie či jiné léčby, např. biologické. Přesnou strategii léčby lze stanovit až po dokončení stagingu, využívá se TNM klasifikace, ale existují i jiné klasifikace, např. klasifikace Dukes [45; 50; 51].

Tabulka 2-2 Stadium kolorektálního karcinomu

Stadium 0	Tis, N0, M0
Stadium I	T1, T2, N0, M0, Dukes' A
Stadium II	T3, T4, N0, M0, Dukes' B
Stadium III	jakékoliv T, N1, N2, M0, Dukes' C
Stadium IV	jakékoliv T, jakékoliv N, M1, Dukes' D

Zdroj: [45]



Obrázek 2-2 Klinická stádia nádorového onemocnění tlustého střeva

Zdroj: National Cancer Institute (upraveno O. Čady) [52]

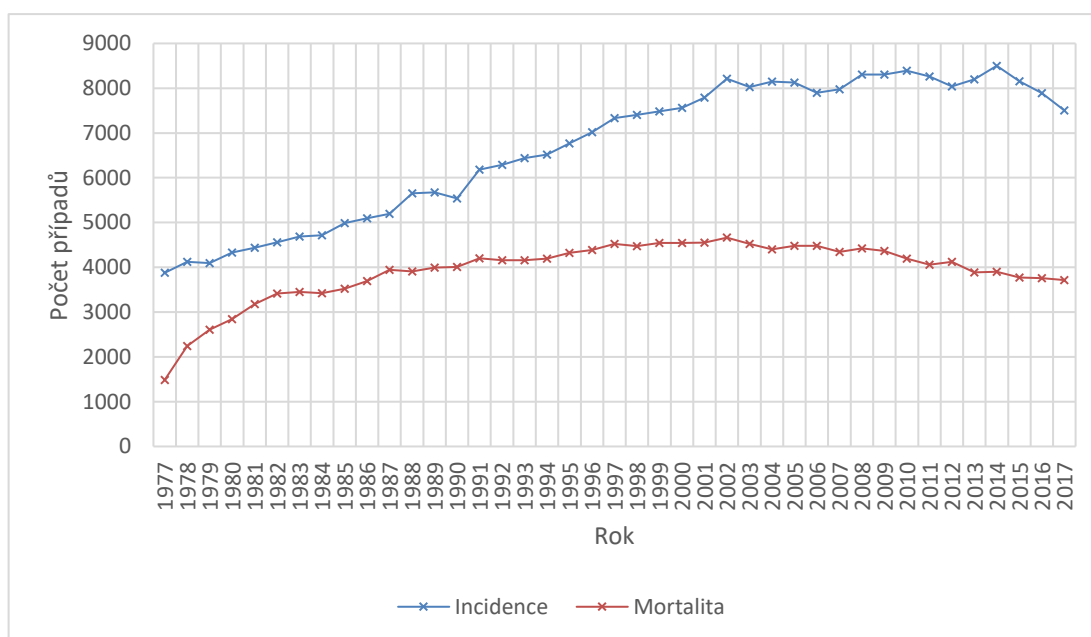
Mezi rizikové faktory patří například vyšší věk, což má souvislost s kumulací nepříznivých vlivů během života. Signifikantní nárůst případů vzniku kolorektálního karcinomu je prokázán u osob starších 50 let, jedná se přibližně o 95 % vzniklých nádorů. Nejvyšší počty nových nádorů se odhalí u osob mezi 60 a 75 lety. Ojedinelé jsou případy kolorektálního karcinomu u mladších osob, například kolem 20 let [44].

Ze statistiky je zřejmé, že rizikovější skupinou jsou muži. Předpokládá se, že je tomu z důvodu velké konzumace alkoholu, což zvyšuje riziko vzniku kolorektálního karcinomu. Na vzniku kolorektálního karcinomu má podíl jak způsob života, tak i stravovací návyky. Malý podíl čerstvého ovoce, zeleniny a vysoký podíl živočišných tuků, kouření a snížená fyzická aktivita má vliv na vznik kolorektálního karcinomu asi v 80 % případů [44; 53].

2.4.1 Epidemiologie

Celosvětově se kolorektální karcinom řadí mezi maligní onemocnění s vysokou incidencí. Česká republika dlouhodobě obsazovala přední místa v mezinárodních statistikách. V lednu 2018 byla vydána zpráva od Národního screeningového centra, že Česká republika již nemá nejvyšší počet výskytu kolorektálního karcinomu na světě. Ke snížení výskytu přispěl screening kolorektálního karcinomu, kdy dochází ke včasnému záchytu onemocnění. Přesto stoupá riziko onemocnění z důvodu špatného životního stylu [54; 55; 56].

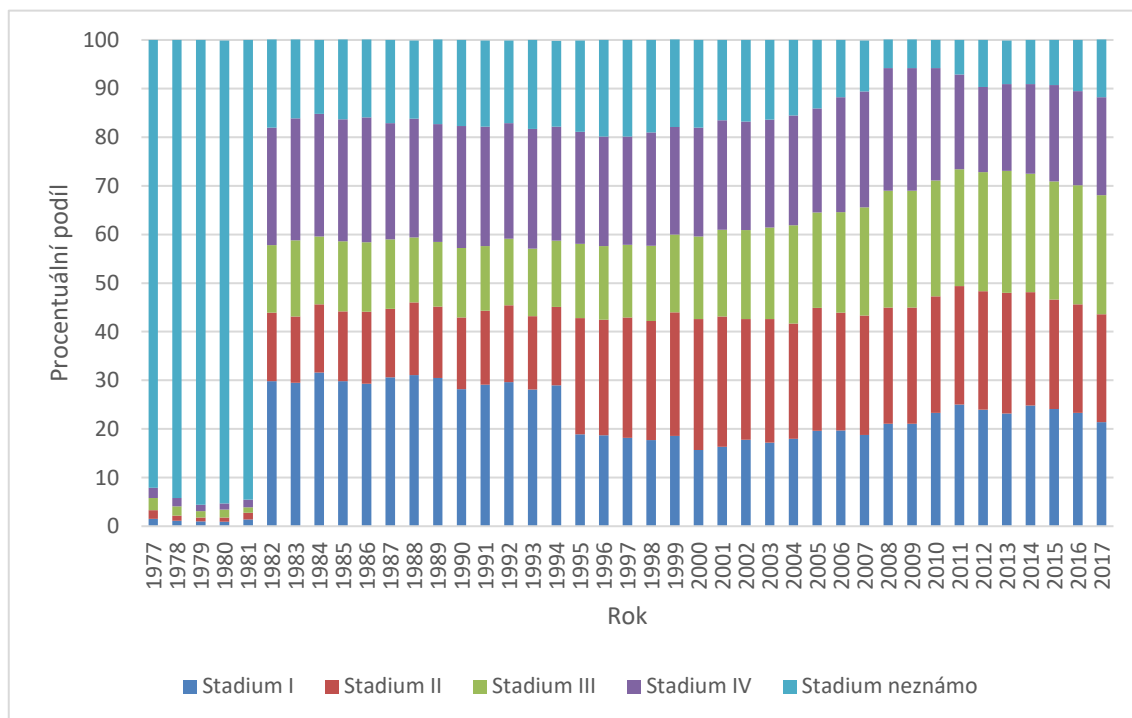
Incidence podle dostupných dat z ÚZIS ČR byla v roce 2017 v absolutních počtech 7503, v přepočtu na světový standard (ASR-W) pro umožnění srovnání s ostatními zeměmi byla hodnota incidence 32,22. Mortalita byla v absolutních počtech 3718, v přepočtu na světový standard 13,8. I přes stabilizaci či pokles mortality, kvůli vysoké incidenci se nevyhnutelně zvyšuje i prevalence neboli počet žijících osob, u kterých bylo v minulosti diagnostikováno a léčeno toto onemocnění [57; 58].



Obrázek 2-3 Incidence a mortalita kolorektálního karcinomu v absolutním počtu od roku 1977 do roku 2017

Zdroj: ÚZIS ČR [58]

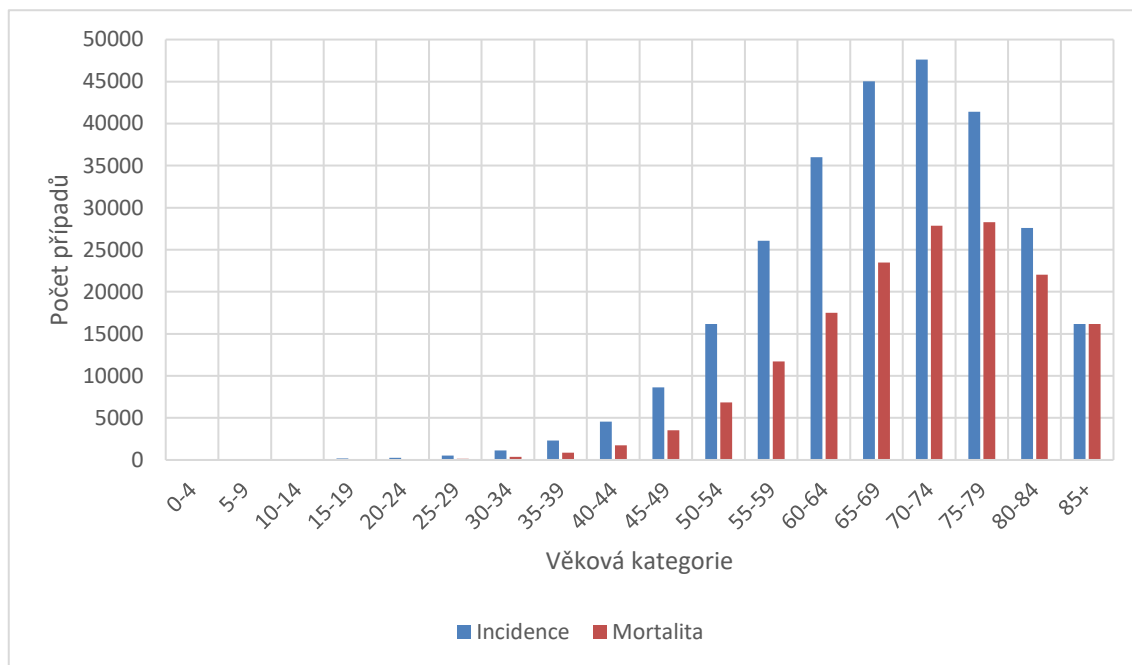
Pravděpodobnost pětiletého přežití je v ČR 52,5 %, kde hraje hlavní roli to, v jakém stadiu se nemoc zachytí. Při včasném odhalení má pacient šanci 90 % na pětileté přežití, při zachytu v posledním vážném stadiu je šance jen 13 %. Léčba pokročilejšího kolorektálního karcinomu vyjde zdravotní systém asi na milion korun. Vysoký podíl nových pacientů s kolorektálním karcinomem diagnostikovaným v klinickém stadiu III nebo vyšším zhoršuje i dosažitelné výsledky léčby. Situace se v čase zvláště nelepší [54; 57].



Obrázek 2-4 Procentuální podíl klinických stadií kolorektálního karcinomu od roku 1977 do roku 2017

Zdroj: ÚZIS ČR [58]

Jak již bylo uvedeno, nejvyšší počet nových nádorů se odhalí u osob od 60 do 75 let. Téměř 19 % nemocných je mladších 60 let. Kolorektální karcinom je závažným problémem v nejvyšších věkových kategoriích [57].



Obrázek 2-5 Věková struktura populace pacientů v absolutním počtu od roku 1977 do roku 2017

Zdroj: ÚZIS ČR [58]

2.4.2 Screening

Screening kolorektálního karcinomu, jehož cílem je snížit morbiditu a mortalitu, je v České republice od roku 2003 součástí národního programu onkologického screeningu, v roce 2014 bylo vyšetření modifikováno na populační screening. Screening v České republice je založen buď na testu okultního krvácení do stolice, nebo na primární optické kolonoskopii. Lidé ve věku 50-54 let se mohou nechat jednou ročně vyšetřit na okultní krvácení. Lidé starší 55 let si mohli vybrat mezi testem na okultní krvácení prováděným jednou za dva roky, nebo optickou kolonoskopií, kterou stačí provést jednou za deset let. Ministerstvo zdravotnictví 1. července 2020 snížilo věkovou hranici pro kolonoskopii, teď je hrazená ze zdravotního pojištění i pro osoby od 50 let [45; 59; 60].

Existuje několik screeningových metod, které můžeme rozdělit na dvě základní skupiny – laboratorní vyšetření a endoskopické a radiologické metody. V této podkapitole budou některé metody stručně popsány.

Laboratorní vyšetření

Guajakové testy na okultní krvácení (gFOBT, gTOKS)

Jedná se o chemický test, který je založen na pseudoperoxidázové reakci hemoglobinu, který je částečně natrávený proteolytickými enzymy, s guajakovou pryskyřicí za přítomnosti peroxidu vodíku. Pryskyřice se při reakci mění z redukované bezbarvé formy na modrou oxidovanou. Mezi hlavní nevýhody patří nízká senzitivita (okolo 30 %) a nutnost odebrání aspoň tří různých vzorků stolice. Další nevýhodou testu je vyžadování dietních omezení, aby nedocházelo k falešně pozitivním či falešně negativním výsledkům z důvodu přítomnosti hemu obsaženého v živočišné potravě. Problémem metody je i užití vitamínu C nebo jiných antioxidantů. Nejrozšířenějším typem je Haemoccult, který má nízkou senzitivitu (okolo 50 %), ale skoro stoprocentní specifitu (okolo 98 %). I přes nízké ekonomické náklady je gFOBT v České republice od roku 2010 nahrazen senzitivnějším FIT testem [45; 55; 59].

Imunochemické testy na okultní krvácení (FIT, iTOKS)

Metoda stanovuje koncentraci hemoglobinu s protilátkou k lidskému hemoglobinu. Nejčastěji se v České republice využívá kvantitativní stanovení hemoglobinu ve stolici za pomoci imunochemické metody s latexovou aglutinací na bázi turbidimetrie v odběrové nádobce OC-Auto Sampling od Dialab spol. s r. o. za pomoci analyzátoru OC-Sensor μ od společnosti Eiken Chemical Co., Ltd. Změna absorbance za jednotku času je přímo úměrná koncentraci hemoglobinu ve vzorku. Problematika stanovení optimální cut-off hranice se řeší po celé Evropě. Čím je hranice vyšší, tím je nižší senzitivita, ale zase vyšší specifita. V americké meta-analýze zahrnující 19 randomizovaných prospektivních studií bylo prokázáno, že má FIT senzitivitu 79 % a specifitu 94 %. Výhodou stanovení je, že nejsou potřeba žádná dietní opatření. Dalšími výhodami jsou jednoduchost testu a vyšší compliance cílové populace. Existují ale i určité nevýhody – výsledky FIT jsou závislé na teplotě okolního prostředí, jejich cena, nedostatečná standardizace cut-off hodnot a menší senzitivita pro léze v proximální části tlustého střeva [55; 59; 61; 62].

DNA fekální testy

Atraktivní metoda pro detekci kolorektálního karcinomu a prekarcerózních lézí sliznice tlustého střeva. DNA fekální testy jsou zaměřené na detekci abnormálních změn v DNA buněk ve vzorku stolice, které jsou spojené s výskytem kolorektální neoplazie. Mezi hlavní monitorované geny patří aberantně metylované promotorové oblasti genů BMP3 a NDRG4, mutace genu K-RAS a β -actin. Odebraná stolice se homogenizuje ve stabilizačním pufru, který zvýší senzitivity DNA testu na detekci kolorektální neoplazií. V současnosti jsou v USA k dispozici kombinované testy stolice hodnotící více genetických markerů včetně imunochemického testu na okultní krvácení. Nevýhodou kombinovaného testu je nižší specifita, dalšími nepatrnými nevýhodami jsou cena a složitější transport do laboratoře [55; 63].

Endoskopické a radiologické metody

Optická kolonoskopie

Screeningové vyšetření tlustého střeva flexibilním endoskopem považované za zlatý standard v diagnostice kolorektálního karcinomu. Hlavní výhodou je schopnost vizualizace v reálném čase a umožnění odstranění kolorektální neoplazie. Ale s tímto je spojená i nevýhoda, dyskomfort pacientů z důvodu invazivního vyšetření, což může vést k nízké adhezenci populace ke screeningu. Mezi další nevýhody patří nutnost střevní přípravy neboli adekvátní střevní očista. Bylo prokázáno, že riziko kolorektálního karcinomu po preventivní kolonoskopii je nepřímě úměrné tzv. míře detekovaných adenomů. Některé země, např. USA, Kanada, Německo, používají kolonoskopii jako primární screeningovou metodu, ale ve většině zemí je využíván dvoustupňový screening – TOKS + preventivní kolonoskopie. Dvoustupňový screening je méně náročný z kapacitních a ekonomických důvodů. Kontraindikací kolonoskopie je např. gravidita, velká břišní kýla, recentní kardiovaskulární příhoda a volná perforace gastrointestinálního traktu [55; 64; 65].

Flexibilní sigmoideoskopie

Sigmoideoskopie může být použita jako alternativní metoda ke kolonoskopii s intervalem kontrol každých 5 let v případě negativního nálezu. Představuje vyšetření distálního tračníku a konečníku, kde se vyskytuje přibližně 60 % kolorektálních karcinomů. V porovnání s kolonoskopií je toto vyšetření rychlejší s menším rizikem komplikací. Drobnými komplikacemi jsou např. nevolnost, slabost a bolest břicha, které se vyskytnou u méně než 1 flexibilní sigmoideoskopie ze 150. Vážná komplikace, jako je např. silné krvácení, se vyskytne u 1 vyšetření z 3 000. Velké randomizované prospektivní studie prokázaly, že jednorázové použití flexibilní sigmoideoskopie jako screeningové metody vede k přibližné dvojnásobné redukci mortality kolorektálního karcinomu v porovnání s gTOKS ve dvouletých intervalech [55; 64; 66; 67; 68].

Kapslová kolonoskopie

Minimálně invazivní metoda vyšetření tlustého střeva využívající kapsle, které jsou opatřeny dvěma kamerami na obou koncích, které obsáhnou 360° zorného pole. První publikace pocházejí z let 2006 a 2009. Výhodou je schopnost měnit počet fotek za minutu, tzv. adaptive frame rate v případě zastavení kapsle. Vyšetření probíhá 8 hodin, kdy je záznam přenášen do sensorové jednotky na břicho. Organismus se kapsle zbaví přirozenou cestou, pokud je nutno, může se odstranit endoskopickým nebo chirurgickým zákrokem. Pozitivní efekt byl prokázán v irské prospektivní studii, senzitivita i specifita dosahovala 89-96 %, nutnost optických kolonoskopií se snížilo až o 71 %. Podobných výsledků dosáhla i česká multicentrická (ÚVN Praha, IKEM Praha, GEP Praha, FN Hradec Králové) prospektivní cross over studie probíhající v letech 2011-2014. Indikace k provedení kapslové kolonoskopie nejsou v současnosti standardizované. Brání tomu vyšší cena (cca 12 000 Kč/kapsle) [55; 69; 70; 71].

CT kolonografie

Radiografické virtuální vyšetření tlustého střeva pomocí softwaru a výpočetní tomografie, kdy nám vznikne nepřímý obraz v černobílém zobrazení. Vyšetření je jednodušší než optická kolonoskopie, také je dobře snášena pacientem. Nevýhody CT kolonografie jsou např. radiační zátěž a nemožnost biopsie. Americké sdružení gastroenterologů doporučuje optimální screeningový interval 5 let, ale američtí specialisté se chovají zdrženlivě vzhledem k nedostatečným důkazům v rámci medicíny založené na důkazech (EBM, Evidence-based medicine). Francouzská multicentrická studie prokázala, že CT kolonografie byla schopna detekovat 90 % lézí > 10 mm [55].

2.5 Modely

V následující podkapitole budou popsány tři mikro-simulační modely zveřejněné na stránce Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET), jedná se o konsorcium výzkumných pracovníků sponzorovaných National Cancer Institute (NCI) a další mikro-simulační modely.

2.5.1 MISCAN-COLON

Jedná se o mikro-simulační model vytvořený ve spolupráci Erasmus University Medical Center (EUMC) a Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK). Model analyzuje trend kolorektálního karcinomu v důsledku změn životního stylu, zlepšení léčby a implementace screeningové strategie, protože incidence a úmrtnost, popřípadě i dopad intervence, závisí na různých druzích faktorů souvisejících například s biologii adenomu a karcinomu, charakteristikou populace a včasné detekce a léčby. Základním předpokladem modelu je vývoj kolorektálního karcinomu založený na sekvenci adenom-karcinom podle Morsona a Vogelsteina. Model se skládá ze tří částí – demografická část, individuální životní historie a screening. Využívá k simulaci metodu Monte Carlo [72; 73; 74].

Účel modelu lze popsat konkrétními cíli [72]:

- 1) simulovat incidenci a mortalitu kolorektálního karcinomu podle zjištěných dat,
- 2) odhadnout absolutní a relativní přínos screeningu kolorektálního karcinomu, rizikové faktory a zlepšení léčby za pomoci trendu incidence a mortality,
- 3) předpovídat, jaký dopad bude mít změna životního stylu, screeningový program a jiné léčebné postupy na budoucí incidenci a mortalitu.

Kvůli nedostatku dat nebo zabránění komplikovanému modelu se model zjednodušuje za pomoci předpokladů. Každá část musí mít v modelu uvedeny svoje předpoklady. Demografické předpoklady se zaměřují na charakteristiku populace. Předpoklady individuální životní historie se zaměřují na iniciaci, progresi a reakci

na léčbu kolorektálního karcinomu. Zahrnuje vývoj kolorektálního karcinomu, anatomické místo adenomu, typ adenomu, pravděpodobnost přechodu, dobu trvání stádia a míru přežití. Screeningové předpoklady zahrnují citlivost testu závisující na umístění, stavu a velikosti léze, dále dosah screeningu a dopad včasné detekce a léčby po screeningu [72].

2.5.2 CRC-SPIN

Model vytvoření společností RAND Corporation. Mikro-simulační model simulace kolorektálního karcinomu, který zkoumá trendy v incidenci a mortalitě, dále porovnává účinnost různých způsobů screeningu. Model simuluje každého jednotlivce samostatně, nezajímá se o interakce mezi jednotlivci. Pro predikci výstupů využívá model tři komponenty – individuální životní historii, kalibrační a screening [75].

Komponenta individuální životní historie popisuje přirozený vývoj kolorektálního karcinomu od adenomů, preklinických stadií rakovin po klinicky detekované rakoviny. CRC-SPIN 1.0 byl kalibrován pomocí Markovova řetězce se simulací Monte Carlo založené na pravděpodobnosti dat. Novější verze CRC-SPIN 2.0 jsou kalibrovány pomocí směsice inkrementálních změn využívající Bayesovu analýzu založené na Bayesově teorému pravděpodobnosti. Účel kalibračního komponentu v modelu je poskytnout objektivní metodu založenou na údajích pro kalibraci. Sekundárním účelem je získat odhad posteriorního rozdělení parametrů modelu, které lze použít k popisu nejistoty. Screeningová složka simuluje činnost screeningových testů simulací výskytu a výsledků [75].

2.5.3 SimCRC

Populační mikro-simulační model vytvořený ve spolupráci University of Minnesota (UMN) a Massachusetts General Hospital (MGH), byl původně vyvinut za účelem zkoumání relativního přínosu změn v rizikových faktorech, screeningu a léčbě na populačním trendu v incidenci a mortalitě. Nicméně se model může využít jako užitečný nástroj pro vyhodnocení alternativy screeningu u populace s průměrným rizikem. Kromě toho může simulovat výsledky na jednu kohortu [76].

Základní model obsahuje individuální životní historii, kam řadí sekvenci adenom-karcinom, věk, pohlaví, rasu a rizikové faktory ovlivňující výskyt adenomu na úrovni jednotlivce, dále screeningovou složku a léčebnou složku. Ve specifické části model zahrnuje trendy na úrovni populace v rizikových faktorech, trend účasti ve screeningu kolorektálního karcinomu na úrovni populace, trend používání chemoterapie založené na 5-fluorouracilu (5FU) a předpoklad použití novějších chemoterapeutických látek. SimCRC simuluje tři velikosti adenomu a šest různých umístění. Předpokládá se, že všechny adenomy začínají jako malé a dále přecházejí

přes ostatní velikosti. Časový horizont přechodu závisí na věku, pohlaví, umístění a popřípadě i na rizikovém faktoru [76].

Komponenty modelu zahrnují [76]:

- 1) demografii obyvatelstva,
- 2) trendy rizikových faktorů,
- 3) využití screeningu,
- 4) léčbu,
- 5) přirozenou anamnézu,
- 6) screeningový mechanismus,
- 7) diagnostiku kolorektálního karcinomu.

Výstupy primárního modelu při simulaci založené na populaci je předpovězený počet případů kolorektálního karcinomu a počet úmrtí na kolorektální karcinom na 100 000 osob, standardizovaných na 2 000 obyvatel, které lze porovnat se skutečnými a dostupnými údaji. Ve výsledku je zjištění získaných let života se screeningem a bez screeningu [76].

2.5.4 CMOST

Mikro-simulační model CMOST (Colon Modeling Open Source Tool) byl vyvinut a implementován pro modelování přirozené historie kolorektálního karcinomu, simulaci screeningových intervencí a výpočtu nákladů. Mikro-simulace odpovídá individuálnímu riziku kolorektálního karcinomu, postupný výskyt adenomů v závislosti na věku, vývoji adenomů na rakovinu a detekci. Do modelu lze začlenit i účinek screeningových intervencí. Model umožňuje zhodnocení nákladové efektivity širokého spektra lékařských screeningových intervencí [77]. Model je podrobněji popsán v kapitole 4.1.

2.5.5 Policy1-Bowel

Policy1-Bowel je komplexní mikro-simulační model, který simuluje jak sekvenci adenokarcinomu, tak i vedlejší cestu, kterou vzniká podle předpokladů 15 % KRK. Model byl vytvořen pomocí Microsoft Visual Studio 2013 C++. Simulace začíná u lidí ve věku 20 let a pokračuje po jednom roce do věku 90 let, nebo do úmrtí virtuálního jedince [78].

Na základě získaných současných teoretických poznatků bylo rozhodnuto, že pro praktickou část se využije volně dostupný mikro-simulační model CMOST, který má otevřený zdrojový kód, je přizpůsobitelný pro řešení vysoce relevantních otázek z oblasti medicíny a bude následně podrobně popsán v podkapitole 4.1.

2.6 Studie hodnotící screening kolorektálního karcinomu pomocí mikro-simulačního modelu

Studie Loeve F. a kol. [30] a Tappenden P. a kol. [32], které hodnotí screening kolorektální karcinom za pomoci využití metody mikro-simulačních modelů byly popsány v podkapitole 2.3.3.

Studie Buskermolen M. a kol. [79] ověřovala pomocí mikro-simulačního modelu MISCAN-COLON randomizovanou kontrolovanou studii NORCCAP, která zkoumala účinnost screeningu za pomoci jednorázové flexibilní sigmoideoskopie. Výsledkem studie byla předpověď rizika nejen pro celkový výskyt kolorektálního karcinomu, ale i pro rizika distálního výskytu a úmrtnost. Výsledky byly v mezích 95 % intervalu spolehlivosti. Z výsledků je patrné, že i přes podcenění adenomů detekovaných za pomoci screeningu, výsledky poukazují na snížení incidence a mortality kolorektálního karcinomu při využití flexibilní sigmoideoskopie [79].

V další studii od Buskermolen M. a kol. [80] byly porovnávány čtyři screeningové strategie s komparátorem (žádný screening) za pomoci metody mikro-simulačního modelu MISCAN-COLON. Během 15 let sledování jednotlivců ve věku 50-79 let s 3 % rizikem kolorektálního karcinomu byla při využití imunochemického testu (FIT) každý rok, nebo využití jednorázové kolonoskopie snížena úmrtnost na kolorektální karcinom o 6 případů na 1 000 jedinců. Při využití sigmoideoskopie, nebo imunochemického testu ve dvouletém intervalu se snížila úmrtnost o 5 případů na 1 000 jedinců. Všechny screeningové strategie snížily úmrtnost v podobné míře, jen kolonoskopie a sigmoideoskopie snížily i výskyt kolorektálního karcinomu [80].

Studie Naber S. K. a kol. [81] vyhodnocovala, zda je testování za pomoci DNA fekálních testů (mtSDNA) nákladově efektivní alternativou k ostatním screeningovým strategiím kolorektálního karcinomu hrazených z Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Pro testování se použily tři nezávisle vytvořené mikro-simulační modely (MISCAN-COLON, SimCRC a CRC-SPIN). Kohortu tvořily osoby ve věku 65 let, které nebyly dříve testovány. Osoby byly buď podrobeny tříletému screeningu za pomoci mtSDNA, nebo jedné ze šesti proplácených screeningových strategií. Hlavním výstupem byly získané roky a náklady vyjádřeny jako střední hodnota. Ve srovnání s žádným screeningem bylo zjištěno, že tříletý screening za pomoci mtSDNA snižuje výskyt a mortalitu kolorektálního karcinomu za přijatelné náklady. Ale ve srovnání s ostatními screeningovými metodami není tato metoda nákladově efektivní [81].

Studie Arrospide A. a kol. [82] použila mikro-simulační model MISCAN a analýzu nákladové efektivity pro ekonomické zhodnocení screeningového programu Baskické populace. V analýze efektivnosti nákladů byly úspory na léčbu větší než dodatečné náklady. Program byl dominantní ve srovnání s žádným screeningem. Průměrná délka života vzrostla o 29,3 dne na osobu. Ekonomické hodnocení ukázalo velký přínos při screeningovém zásahu [82].

Studie Peterse E. F. P. a kol. [83] vyhodnocovala optimální screeningovou strategii s ohledem na nárůst kolorektálního karcinomu u mladých dospělých. Pro vyhodnocení autoři upravili model MISCAN-COLON tak, aby odrážel vyšší výskyt kolorektálního karcinomu u mladých dospělých, kde se předpokládalo, že s věkem bude mít tato skupina zvýšené riziko onemocnění. Screeningové strategie se lišily modalitou testu – věk zahájení screeningu, věk ukončení screeningu a interval screeningu. Z výsledku vyšlo ER 32 při zahájení testování ve věku 45 let. Analýza naznačuje, že screening může být nabízen dříve, než je doporučeno [83].

Studie Meester R. G. S. a kol. [84] zkoumala vliv pohlaví a rasy na optimální strategii screeningu kolorektálního karcinomu za pomoci mikro-simulačního modelu, kde byly použity k vyhodnocení různé screeningové strategie, různý věk pro zahájení a ukončení screeningu a různý interval screeningu pro čtyři demografické podskupiny. Podle výsledků model naznačuje, že by screening měl být zvažován pro osoby od 45 let pro afroamerickou černou rasu a pro bílou rasu, pokud se celoživotní riziko úměrně zvyšuje s incidencí u mladých dospělých [84].

Studie Dillon M. a kol. [85] při zkoumání screeningu kolorektálního karcinomu klasifikovala účastníky do tří rizikových kategorií (průměrné riziko, mírně zvýšené riziko a potenciálně vysoké riziko) podle rodinné historie. Vytvořili vlastní mikro-simulační model, aby mohli porovnat screeningové strategie. Studie měla dvě hlavní omezení. Prvním omezením je přecenění poměrů efektivnosti nákladů z důvodu provedené analýzy nákladové efektivity z pohledu třetí strany, která nezahrnuje nepřímé náklady. Druhým omezením je, že model nezahrnuje dobu pobytu v preklinické fázi kolorektálního karcinomu, který určuje míru rakovinné transformace. Tento parametr je kritickým při modelování účinnosti a nákladové efektivity. Pro skupiny s průměrným rizikem a s mírně zvýšeným rizikem vyšly nejefektivnější screeningové postupy národního programu [85].

Studie Lew J-B. a kol. [78] se zaměřila na výhody, poškození a nákladovou efektivitu screeningu metodou imunochemického vyšetření na okultní krvácení (iFOBT) versus alternativní metody, protože The Australian National Bowel Cancer Screening Program (NBCSP; Australský národní program screeningu rakoviny tlustého střeva) bude do roku 2020 zavádět screening pomocí iFOBT u lidí ve věku 50 až 74 let ve dvouletých intervalech. Studie využila komplexní validovaný mikro-simulační model nazvaný Policy1-Bowel. Výsledky ukazují snížení incidence a mortality při využití screeningu. Screening iFOBT vychází ve všech scénářích nákladově efektivní v souvislosti s orientační prahovou hodnotou ochoty platit nastavenou na 50 000 australských dolarů na jeden zachráněný život (LYS; life-year saved) [78].

Tabulka 2-3 Seznam analyzovaných studií hodnotící screening kolorektálního karcinomu pomocí mikro-simulačního modelu (vlastní zpracování)

Autor	Název	Rok	Země	Typ modelu
Loeve F. a kol. [30]	The MISCAN-COLON Simulation Model for the Evaluation of Colorectal Cancer Screening	1999	Nizozemsko	MISCAN-COLON
Tappenden P. a kol. [32]	Using Whole Disease Modeling to Inform Resource Allocation Decisions: Economic Evaluation of a Clinical Guideline for Colorectal Cancer Using a Single Model	2013	Velká Británie	simulační model na úrovni pacienta
Buskermolen M. a kol. [79]	Modeling in Colorectal Cancer Screening: Assessing External and Predictive Validity of MISCAN-Colon Microsimulation Model Using NORCCAP Trial Results	2018	Norsko	MISCAN-COLON
Buskermolen M. a kol. [80]	Colorectal cancer screening with faecal immunochemical testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a microsimulation modelling study	2019	Nizozemsko, Austrálie, Německo, USA, Norsko, Kanada	MISCAN-COLON
Naber S. K. a kol. [81]	Cost-effectiveness of a multitarget stool DNA test for colorectal cancer screening of Medicare beneficiaries	2019	Nizozemsko, USA	MISCAN-COLON, CRC-SPIN, SimCRC
Arrospide A. a kol. [82]	Cost-effectiveness and budget impact analyses of a colorectal cancer screening programme in a high adenoma prevalence scenario using MISCAN-Colon microsimulation model	2018	Španělsko	MISCAN-COLON
Peterse E. F. P. a kol. [83]	The Impact of the Rising Colorectal Cancer Incidence in Young Adults on the Optimal Age to Start Screening: Microsimulation Analysis I to Inform the American Cancer Society Colorectal Cancer Screening Guideline	2018	Nizozemsko, USA	MISCAN-COLON
Meester R. G. S. a kol. [84]	Optimizing Colorectal Cancer Screening by Race and Sex: Microsimulation Analysis II to Inform the American Cancer Society Colorectal Cancer Screening Guideline	2018	Nizozemsko, USA	MISCAN-COLON, SimCRC
Dillon M. a kol. [85]	Family history-based colorectal cancer screening in Australia: A modelling study of the costs, benefits, and harms of different participation scenarios	2018	Austrálie, Finsko, Jižní Korea	MSM
Lew J-B. a kol. [78]	Evaluation of the benefits, harms and cost-effectiveness of potential alternatives to iFOBT testing for colorectal cancer screening in Australia	2018	Austrálie, Nový Zéland, Velká Británie, Nizozemsko	Policy1-Bowel

3 Cíle práce

Cílem diplomové práce je využít techniku mikro-simulačních modelů pro odhad nákladové efektivity stávajícího screeningového programu kolorektálního karcinomu. Pro splnění hlavního cíle práce byly stanoveny i dílčí cíle, kdy některé z nich byly splněné teoretickým zázemím.

Důležité bylo analyzovat využití mikro-simulačních modelů, zjistit jejich výhody a nevýhody. Dále zanalyzovat i mikro-simulační modely, které byly využity v hodnocení screeningového programu kolorektálního karcinomu ve světě i v ČR a vybrat a použít ze získaných poznatků vhodný mikro-simulační model. Dále vypočítat nákladovou efektivitu screeningového programu a zhodnotit alternativní scénáře při analýze scénářů. V neposlední řadě zhodnotit zjištěné výhody, nevýhody a limitace v použití mikro-simulačních metod.

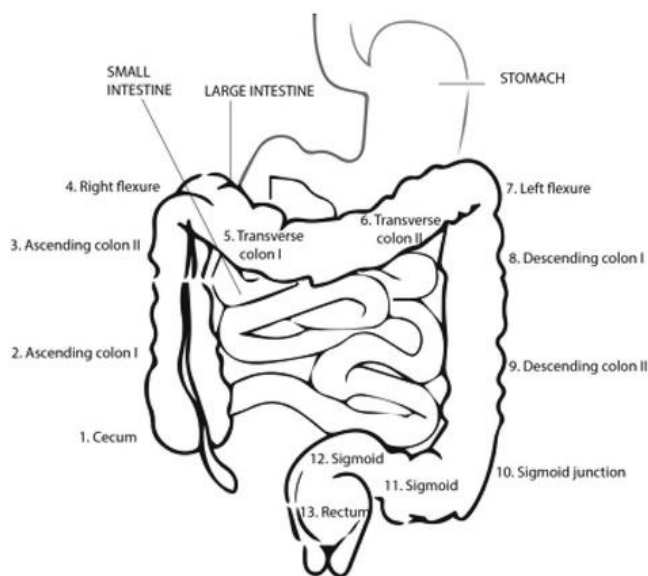
4 Metody

Následující kapitola bude popisovat metody využití v praktické části diplomové práce. Podrobně bude popsán volně dostupný mikro-simulační model CMOST, dále i metody vyhodnocení jako je analýza nákladové efektivity a citlivostní analýza.

4.1 CMOST

Mikro-simulační model CMOST (Colon Modeling Open Source Tool) byl vyvinut a implementován pro modelování přirozené historie kolorektálního karcinomu, simulaci screeningových intervencí a výpočtu nákladů. Tento model byl implementován do prostředí MATLAB jako program Colon Modeling Open Simulation Tool (CMOST) [77].

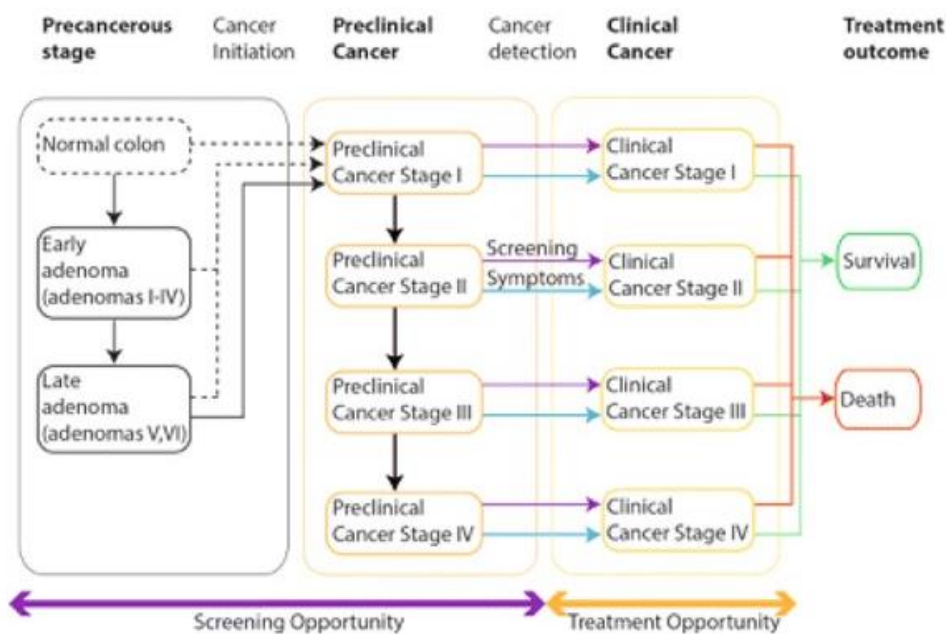
V modelu se může kolorektální karcinom vyvinout buď prostřednictvím adenomatózních prekurzorů detekovaných kolonoskopií, nebo neadenomatózní cestou. Adenom se vyvíjí v jednom ze 13 segmentů tlustého střeva. Umístění zůstává konstantní po celou dobu trvání léze ovlivňující rychlost progresu, ale i přístupnost a detekci endoskopickými metodami. CMOST sleduje historii populace od narození po smrt. Dále sleduje iniciaci adenomu, progresi k pokročilému adenomu, progresi karcinomu a screening [77].



Obrázek 4-1 Lokace adenomů a rakoviny v tlustém střevu

Zdroj: [77]

Model rozlišuje 6 fází adenomu. Fáze I až IV odpovídají časným adenomům o velikosti 3 mm, 5 mm, 7 mm a 9 mm. Fáze V odpovídá adenomu ≥ 1 cm a fáze VI odpovídá adenomu o velikosti > 2 cm [77].



Obrázek 4-2 Struktura mikro-simulačního modelu

Zdroj: [77]

Při narození je každému jednotlivci přiřazeno individuální adenomové riziko, které definuje vysoké, nebo nízké riziko vzniku kolorektálního karcinomu. Po iniciaci adenomu bude každému adenomu přiřazeno specifické riziko progresu adenomu. Vysoké riziko definuje agresivní adenom, zatímco nízké riziko definuje benigní adenom [77].

Při každém časovém přírůstku může každý adenom podstoupit jednu z možných změn [77]:

- progresu adenomu (riziko je určeno součinem rizika progresu adenomu závisícího na věku, rizika progresu daného adenomu, rizika progresu fáze adenomu a korekční faktory pro pohlaví a umístění),
- rychlá progresu adenomu na rakovinu (riziko závisí na míře progresu pokročilého adenomu závisícího na věku, fázi adenomu, pohlaví a umístění),
- regrese adenomu (malá pravděpodobnost regrese adenomu nebo vymizení adenomu ve fázi I; riziko je definováno fází adenomu).

K iniciaci kolorektálního karcinomu může dojít třemi cestami [77]:

- přeměna adenomu fáze VI,
- rychlá progresse menšího adenomu (fáze I-IV),
- přímá rakovina bez adenomatózních prekurzorů.

Model podporuje simulaci screeningu a detekci kolorektálního karcinomu za pomoci kolonoskopie a dalších vyšetření (rektosigmoideoskopie, laboratorní test na okultní krvácení). Pravděpodobnost detekce závisí na fázi adenomu a na tom, zda léze zůstane uvnitř tlustého střeva. CMOST zvažuje i možné komplikace při kolonoskopii – velké krvácení, malé krvácení, spálení sliznice, perforace. Parametry screeningu, jako jsou například počáteční datum a interval screeningu, je možno libovolně upravovat. Model umožňuje výpočet nákladů na léčbu od diagnózy rakoviny [77].

Při automatické optimalizaci nastavení se využívají dva algoritmy, heuristické a Nelder-Mead Simplex. První z nich se snaží model optimalizovat podle nastavených epidemiologických referenčních hodnot. Druhý z nich upravuje optimalizovaný model získaný z prvního algoritmu. Při optimalizaci dochází k minimalizaci druhé mocniny chyby mezi referenčními hodnotami a odpovídající předpovědi modelu [77].

4.1.1 Parametry modelové struktury

V tabulce jsou vypsány relevantní parametry popisující přirozenou historii kolorektálního karcinomu. Parametr rizika iniciace vzniku adenomu závisícího na věku je definován logistickou funkcí. Využívá se logistická funkce, protože referenční parametr sleduje tvar logistické funkce a lze tak takovou funkci reprodukovat. Parametry časné a pokročilé progresse adenomu závisící na věku jsou popsány Gaussovou funkcí, protože tato funkce poskytuje maximální flexibilitu umožňující jednotvárně rostoucí, nebo klesající křivku [77].

Tabulka 4-1 Parametry modelové struktury

Parametr modelu	Popis	Funkce
Riziko iniciace adenomu závisícího na věku	definován logistickou funkcí	$\frac{a_0}{1 + \exp(-(a_1 y - a_2))}$
Riziko progresu časného adenomu závisícího na věku	definován Gaussovou funkcí	$b_0 \exp(-(b_1 y - b_2)^2)$
Riziko progresu pokročilého adenomu závisícího na věku	definován Gaussovou funkcí	$c_0 \exp(-(c_1 y - c_2)^2)$
Individuální riziko vzniku adenomu	distribuční funkce popisující vztah mezi proporcemi populace a individuálním rizikem výskytu nových adenomů	-
Specifické riziko progresu časného a pokročilého adenomu	distribuční funkce popisující vztah mezi časnými a pokročilými proporcemi adenomu a adenomovým specifickým rizikem progresu	-
Korekční faktor pro pohlaví	konstantní	-
Korekční faktor pro umístění	konstantní	-
Specifické riziko progresu ve fázi adenomu	konstantní	-
Specifické riziko regrese ve fázi adenomu	konstantní	-
Specifické riziko jednotlivých adenomů	konstantní	-
Specifické riziko rakoviny pro danou lokalitu	konstantní	-

Zdroj: [77]

V modelu se předpokládá, že ostatní parametry jsou stochastické, a proto jsou definovány předpokládaným rozložením pravděpodobnosti. V takovém případě je hodnota jednotlivce, nebo adenomu náhodná v každém simulačním běhu. Parametr zůstane konstantní po celou dobu života jednotlivce, nebo adenomu [77].

4.2 Metody vyhodnocení

Z výsledků získaných pomocí vytvořeného mikro-simulačního modelu a získaných ekonomických dat bude provedena analýza nákladové efektivity a analýza alternativních scénářů zaměřených na screeningové nastavení.

4.2.1 Analýza nákladové efektivity

Analýza nákladové efektivity (CEA, Cost-effectiveness Analysis) je jedna z nákladově-výstupových metod hodnocení efektivity veřejných výdajů. Analýza výstupy nevyjadřuje prostřednictvím peněžních jednotek, ale měří výstupy ve vhodných naturálních jednotkách jiných, než je QALY. CEA napomáhá identifikovat nevýrazné intervence, které jsou relativně levné a mají potenciál podstatně snížit komplikace.

Napomáhá tedy při rozhodování o alokaci zdrojů, protože ukazuje užitečnost alokace zdrojů od neefektivních intervencí k efektivním [86; 87; 88].

Při vytváření ekonomické analýzy je třeba pohlížet na parametry, které analýzy ovlivňují, jako jsou např. komparátor, perspektiva, přímé a nepřímé náklady, časový horizont, diskontování a další [3].

Jakákoli nákladová analýza intervence musí mít definovaný komparátor. Standardně se využívá jako komparátor současně nejlepší využívaná metoda, nebo např. žádná intervence. Perspektiva znamená, z jakého úhlu pohledu bude analýza realizována. V diplomové práci bude perspektiva z pohledu plátce zdravotní péče, v ČR se jedná o zdravotní pojišťovny. Důležitým parametrem je časový horizont, který je nutný brát v potaz při interpretaci výsledku analýzy, protože náklady a výsledky spojené s intervencí nejsou ustáleny v čase. Časovým horizontem je jeden rok, kdy celkové náklady a výsledky bývají diskontovány doporučenou hodnotou 3 % [3].

Nejčastějším selháním studií je neadekvátní interpretace získaných výsledků, což může zkreslovat klíčové aspekty výzkumu a zamezit využití intervence v praxi. Ve studii by mělo být uváděno, co se stalo, proč se tak stalo a co výsledky znamenají. Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (The EQUATOR network) si klade za cíl řešit problémy špatné interpretace výsledků pomocí poskytnutí společných pokynů pro vyhodnocení. V případě nákladově efektivních studií existují pokyny Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) [87; 88].

Ukazatelem analýzy je kritérium efektivnosti, to můžeme sledovat pomocí nákladů na jednotku výstupu,

$$\frac{C_A}{E_A} < \frac{C_B}{E_B} \quad (1)$$

kde C_A je současná hodnota nákladů technologie A, C_B současná hodnota nákladů technologie B, E_A naturální efekt výdajového technologie A, E_B naturální efekt výdajového technologie B [86].

Nebo pomocí efektivnosti na peněžní jednotku nákladů, kdy se jedná o inverzní hodnotu vzorce nákladů na jednotku výstupu [86].

$$\frac{E_A}{C_A} > \frac{E_B}{C_B} \quad (2)$$

V rámci analýzy je vhodnější a pro rozhodování ohledně nákladové efektivity důležitější výpočet koeficientu inkrementální nákladové efektivity (ICER, incremental cost-effectiveness ratio), které vyjadřuje potřebné monetární jednotky k získání další jednotky efektu [86].

$$ICER = \frac{C_{intervence}[Kč] - C_{komparátoru}[Kč]}{E_{intervence}[jednotka efektu] - E_{komparátoru}[jednotka efektu]} \quad (3)$$

4.2.2 Citlivostní analýzy

Existují různé definice vysvětlující citlivostní analýzy, nazývané jako what-if analysis („co-když“ analýza). Studie Saltelli et al. hovoří o tom, že citlivostní analýza je studie zabývající se skutečností, jak může být nejistota ve výstupech modelu rozdělena mezi nejistoty vstupních dat modelu. Jedná se o sérii analýz, které vedou k posouzení, zda změna jakýchkoli parametrů vede k odlišným výsledkům, a tedy i závěrům [89; 90; 91].

Využití citlivostních analýz u stavby modelu je vhodné pro testování validity a přesnosti modelu, hledání chyb v modelu, zjednodušení, ale i pro kalibraci. Strukturu modelu utváří dvě základní jednotky – vlastní naplánovaná práce a předpokládané výsledky. První jednotka popisuje veškeré vstupy (někdy označovány jako inputs), což jsou data, která budou do modelu vstupovat, a aktivity, které budeme ve svém modelu využívat, jako jsou např. procesy a technologie. Předpokládané výsledky rozdělujeme dále na výstupy (přímé výsledky vstupních zdrojů), outcomes (specifické změny v chování, funkčnosti) a důsledky (očekávané dopady zpravidla se objevující v dlouhodobém horizontu) [89; 92].

Citlivostní analýza nás informuje o tom, zda je výsledek studie citlivý, nebo robustní vzhledem k nežádoucím faktorům. Faktorem může být nazvána jakákoli část modelu, která může být změněna před modelováním, to představuje nejistotu modelu [90; 93].

Existují různé druhy citlivostních analýz, podle jejich charakteru je můžeme klasifikovat do tří skupin – lokální metody, screeningové metody a globální metody [94; 95].

Matematicky můžeme citlivostní analýzu definovat tak, že model posuzuje vztahy mezi vstupy a výstupy, kdy jsou výstupy kvantifikovány podle zájmu výzkumníka. Máme n vstupních parametrů a D výstupů modelu. Můžeme to napsat jako $x = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ a $y = \{y_1, y_2, \dots, y_n\}$. Poté můžeme napsat že:

$$y = g(x) \tag{4}$$

kde platí $g: X \rightarrow Y$ s $X \subseteq \mathbb{R}^n$ a $Y \subseteq \mathbb{R}^D$, v tomto vztahu nazýváme X jako vstupní prostor. Pro x a y existují alternativní názvy. Ve statistice se x označuje jako faktor nebo proměnná [96].

5 Výsledky

V této kapitole jsou prezentovány výsledky praktické části diplomové práce sestávající z prezentace výstupů mikrosimulačního modelu CMOST, analýzy nákladové efektivity a analýzy alternativních scénářů.

5.1 Nastavení CMOST

Pro získání relevantních výsledků je důležité správné nastavení modelu CMOST a změna specifických parametrů na české prostředí.

V prvním kroku je třeba změnit nastavení úmrtnostních tabulek. Úmrtnostní tabulka ČR byla získána z Českého statistického úřadu (ČSÚ) za rok 2018. Změna probíhá záměnou jejich úmrtnostní tabulky českou úmrtnostní tabulkou ve formátu .mat (vlastní formát programu MATLAB) ve složce staženého modelu CMOST-master.

Ve druhém kroku je potřeba nastavit prevalenci časných a pokročilých adenomů a incidenci kolorektálního karcinomu. V modelu CMOST jsou tyto údaje nastavovány v sekci Adjust Model Parameters for Natural History (Step 1-3 benchmarks), které je pak možno automaticky optimalizovat. Údaje o věkově specifické prevalenci časných a pokročilých adenomů nastavované ve STEP 1 a STEP 2 jsou převzaty z diplomové práce [97], kde jsou prezentovány údaje z Národního onkologického registru za rok 2009-2014. Údaje o procentuální distribuci časných a pokročilých adenomů a procento výskytu několika adenomů u jednotlivce v populaci 54-74 let byly ponechány¹.

¹ Nebyla nalezena vhodná data pro ČR.

Tabulka 5-1 Prevalence časných a pokročilých adenomů

Pohlaví	Věk	Časně adenomy [%]	Pokročilé adenomy [%]
Muž	50-54	26,02	7,02
	55-59	28,83	7,59
	60-64	34,07	9,34
	65-69	37,16	11,28
	70-74	36,58	13,29
	75+	37,61	14,10
Žena	50-54	11,71	3,84
	55-59	17,49	4,11
	60-64	19,84	5,74
	65-69	21,73	5,54
	70-74	24,11	7,84
	75+	18,63	4,65
Celkově	50-54	19,73	5,62
	55-59	23,46	5,94
	60-64	27,32	7,63
	65-69	29,54	8,44
	70-74	30,28	10,54
	75+	27,48	9,06

Zdroj: [97]

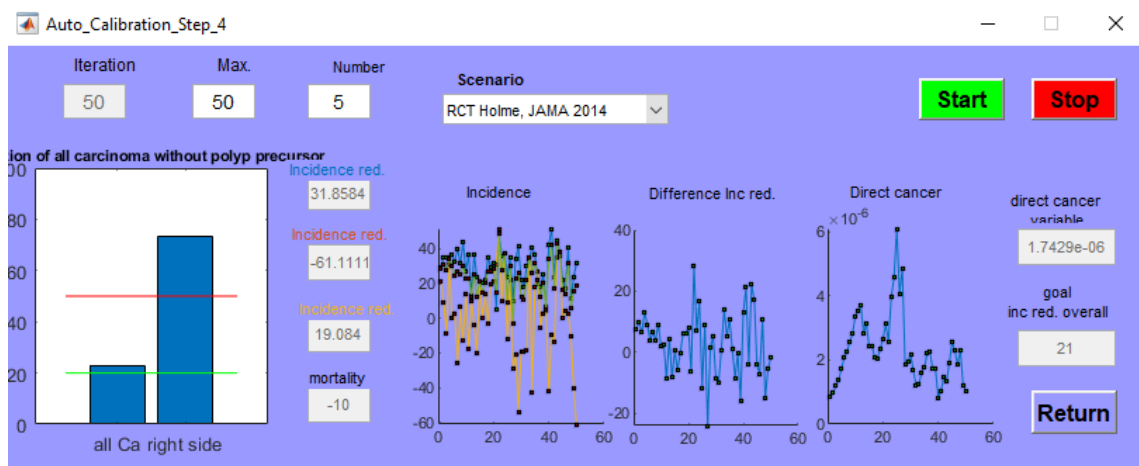
Údaje věkově specifické incidence kolorektálního karcinomu na 100 000 obyvatel, které se nastavují ve STEP 3 jsou převzaty ze stránky SVOD.cz za rok 2017. Další údaje, jako je relativní nebezpečí přeměny adenomu na karcinom a procento rakoviny konečníku, byly opět ponechány.

Tabulka 5-2 Incidence kolorektálního karcinomu na 100 000 obyvatel

Věk	Muž	Žena	Celkově
0-4	0	0,00	0
5-9	0	0,00	0
10-14	0,38	0,80	0,59
15-19	2,12	3,57	2,82
20-24	1,09	2,66	1,85
25-29	1,44	1,20	1,32
30-34	3,47	3,41	3,44
35-39	10,96	7,43	9,25
40-44	15,38	13,58	14,50
45-49	30,62	24,00	27,39
50-54	60,18	39,64	50,07
55-59	107,05	59,71	83,30
60-64	172,04	82,35	125,54
65-69	264,72	136,07	195,57
70-74	373,16	180,62	264,62
75-79	465,85	204,34	310,45
80-84	487,89	239,84	329,96
85+	436,55	274,85	322,87

Zdroj: [58]

STEP 4 optimalizuje přímý vznik kolorektálního karcinomu k RCT studiím. Všechny údaje byly ponechány. Během optimalizace STEP 1-4 docházelo ke kolapsu modelu. Nejdříve se nevytvářela složka Temp, kam se při optimalizaci ukládají tabulky. Chyba byla opravena manuálním vytvořením složky Temp a nastavením cesty ke všem složkám CMOST-master pomocí Set path. Dále se při pozorování chování modelu a vytrasování chyb ve skriptech došlo k závěru, že model je nestabilní při změnách hodnot v těchto krocích. Pro napravení chyb byl ve skriptu STEP 3 změněn počet iterací jak u prvního, tak i u druhého algoritmu. Z nastavených 50 a 60 iterací se změnil počet na 5 a 20. Dále se smazal komentář ve skriptu CalculateSub. Ve STEP 4 se využila studie RCT Holme, JAMA 2014. STEP 1 až STEP 4 byl kalibrován na populaci s 10 000 pacienty.



Obrázek 5-1 Dokončená kalibrace STEP 4

Zdroj: vlastní zpracování

Údaje o riziku, lokaci, mortalitě a kolonoskopii byly ponechány na přednastavených hodnotách. Pro DP byly upraveny údaje o nákladech, které jsou rozepsány v kapitole 5.1.1. a dále byly upraveny screeningové údaje. Nastavila se frakce 0.4 u kolonoskopie, 0.6 u imunochemického testu na okultní krvácení (I-FOBT). V ČR není stanoven věk pro ukončení screeningu kolorektálního karcinomu, proto byla v modelu využita hodnota pro ukončení screeningu věk 75 let, který je doporučován evropskými doporučenými postupy. Podle těchto postupů je doporučen re-screening po kolonoskopii po 10 letech [98].

Screening

Colonoscopy

Frac	adheren	year	year end	interval	y aft. colo	specificit
0.4	0.75	50	75	10	10	0

Rectosigmoidoscopy

Frac	adheren	follow	year	year end	interval	y aft. colo	specificit
0	0.75	0.9	50	75	5	10	0

FOBT

Frac	adheren	follow	year	year end	interval	y aft. colo	specificit
0	0.5	0.9	50	75	1	10	0.98

I-FOBT

Frac	adheren	follow	year	year end	interval	y aft. colo	specificit
0.6	0.5	0.9	50	75	1	10	0.95

Septin-9 High Sensitivity

Frac	adheren	follow	year	year end	interval	y aft. colo	specificit
0	0.9	0.9	50	75	1	10	0.85

Septin-9 High Specificity

Frac	adheren	follow	year	year end	interval	y aft. colo	specificit
0	0.9	0.9	50	75	1	10	0.99

other

Frac	adheren	follow	year	year end	interval	y aft. colo	specificit
0	0.5	0.9	50	75	1	10	0.95

Fraction no
0

Return

FOBT Sensitivity

Ad 1	Ad 2	Ad 3	Ad 4	P5	P6	Ca-I	Ca-II	Ca-III	Ca-IV
0.02	0.02	0.05	0.05	0.12	0.12	0.4	0.4	0.4	0.4

I-FOBT Sensitivity

Ad 1	Ad 2	Ad 3	Ad 4	P5	P6	Ca-I	Ca-II	Ca-III	Ca-IV
0.05	0.05	0.101	0.101	0.22	0.22	0.7	0.7	0.7	0.7

Septin-9 High Sensitivity

Ad 1	Ad 2	Ad 3	Ad 4	P5	P6	Ca-I	Ca-II	Ca-III	Ca-IV
0	0	0	0	0	0	0.89	0.93	0.99	0.99

Septin-9 High Specificity

Ad 1	Ad 2	Ad 3	Ad 4	P5	P6	Ca-I	Ca-II	Ca-III	Ca-IV
0	0	0	0	0	0	0.67	0.86	0.87	0.82

other Sensitivity

Ad 1	Ad 2	Ad 3	Ad 4	P5	P6	Ca-I	Ca-II	Ca-III	Ca-IV
0.05	0.05	0.101	0.101	0.22	0.22	0.7	0.7	0.7	0.7

Obrázek 5-2 Nastavení screeningové intervence

Zdroj: vlastní zpracování

5.1.1 Výpočet nákladů

Další parametry, které je nutné upravit pro české prostředí, jsou přímé náklady vynaložené na vyšetření, léčbu a vzniklé komplikace. Přímé náklady byly získány od zdravotních pojišťoven a ze současně platné úhradové vyhlášky a seznamu zdravotnických výkonů a dále z analyzovaných publikovaných údajů.

Tabulka 5-3 Celkové přímé náklady vynaložené na léčbu onemocnění C18 až C21

zdravotní pojišťovna	Zaměstnanecká pojišťovna Škoda	Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna
počet pacientů	1 387	1 914
průměrná cena léčby [Kč]	170 318,48	250 732,18
minimální cena léčby [Kč]	600,85	148,68
maximální cena léčby [Kč]	2 588 028,68	25 858 851,78

Zdroj: zdravotní pojišťovny

Náklady na screening kolorektálního karcinomu

V této části je potřeba vyčíslit náklady na analytickou část screeningu a dále náklady na screeningovou kolonoskopii a sigmoideoskopie. K výpočtům byl použit seznam zdravotních výkonů a úhradová vyhláška č. 268/2019 Sb. Vyhláška o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2020.

Hodnota jednoho bodu pro výkon č. 15119 je v úhradové vyhlášce pro rok 2020 stanoven na 1,20 Kč, pro výkon č. 15101-15107 je hodnota 1,11 Kč. Hodnota pro výkon č. 81561 a výkon č. 15403 nebyl nalezen, proto je vzata hodnota jednoho bodu 1 Kč [99; 100].

V modelu se uvažuje i o provedení polypektomie endoskopické při kolonoskopii, tento výkon č. 15950 je ohodnocen 4 446 body a cenou jednoho bodu 1,11 Kč. Cena polypektomie endoskopické se pak přičítá k ceně kolonoskopie a sigmoideoskopie [99; 100].

Tabulka 5-4 Náklady na screening kolorektálního karcinomu

Číslo výkonu	Název výkonu	Celkové body	Peněžní vyjádření v Kč
15119	Kolorektální screeningu-analytická část	185	222
1561	Průkaz okultního krvácení	62	62
15101-15107	Kolonoskopie	1 173	1 302,03
15403	Koloskopie neúplná (nebo sigmoideoskopie)	760	760
15950	Polypektomie endoskopická s kolonoskopií	4446	6 237,09
15950	Polypektomie endoskopická se sigmoideoskopií	4446	5695,06

Zdroj: vlastní zpracování

V modelu se uvažuje i o laboratorním vyšetření stanovení využívající Septin-9 High, v ČR se ale toto stanovení ve screeningu nevyužívá. Proto bude v modelu uvedena nulová hodnota. Samoplátce stojí stanovení okolo 3 500 Kč, některé zdravotní pojišťovny jej částečně propírají [101].

Náklady na léčbu kolorektálního karcinomu

Náklady na léčbu kolorektálního karcinomu jsou individuální kvůli přizpůsobení léčby pro jednotlivého pacienta.

V modelu se náklady na léčbu rozdělují do tří částí: initial, continuous, terminal. Náklady initial jsou náklady na první rok léčby, náklady terminal jsou náklady vynaložené na pacienta v posledním roce života a poslední náklady continuous jsou náklady po prvním roce do pátého roku, nebo do posledního roku života.

V ČR se léčba kolorektálního karcinomu rozděluje na tři základní léčby – endoskopickou, chirurgickou a onkologickou. Onkologickou léčbu pak dále můžeme rozdělit na radioterapii, která se využívá zejména u karcinomu rekta, dále máme chemoterapii a cílenou léčbu, která je někdy označována jako biologická. Jak bylo naznačeno, léčba je individuální, proto jsou náklady pro potřeby modelu CMOST rozděleny následovně:

Náklady initial

Stadium I. je léčeno za pomoci endoskopické metody, využívá se např. polypektomie a endoskopická mukozální resekce, pro model je využita průměrná hodnota nákladů obou metod - 18 363,52 Kč. Stadium II. je léčeno chirurgickou léčbou a někdy je vhodné pokračovat adjuvantní chemoterapií. Stadium III. má jako standardní léčbu kolektomii a následnou chemoterapii nebo radioterapii, pro model je využita onkologická léčba s radioterapií. Poslední stadium IV. se léčí onkologickou paliativní léčbou [102].

Tabulka 5-5 Celkové průměrné přímé náklady initial na léčbu jednoho pacienta

Stadium	Druh léčby	Rozdělení	Náklady na pacienta v Kč
I.	endoskopická	s polypektomií	11 871,71
		s mukózní resekci	24 855,33
II.	chirurgická		65 169,67
III.	onkologická	s radioterapií	230 552,56
IV.	onkologická	paliativní	420 720,19

Zdroj: [102]

Náklady continuous

Pro model jsou důležité náklady na dispenzární péči pacientů v jednotlivých stádiích rakoviny, které byly odhadnuty z analyzovaných nákladů v diplomové a bakalářské práci. Jedná se o průměrné náklady na následná vyšetření a léčiva [102; 103].

Tabulka 5-6 Náklady na dispenzární péči jednotlivých stádií rakoviny

Stadium	Náklady na vyšetření v Kč	Náklady na léčiva v Kč	Celkové náklady v Kč
I.	3520	-	3520
II.	3520	23 271	26 791
III.	3520	23 534,64	27 054,64
IV.	3520	124 817,88	128 337,88

Zdroj: [102; 103]

Náklady terminal

Náklady na pacienta v jeho posledním roce života jsou pro model vzaty jako náklady na vyšetření, léčiva a 30denní lůžkovou hospicovou péči, kdy náklady pojišťoven na 1 pacienta vyšly podle Zdravotnické ročenky ÚZIS v roce 2017 na 1 654 Kč/den [102; 103; 104].

Tabulka 5-7 Celkové průměrné přímé náklady terminal na léčbu kolorektálního karcinomu

Stadium	Náklady na vyšetření v Kč	Náklady na léčiva v Kč	Náklady na hospicovou péči v Kč	Celkové náklady v Kč
I.	3520	-	49 620	53 140
II.	3520	23 271	49 620	76 411
III.	3520	23 534,64	49 620	76 674,64
IV.	3520	124 817,88	49 620	177 957,88

Zdroj: [102; 103; 104]

Náklady na komplikace

Model CMOST uvažuje o komplikacích jako jsou perforace tlustého střeva, popálení vnitřní stěny tlustého střeva, krvácení a podání krevní transfuze při silném krvácení.

Cena za krevní transfuzi byla převzata od VZP, která uvádí, že od 1. 1. 2017 je cena za transfuzi plné krve hrazeno 1 406,61 Kč, transfuzní jednotka erytrocytů očištěných od leukocytů představuje částku 2 159,57 Kč. Protože není využití plné krve časté a je mnohem účelnější a bezpečnější využít jednotlivou složku krve, bude pro účely využita druhá hodnota. Pro stavění krvácejících ložisek v trávicí trubici se používá například Argon-plazma koagulace, proto je použit výkon č. 15935 Endoskopická fotokoagulace (argon plazma koagulátor) v gastrointestinálním traktu, který je ohodnocen 2 289 body. Pro léčbu popáleniny se používá například fotokoagulace, proto je použit výkon č. 15930 Endoskopická laserová fotokoagulace v gastrointestinálním traktu ohodnocen 755 body. Při perforaci tlustého střeva je možné, že malý otvor způsobený polypektomickou kličkou se spontánně uzavře i bez chirurgického výkonu. Pokud k tomu ale nedojde, je potřeba neodkladná léčba. Pro potřeby modelu je použita cena chirurgické operace bez léčiv v hodnotě 41 892,56 Kč [99; 100; 105].

Tabulka 5-8 Náklady na komplikace

Komplikace	Náklady v Kč
Podání krevní transfuze	2 159,57
Krvácení	2289
Perforace tlustého střeva	41 892,56
Popálení vnitřní stěny tlustého střeva	755

Zdroj: [99; 100; 105]

Colonoscopy	FOBT	Cancer I, initial	Cancer I, continuous
1302.03	62	18363.52	3520
Colonoscopy Polyp	I-FOBT	Cancer II, initial	Cancer II, continuous
6237.09	222	65169.67	26791
Rectosigmoidscopy	Septin-9 High	Cancer III, initial	Cancer III, continuous
760	0	230552.56	27054.64
RectosigmoidscopyPo	Septin-9 High	Cancer IV, initial	Cancer IV, continuous
5695.06	0	420720.19	128337.88
	other		
Perforation	0	Cancer I, terminal	Ca I, death other
41892.56		53140	0
Serosa burn		Cancer II, terminal	Ca II, death other
755		78411	0
Bleeding		Cancer III, terminal	Ca III, death other
2289		76674.64	0
Severe bleeding transfusion		Cancer IV, terminal	Ca IV, death other
2156.57		177957.88	0

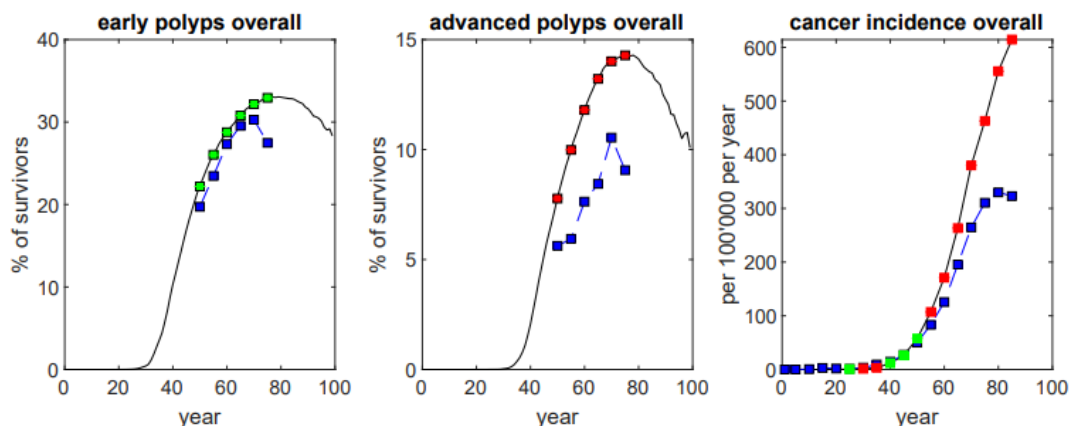
Obrázek 5-3 Nastavení nákladů v modelu CMOST

Zdroj: vlastní zpracování

5.2 Výsledky modelového příkladu

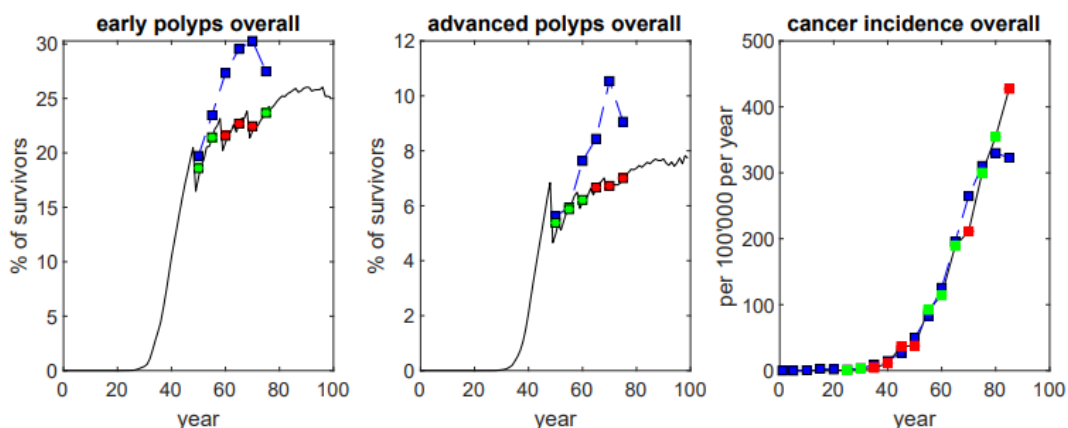
Model CMOST generuje tři druhy výstupů, čtyři různé PDF soubory obsahující grafy, dále excelový soubor obsahující shrnuté výsledky a matlabový soubor s přehledem nastavení modelu a jednotlivými výsledky. Výsledky byly získány na 100 000 obyvatel.

Jako první byly získány grafy prevalence časných adenomů, prevalence pokročilých adenomů a incidence kolorektálního karcinomu na 100 000 obyvatel pro muže, ženy a celou populaci. Referenční hodnoty českého nastavení jsou označeny modrou barvou. Výsledek modelové kalkulace je označen černou čarou, kdy zelené body ukazují odchylku do tolerance 20 % a červené body odchylku nad nastavených 20 %. Pro věk pod 20 let se u incidence neindikuje žádná tolerance. Níže jsou uvedené grafy pro komparátor a aktuální screeningovou strategii, tedy s kolonoskopií hrazenou ze zdravotního pojištění od 50 let.



Obrázek 5-4 Prevalence časných a pokročilých adenomů, incidence kolorektálního karcinomu na 100 000 obyvatel bez screeningové strategie pro celou populaci

Zdroj: vlastní zpracování



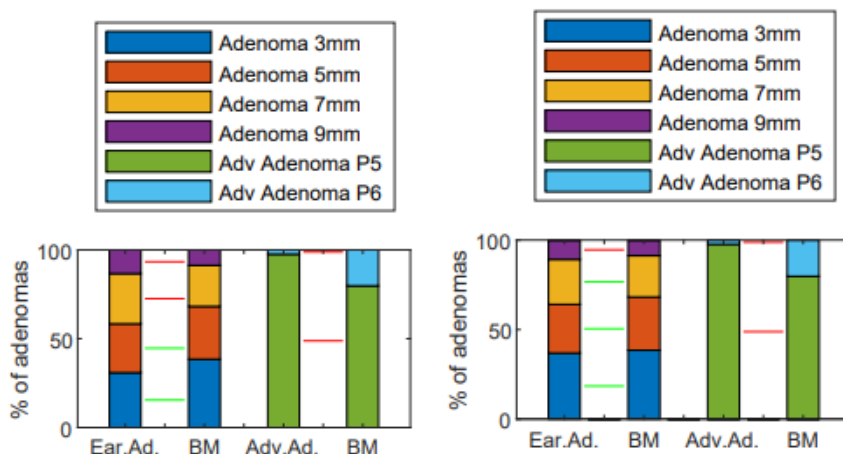
Obrázek 5-5 Prevalence časných a pokročilých adenomů, incidence kolorektálního karcinomu na 100 000 obyvatel se screeningem pro celou populaci

Zdroj: vlastní zpracování

Na Obrázek 5-4 je vidět, že prevalence časných adenomů u komparátoru odpovídá referenčním hodnotám, ale model prevalence pokročilých adenomů nasimuloval nad hodnoty referenčních hodnot. Incidence na 100 000 obyvatel je od 55 let větší, než jsou referenční hodnoty. Obrázek 5-5 ukazuje intervenci a hned na první pohled jsou vidět změny. Prevalence časných i pokročilých adenomů se díky intervenci výrazně snížily, což hovoří o faktu, že díky screeningu se snížilo procento jedinců trpících daným onemocněním na sledovanou populaci. Incidence na 100 000 obyvatel u intervence odpovídá referenčním hodnotám. Hodnota pro věk 85+ je dost odlehlá. Chyby u incidenci

budou zapříčiněny problémem, který se objevoval u kalibrace hodnot incidence na 100 000 obyvatel ve STEP 3.

Dále byly získány výsledky distribuce časných a pokročilých adenomů, které byly dále hodnoceny proti referenčním hodnotám (BM), které byly přednastavené. Zelená čára indikuje shodu, červená čára poukazuje na odchylku větší než 20 %. Vlevo je graf bez screeningu, vpravo je rozdělení stadií při screeningu.

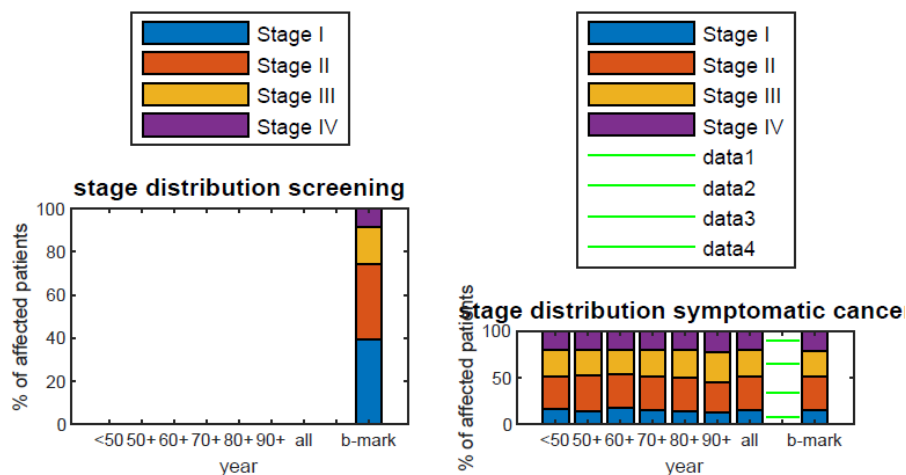


Obrázek 5-6 Distribuce časných a pokročilých adenomů (vlevo komparátor, vpravo intervence)

Zdroj: vlastní zpracování

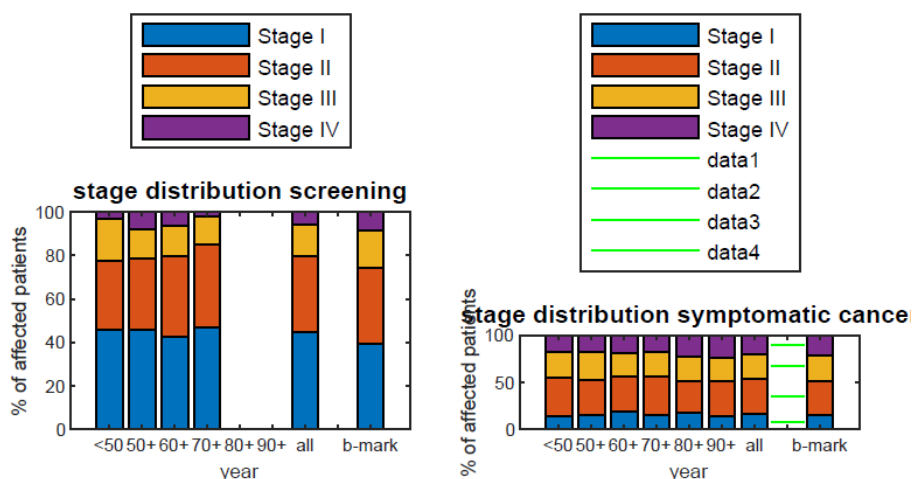
Obrázek 5-6 ukazuje procentuální distribuci časných a pokročilých adenomů u komparátoru a intervence. U komparátoru je vidět, že u časných adenomů neodpovídají referenčním hodnotám adenomy o velikosti 7 mm a 9 mm. U intervence neodpovídají časným adenomům jen adenomy o velikosti 9 mm. Bohužel ani u komparátoru, tak ani u intervence model nedokázal správně nasimulovat pokročilé adenomy (P5 a P6). Je to možná zapříčiněno kalibrací, při které vyšla jen distribuce pokročilého adenomu P5 k referenční hodnotě.

Výsledky distribuce 4 klinických stadií rakoviny byly rozděleny do 4 následujících grafů: distribuce během screeningu, symptomatická rakovina, během surveillance a podle lokace. Zelená čára indikuje shodu s přednastavenými referenčními hodnotami. První tři grafy jsou rozděleny na ose X podle věku. Graf distribuce klinických stadií rakoviny podle lokace je na ose X rozdělen na oblast rekta, pravou část tlustého střeva, zbytek tlustého střeva a hodnotu celkem. Níže jsou uvedeny grafy bez screeningu a se screeninem.



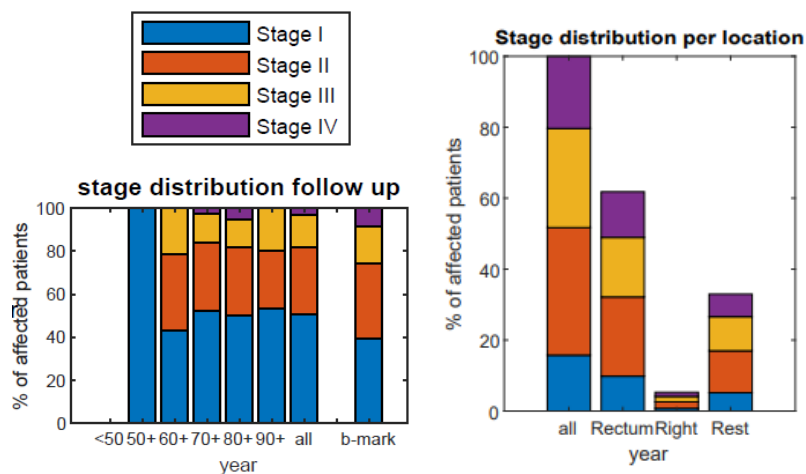
Obrázek 5-7 Distribuce klinických stádií bez screeningové strategie během screeningu a při symptomatické rakovině

Zdroj: vlastní zpracování



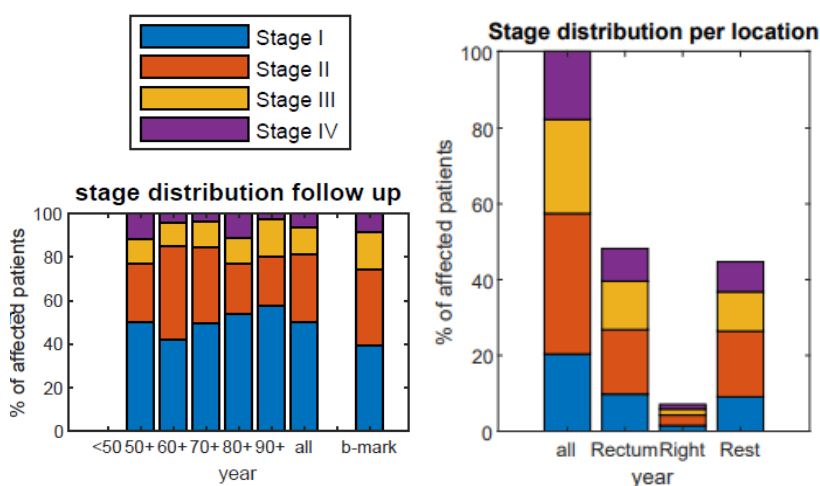
Obrázek 5-8 Distribuce klinických stádií se screeningem během screeningu a při symptomatické rakovině

Zdroj: vlastní zpracování



Obrázek 5-9 Distribuce klinických stádií bez screeningové strategie během surveillance a podle lokace

Zdroj: vlastní zpracování



Obrázek 5-10 Distribuce klinických stádií se screeningem během surveillance a podle lokace

Zdroj: vlastní zpracování

Obrázek 5-7 a Obrázek 5-8 ukazují distribuci klinických stádií kolorektálního karcinomu u komparátoru a intervence podle screeningu a u symptomatické rakoviny. Distribuce u symptomatické rakoviny vyšla u obou podle referenčního rozmezí, které bylo převzato. Screening na tuto oblast nemá žádný větší vliv. Distribuce během screeningu funguje jen u intervence. Je vidět, že při screeningu se vyskytuje nejvíce klinických stádií I. a II.. To poukazuje na fakt, jak je screening důležitý. Brzké zjištění přítomnosti kolorektálního karcinomu v prvních stádiích zvyšuje možnost úplného

vyléčení, nebo prodloužení života. Protože je screening nastaven jen do věku 75 let, nezobrazují se sloupce pro věk 80+ a 90+ let, kvůli tomu se nezobrazuje zhodnocení shody či neshody s referenčními hodnotami.

Obrázek 5-9 a Obrázek 5-10 také ukazují distribuci klinických stadií kolorektálního karcinomu u komparátoru a intervence, ale zde při surveillance a podle lokace. U lokace je vidět, že se při intervenci zvýšilo množství klinických stadií ve zbytku tlustého střeva, nejvíce se jednalo o klinické stadium II., a oproti tomu se snížilo množství v konečniku. Při surveillance se při screeningu objeví i ostatní klinická stadia u věkové skupiny 50-59 let a naleznou se více klinických stadií 4 ve všech věkových skupinách. Protože chybí hodnoty pro věkovou skupinu mladší 50 let, nezobrazuje se shoda či neshoda s referenčními hodnotami.

V Tabulka 5-9 je zobrazena procentuální distribuce klinických stavů za celou populaci. Údaje pro ČR jsou průměrné hodnoty z roku 2017 pro celou populaci. Bohužel v českých údajích jsou ještě procenta pro neznámé stadium.

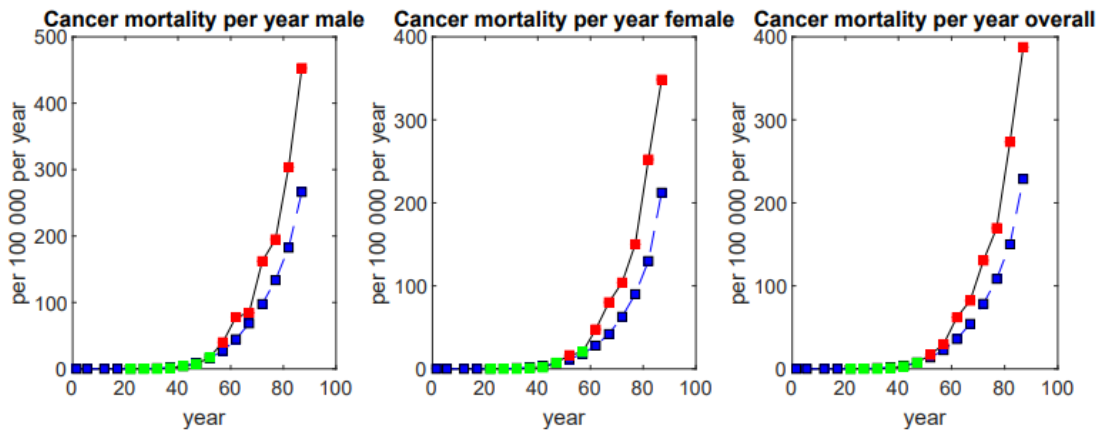
Tabulka 5-9 Porovnání distribuce klinických stadií

Stadium	ČR [%]	Komparátor [%]	Intervence [%]
I.	21,26	15,13	15,93
II.	21,1	36,05	37,66
III.	24,94	28,17	26,70
IV.	20,84	20,65	19,71
neznámé	11,86	-	-

Zdroj: SVOD [58], vlastní zpracování

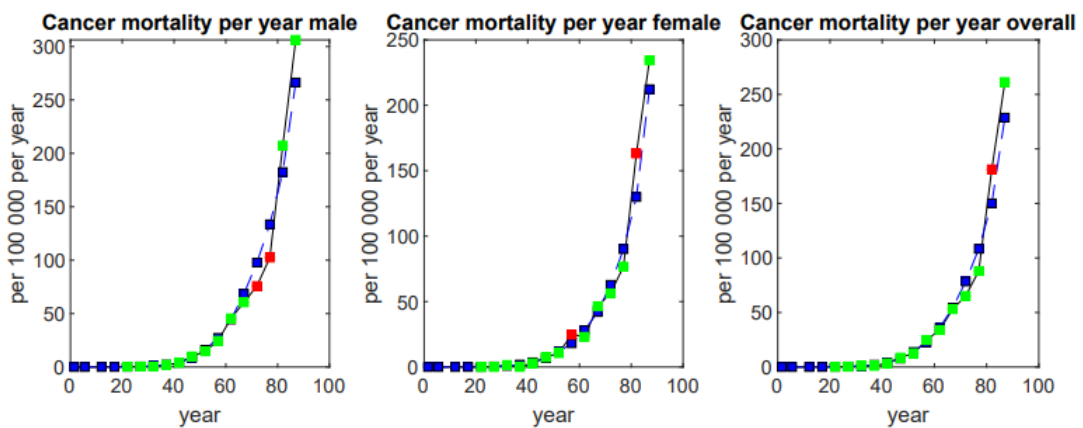
Při porovnání získaných údajů procentuální distribuce klinických stadií jsou vidět odlišnosti s reálnými českými hodnotami, nejvíce se odlišuje distribuce stadia II. Na druhou stranu je u intervence vidět nárůst distribuce u stadií I. a II. a pokles distribuce u stadií III. a IV. Z toho je možno usoudit, že díky intervenci by se zachytilo větší množství prvotních stadií rakoviny, což by zvyšovalo míru úplného vyléčení, nebo prodloužení života.

V neposlední řadě byly získány grafy mortality kolorektálního karcinomu na 100 000 obyvatel pro muže, ženy a celou populaci. Jak již bylo zmíněno nahoře, referenční hodnoty jsou označené modrou barvou. Výsledek modelové kalkulace je označen černou čarou, kdy zelené body ukazují odchylku do tolerance 20 % a červené body odchylku nad nastavených 20 %. Pro věk pod 20 let se u incidence neindikuje žádná tolerance.



Obrázek 5-11 Mortalita kolorektálního karcinomu na 100 000 obyvatel bez screeningu pro muže, ženy a celou populaci

Zdroj: vlastní zpracování



Obrázek 5-12 Mortalita kolorektálního karcinomu na 100 000 obyvatel se screeningem pro muže, ženy a celou populaci

Zdroj: vlastní zpracování

Obrázek 5-11 hovoří o mortalitě na 100 000 obyvatel bez screeningu a je vidět, že hodnoty jsou mnohem větší, než jsou referenční hodnoty, které byly v modelu nastavené. Bude to spojené s tím, že již incidence na 100 000 obyvatel na Obrázek 5-4 byla vyšší. Je vidět, že referenční hodnota mortality pro věkovou skupinu 85+ je 266,34 (muž), 212,28 (žena) a 228,69 (celá populace) na 100 000 obyvatel, ale model tuto hodnotu u komparátoru nasimuloval skoro na 452,87 (muž), 348,44 (žena) a 387,60 (celá populace) na 100 000 obyvatel.

Obrázek 5-12 ukazuje mortalitu na 100 000 obyvatel se screeningem. Kromě pár odchylek vychází hodnoty v referenčním rozmezí a zobrazují se zeleně. I zde jsou hodnoty pro věkovou skupinu 85+ trochu vyšší, než je referenční hodnota, ale stále ve všech případech spadá do 20 % intervalu.

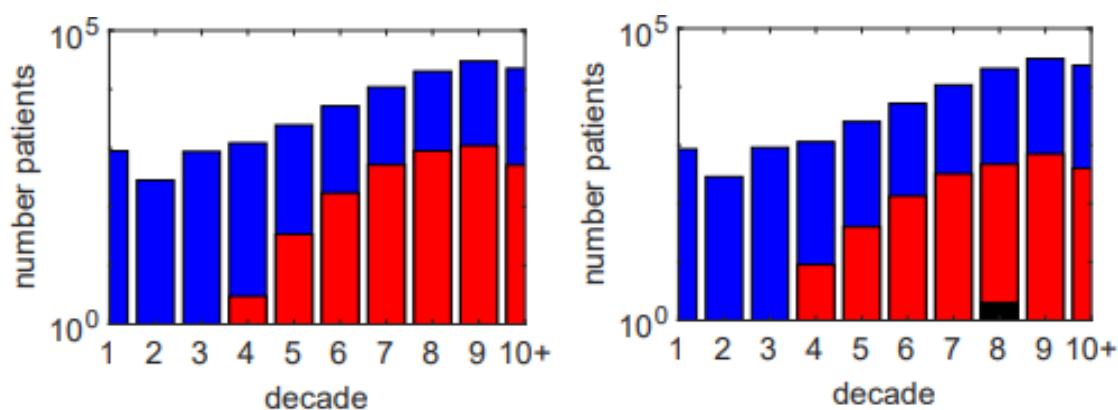
Tabulka 5-10 Mortalita na 100 000 obyvatel (české údaje z roku 2017)

Věk	ČR			Komparátor			Intervence		
	Celkově	Muž	Žena	Celkově	Muž	Žena	Celkově	Muž	Žena
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0,19	0	0,38	0	0	0	0,20	0,41	0,00
25	0,15	0,29	0	0	0	0	0,20	0,41	0,00
30	0,96	1,07	0,85	0	0	0	1,03	0,41	1,63
35	1,68	1,63	1,73	1,03	1,26	0,82	1,03	2,09	0
40	2,60	3,16	2,00	2,92	4,24	1,65	3,34	3,81	2,88
45	6,19	6,71	5,65	7,42	7,35	7,49	8,70	9,94	7,50
50	13,77	18,08	9,33	16,93	17,37	16,50	12,60	14,71	10,59
55	27,71	35,36	20,12	29,87	39,99	20,42	24,71	24,63	24,78
60	47,94	65,99	31,19	62,07	78,01	47,55	33,85	45,57	23,12
65	78,08	118,84	43,01	82,21	84,47	80,23	53,01	60,54	46,34
70	122,69	184,71	74,70	130,53	162,20	103,97	65,25	75,82	56,35
75	173,55	271,04	106,99	169,76	195,01	150,16	88,00	102,44	76,75
80	244,40	382,83	165,40	273,31	303,70	252,25	181,28	207,38	163,13
85+	324,39	456,93	268,39	387,60	452,87	348,44	261,36	306,23	234,23

Zdroj: SVOD [58], vlastní zpracování

Při porovnání mortality na 100 000 obyvatel z roku 2017 a hodnot z komparátoru, které jsou přes určité odchylky nejbližší českým hodnotám, je vidět, jak má intervence vliv na snížení mortality.

Jako poslední byl získán graf příčin úmrtí závislý na věku. Modře jsou znázorněna přirozená úmrtí pacientů, červeně jsou úmrtí zapříčiněná kolorektálním karcinomem a černě jsou úmrtí z komplikací vzniklých při kolonoskopii. Vlevo je graf bez screeningu strategie, vpravo se screeningem.



Obrázek 5-13 Příčiny úmrtí (vlevo komparátor, vpravo intervence)

Zdroj: vlastní zpracování

Z Obrázek 5-13 je vidět, že úmrtí zapříčiněná kolorektálním karcinomem jsou u intervence menší prakticky ve všech věkových dekádách. Je ale patrný větší nárůst úmrtí kolorektálním karcinomem u 4. věkové dekády. Dále je i vidět, že v 8. věkové dekádě u intervence zemřeli 3 lidé z důvodu komplikací při kolonoskopii. To bylo zapříčiněno právě intervencí a větším množstvím provedených kolonoskopií oproti komparátoru, kde se provádí jen kolonoskopie při symptomech a surveillance.

Ze získaných souborů byly analyzovány celkové náklady a efekt ztracených let života z důvodu onemocnění kolorektálním karcinomem a z důvodu komplikací při kolonoskopii (v souboru nazvané Year Lost to CRC a Year Lost to Colo) pro komparátor i obě intervence.

Tabulka 5-11 Výpočet inkrementálních nákladů na jednotku efektu

Strategie	Celkové náklady [Kč]	Inkrementální náklady [Kč]	Efekt [roky]	Inkrementální efekt [roky]	ICER [Kč/efekt]
bez screeningu	3 270 180 000	-	37 099,75	-	-
screening	2 573 750 000	696 430 000	24 055,8	13 043,95	53 391

Zdroj: vlastní zpracování

Celkové náklady bez screeningu činí 3 270 180 000 Kč s efektem ztracených let života 37 099,75. Strategie aktuálního screeningového nastavení vychází levněji a s nižším počtem ztracených let života, což je v tomto případě žádanější. Screening vychází na 2 573 750 000 Kč s efektem 24 055,8 let. Při výpočtu ICER podle rovnice (3) vyšla hodnota inkrementálních nákladů na snížení ztracených let života na 53 391 Kč². Na základě získaných výsledků je patrné, že screening vychází v dominantním postavení,

² Avšak, protože v našem případě nižší hodnota efektu značí lepší efekt, vyjadřuje v tomto případě kladná hodnota dominanci screeningové strategie.

kde se nachází strategie, které jsou podporovány pro jejich přijetí. Proto není potřeba ICER více analyzovat. Závěrem analýzy nákladové efektivity je, že intervence v podobě screeningu kolorektálního karcinomu je nákladově efektivní.

5.2.1 Analýza scénářů

Při analýze scénářů bylo vytvořeno 5 alternativních scénářů zaměřených na změny jednotlivých parametrů u nastavení screeningu.

První scénář je bývalé nastavení screeningového programu před aktuálními změnami z 1. července 2020. Ve scénáři je nastavená kolonoskopie od 55 let. Druhý scénář má začátek screeningu od 45 let. Ve třetím scénáři zůstal začátek screeningu podle aktuálního nastavení, změnilo se nastavení ukončení screeningu ze 75 let na 85 let. V posledních dvou scénářích se ponechal věk a změnil se interval re-screeningu na 5 let a poté na 15 let. Scénáře byly v analýze nákladové efektivity hodnoceny proti aktuálnímu nastavení screeningového programu.

Tabulka 5-12 Analýza scénářů modelového příkladu

Strategie	Celkové náklady [Kč]	Inkrementální náklady [Kč]	Efekt [roky]	Inkrementální efekt [roky]	ICER [Kč/efekt]
bez screeningu	3 270 180 000	-	37 099,75	-	-
screening	2 573 750 000	696 430 000	24 055,8	13 043,95	53 391
scénář 1	2 633 440 000	-59 690 000	25 416,55	-1 360,75	43 866
scénář 2	2 697 200 000	-123 450 000	23 904	151,8	-813 241
scénář 3	2 673 450 000	-99 700 000	24 176,5	-120,7	826 015
scénář 4	2 721 820 000	-148 070 000	23 607,5	448,3	-330 292
scénář 5	2 624 690 000	-50 940 000	25 093,8	-1 038	49 075

Zdroj: vlastní zpracování

Scénář 1 je bývalé nastavení screeningového nastavení s hrazenou kolonoskopií ze zdravotního pojištění od 55 let. Scénář je nákladnější a s horší účinností než aktuálně nastavený screeningový program. Tento scénář by stál 2 633 440 000 Kč s efektem 25 416,55 let.

Scénář 2 má změnu v počátku screeningu ve 45 letech. Díky nastavení se stihnou provést 3 kolonoskopie do ukončení screeningu, proto je scénář o něco nákladnější. Celý scénář vyjde na 2 697 200 000 Kč s efektem 23 904 let.

Scénář 3 má oproti scénáři 2 změnu v ukončení screeningu v 85 letech. Zde se stihnou provést 4 kolonoskopie. Také z tohoto důvodu zemřelo 15 lidí. I když je scénář 3 o trochu levnější než scénář 2, má scénář 3 horší efekt. Cena scénáře by vyšla na 2 673 450 000 Kč s efektem 24 176,5 let.

Scénář 4 má změnu v intervalu re-screeningu kolonoskopie sniženou z 10 na 5 let. Provedlo se 5 kolonoskopií a zemřelo na ně 13 pacientů. Tento scénář je ze všech nejnákladnější, ale má nejlepší efekt. Celý scénář vyjde na 2 721 820 000 Kč s efektem 23 607,5 let.

Poslední scénář má jako scénář 4 změnu v intervalu re-screeningu kolonoskopie, ale zde je zvýšen na 15 let. U tohoto scénáře se stihnou provést 2 kolonoskopie. Cena vyjde na 2 624 690 000 Kč s efektem 25 093,8 let.

6 Diskuse

Hlavním cílem praktické části diplomové práce bylo vytvořit mikro-simulační model na zhodnocení screeningové intervence kolorektálního karcinomu. Využil se model zvaný CMOST, který je volně dostupný, implementovaný do programu MATLAB a je možné ho následně automaticky kalibrovat na převzatá vstupující data o české populaci, i když určité údaje byly ponechány z originálního nastavení. V nastavení modelu šlo o co nejbližší přiblížení se reálnému českému screeningovému systému. Během procesu kalibrace modelu docházelo ke kolapsu. Tyto kolapsy celou práci ztěžovaly. Při pozorování chování modelu a vytrasování chyb v příslušných skriptech se došlo k závěru, že model je nestabilní při změnách kalibračních hodnot na české prostředí, což může vést k větší chybovosti modelu ve finálních výsledcích.

Jedním z dílčích cílů bylo provést analýzu nákladové efektivity. Dále byla vytvořena analýza scénářů, která se zaměřila na úpravu screeningového nastavení z hlediska věkové skupiny, která byla vyšetřována, a periody screeningu pro vytvoření možných alternativních strategií a jejich následné vyhodnocení a porovnání s komparátorem a intervencí. V neposlední řadě bylo potřeba zhodnotit výhody, nevýhody a limitace použití mikro-simulačních metod.

6.1 Diskuse modelového příkladu a analýzy scénářů

V modelovém příkladu byly hodnoceny výsledky komparátoru a intervence a pokud to bylo možné, určité hodnoty byly hodnoceny proti českým hodnotám samostatně. Pokud se podíváme na grafy prevalence časných a pokročilých adenomů se screeningem (Obrázek 5-5) je na první pohled vidět, jaký vliv má screening na tyto údaje. I když jsou stále některé hodnoty v intervalu s českým benchmarkem, je vidět snížení prevalence, což je pozitivní informace.

Dalším příkladem pozitivního vlivu screeningu je možno vidět v tabulce mortality na 100 000 obyvatel (Tabulka 5-10). Z Obrázek 5-12 je vidět, že většina hodnot odpovídá benchmarkům, bohužel tyto benchmarky jsou z originálního nastavení a neodpovídají českému prostředí. Proto byla vytvořena tabulka shrnující výsledky, kde je na první pohled vidět, jak jsou hodnoty mortality z intervence nižší, oproti českým hodnotám převzatých ze stránky SVOD.cz. Aktuální preventivní program je nastaven se začátkem screeningu v 50 let a s koncem v 75 letech. Hodnota mortality kolorektálního karcinomu v ČR je v celkové populaci ve věkové skupině 50-54 let 13,77/100 000 obyvatel a ve věkové skupině 70-74 let 122,69/100 000 obyvatel. Hodnoty komparátoru ve stejných věkových skupinách jsou 16,93/100 000 obyvatel a 130,53/100 000 obyvatel. U intervence je vidět výrazné snížení na 12,60/100 000 obyvatel a 65,25/100 000 obyvatel

ve stejných skupinách. Snížení mortality onemocnění je pozitivní ukazatel efektivity screeningu.

Pro potřeby zhodnocení nákladové efektivity screeningu kolorektálního karcinomu byl vytvořen model komparátoru, tedy nastavení bez jakéhokoli screeningu a poté model s aktuálním screeningovým nastavením platným od 1. července 2020. Intervence byla nastavena tak, aby co nejvíce odpovídala originálnímu českému nastavení. Celkové náklady komparátoru³ vyšly na 3 270 180 000 Kč s efektem ztracených let života 37 099,75, zatímco intervence vyšla na 2 573 750 000 Kč s efektem 24 055,8 let. Z výsledků je patrné, že intervence je levnější o 696 430 000 Kč a ztratíme také méně let života. Je vidět, že nové úpravy preventivního programu šly správným směrem podle získaných výsledků diplomové práce, protože alternativní scénář 1 zastává staré nastavení programu a je patrné, že výsledky jsou horší oproti novému nastavení.

Z výsledků analýzy 5 alternativních scénářů v Tabulka 5-12 je vidět, že jakékoli screeningové nastavení je méně nákladnější a účinnější než komparátor. Při porovnání intervence s aktuálním screeningovým nastavením jsou podle ICER lepší scénáře 2 a 4. Nejlepším scénářem je scénář 4 s hodnotou ICER -330 292 Kč. I když je nákladnější než intervence, má lepší efekt.

Pro správné zhodnocení screeningového programu je potřeba hodnotit jeho sílu v čase, např. v pokrytí cílové populace a účast této skupiny v preventivním programu, dále i pozorovat počet provedených vyšetření a nálezů adenomů a karcinomů během screeningu.

6.2 Porovnání modelového příkladu se studii

V České republice byla provedena studie zaměřená na nákladovou efektivitu screeningu kolorektálního karcinomu využívající Markovovy modely. Studie z roku 2011 pana Májka O. a spol. [106] ve svých výsledcích nezahrnuje podrobnější výpočet nákladové efektivity. Jako první analýza zaměřená na tuto problematiku v ČR poskytuje obraz nezpochybnitelného vlivu screeningu preventivního programu kolorektálního programu na epidemiologii tohoto onemocnění [106].

Studie Prakash M. K. a spol. [77], která využila ve své práci stejný mikro-simulační model CMOST, kalkulovala optimální věk pro screening za pomoci kolonoskopie. Při využití CMOST13 s dwell time⁴ 13 let, jako který byl využit v diplomové práci, vyšel nákladově nejefektivnější screening se začátkem screeningového programu v 59 letech. Takové nastavení v alternativních scénářích diplomové práce nebylo provedeno, ale již scénář 1 s kolonoskopií od 55 let je oproti aktuálnímu nastavení screeningu horší [77].

³Při simulaci populace 100 000 lidí.

⁴Dwell time je doba přeměny adenomu na preklinické stadium a rakovinu.

Mikro-simulační studie Buskermolen M. a spol [80] využívající MISCAN-COLON byla zaměřená na screening věkové skupiny 50-79 let. Studie variovala procentuální riziko vzniku kolorektálního karcinomu bez screeningu od 1-7 %. Všechny scénáře snižují mortalitu zapříčiněnou kolorektálním karcinomem. I když modelový příklad nemění tyto parametry, je i u něho vidět, že snižuje mortalitu kolorektálního karcinomu na 100 000 obyvatel [80].

American Cancer Society prováděla v roce 2018 dvě studie ohledně optimalizace screeningu kolorektálního karcinomu. První z nich, studie Meester R. G. S. a spol [84] se zabývala optimalizací screeningu kolorektálního karcinomu podle rasy a pohlaví za pomoci mikro-simulačního modelu MISCAN-COLON a SimCRC. Druhá studie Peterse E. F. S. a spol. [83] sledovala dopad zvyšující se incidence kolorektálního karcinomu u mladších osob a zabývala se optimalizací preventivního programu podle věku a intervalem re-screeningu za využití mikro-simulačního modelu MISCAN-COLON. Pro porovnání s modelovým příkladem je vhodnější druhá zmiňovaná studie. Závěrem je doporučeno provádět screening od 45 let do věku 75 let s re-screeningem po 10 letech. Přesně takto je nastaven alternativní scénář 2, který by byl efektivnější v porovnání s aktuálním screeningovým nastavením [83].

I když jsou možné různé parametry pro nastavení, z čehož plyne značná variabilita získaných výsledků modelů, tak přesto ve všech studiích vyšel jakýkoli screening kolorektálního karcinomu oproti žádnému screeningu nákladově efektivní. Takový výsledek vychází z našeho modelového příkladu a alternativních scénářů. Nastavení screeningového programu v ČR je podle zjištěných informací dobře postavený. Většina zemí má ve svých doporučených postupech jen jednostupňový systém a někdy má v nabídce screeningu jen jednu intervenci, kde se v drtivé většině jedná o kolonoskopii prováděnou jednou za 10 let. Například World Gastroenterology Organisation ve svém doporučení z roku 2007 doporučuje začátek screeningu v 50 letech a provádět kolonoskopii jednou za 10 let. Oproti tomu japonské národní doporučení hovoří o počátku screeningu již ve 40 letech s využitím imunochemického testu na okultní krvácení prováděného jednou ročně. Je patrné, že nelze využívat obecný systém screeningu [107].

6.3 Výhody, limitace a nedostatky mikro-simulačních modelů

Výhodou mikro-simulačního modelu je jeho vypovídající schopnost. Díky informacím a jedinečným atributům, jako jsou předdefinované stavy na základě pravděpodobnosti, ale i to, že si technika pamatuje předchozí stavy, které v průběhu času ovlivňují populaci. Kombinace těchto informací nám poskytuje dostatek podpory při rozhodování.

Za výhodu, nevýhodu, ale i limitaci lze považovat potřebu velkého množství kvalitních dat pro kalibraci, ale i pro nastavení modelu. Ne pro všechny parametry byly dohledatelné kvalitní údaje pro ČR. I v prezentované studii Prakash M. K. a spol. [77]

využívající CMOST je jednou z limitací právě to, že určité údaje jsou i v současnosti neznámé. Například hovoří o neznámých informacích ohledně přeměny adenomů na preklinická stádia, dwell time adenomů. Další limitací je například nepřítomnost vzniku benigních neadematózních polypů, nebo fakt, že incidence kolorektálního karcinomu každým rokem klesá. Bohužel ale není jasné, jestli je to díky preventivnímu programu, nebo z důvodu změny stravování a dalších vlivů. Výhodou je velké množství informací, které vstupují do modelu, a tím nám poskytují, co nejpřesnější informace pro naše rozhodování, což ale může být bráno i jako nevýhoda, a tedy limitace právě kvůli neznámým či neexistujícím parametrům v určité oblasti. Například v modelu se adenomy rozdělují na časné (velikost 3 mm, 5 mm, 7 mm a 9 mm) a pokročilé (velikost nad 1 cm a 2 cm). Bohužel v ČR nebyly dohledatelné údaje, které by odpovídaly takovému rozdělení a tím pádem se referenční hodnoty distribuce v modelu ponechaly přednastavené. Jednou z limitací využitého mikro-simulačního modelu CMOST je nepřítomnost diskontování nákladů a získaných efektů času v modelu [77].

Hlavní limitací mikro-simulačních modelů je časová náročnost hlavně při kalibraci, v tomto případě dvěma algoritmy. U STEP 1 se hodnoty prevalence časných adenomů kalibrovaly do maximální hodnoty ve 40. iteraci. STEP 2 provedl okolo 90 iterací pro kalibraci prevalence pokročilých adenomů. Problémem byl STEP 3, kde se kalibrovala incidence kolorektálního karcinomu na 100 000 obyvatel. Podle nastavení se mělo provést přes 60 iterací (obvykle se jednalo o 110 iterací pro maximální optimalizaci), ale z důvodu nestability modelu v této fázi byly hodnoty počtu iterací sníženy a proběhlo okolo 30 iterací. Určité hodnoty byly převzaty z originálního nastavení. Tyto hodnoty nebyly dohledatelné, a proto se mohou lišit.

Při interpretaci modelu může docházet k nejistotě v rozložení klinických stadií rakoviny, protože účast cílových osob na screeningovém programu kolorektálního karcinomu je poměrně nízká. Jedná se o hodnotu 30-35 %. Je potřeba, aby se účast ve screeningových programech zvýšila. Vytvářejí se např. propagační kampaně a adresné zvaní pro navýšení účasti. Z tohoto důvodu byl v lednu 2020 spuštěn unikátní pilotní projekt ve spolupráci Národního screeningového centra Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR spolu s Ministerstvem zdravotnictví ČR a Všeobecnou zdravotní pojišťovnou ČR, kdy Česká pošta rozeslala vybraným 10 000 dlouhodobě nezúčastňujícím pojištěncům pilotní balíčky se samoodběrnou sadou na vyšetření rakoviny tlustého střeva a konečníku [108; 109].

Jelikož v ČR prozatím neexistuje mikro-simulační model, který by zhodnocoval nákladovou efektivitu screeningu kolorektálního karcinomu, mohly by výsledky diplomové práce sloužit jako předloha pro vypracování rozsáhlejší analýzy, kde by byly přesnější hodnoty nákladů ohledně diagnostiky, komplikací a léčby i s provedením většího množství alternativních scénářů.

7 Závěr

Diplomová práce se věnuje tématu zhodnocení nákladové efektivity screeningového programu kolorektálního karcinomu v České republice pomocí metody mikro-simulačních modelů. Mikro-simulační modely si i přes svou náročnost na vstupní data získala velkou popularitu, protože se díky nim dá odpovídat na otázky, na které pomocí observačních studií nelze uspokojivě odpovědět.

V práci byla analyzována současná situace používání mikro-simulačních metod v HTA, jak ve světě, tak i v ČR. Dále se práce zaměřila na specifickou část spojenou s kolorektálním karcinomem – anatomie, epidemiologie, screening a specifické mikro-simulační modely vytvořené na zhodnocení screeningového programu kolorektálního karcinomu. Ze získaných informací se pro práci vybral volně dostupný model CMOST, který má otevřený zdrojový kód.

Model byl situován do prostředí České republiky, perspektiva pro analýzu nákladové efektivity byla z pohledu plátce zdravotní péče. Výsledkem práce je, že aktuální screeningové nastavení je ekonomicky výhodnější, zároveň přináší lepší efekt. Ze získaných alternativních scénářů je možno usoudit, že jakýkoli screening je ekonomicky výhodnější než situace bez screeningového programu.

Seznam použité literatury

- [1] LOPER, Margaret, ed. *Modeling and Simulation in the Systems Engineering Life Cycle* [online]. London: Springer London, 2015 [cit. 2019-04-22]. Simulation Foundations, Methods and Applications. DOI: 10.1007/978-1-4471-5634-5. ISBN 978-1-4471-5633-8.
- [2] KŘIVÝ, Ivan a Evžen KINDLER. *Simulace a modelování*. Vyd. 1. Ostrava: Ostravská univerzita, 2001. ISBN 8070428090.
- [3] GOODMAN, Clifford. *HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment*. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US), 2014.
- [4] MARIA, Anu. Introduction to Modeling and Simulation. *Proceedings of the 1997 Winter Simulation Conference*. Atlanta, 1997, s. 7-13. ISBN 0-7803-4279-8.
- [5] CARO, J., Andrew BRIGGS, Uwe SIEBERT a Karen KUNTZ. Modeling Good Research Practices—Overview. *Medical Decision Making* [online]. 2012, **32**(5), 667-677 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1177/0272989X12454577. ISSN 0272-989X. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X12454577>
- [6] PHILIPS, Z., Laura BOJKE, Mark SCULPHER, Karl CLAXTON a Su GOLDBER. Good Practice Guidelines for Decision-Analytic Modelling in Health Technology Assessment. *PharmacoEconomics* [online]. 2006, **24**(4), 355-371 [cit. 2019-11-17]. DOI: 10.2165/00019053-200624040-00006. ISSN 1170-7690. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.2165/00019053-200624040-00006>
- [7] ROBERTS, Mark, Louise RUSSELL, A. PALTIEL, Michael CHAMBERS, Phil MCEWAN a Murray KRAHN. Conceptualizing a Model. *Medical Decision Making* [online]. 2012, **32**(5), 678-689 [cit. 2019-11-17]. DOI: 10.1177/0272989X12454941. ISSN 0272-989X. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X12454941>
- [8] EUNETHTA. *Methods for health economic evaluations: - A guideline based on current practices in Europe* [online]. 1. Švédsko: EUnetHTA, 2015, 100 s. [cit. 17.11.2019]. Dostupné z: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf
- [9] INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. *Technischer Anhang Modellierung*. 1. Německo: IQWiG, 2008. Dostupné také z: https://www.iqwig.de/download/TA_KNB_Modellierung_v_1_0.pdf
- [10] WEINSTEIN, Milton, Bernie O'BRIEN, John HORNBERGER, Joseph JACKSON, Magnus JOHANNESSON, Chris MCCABE a Bryan LUCE. Principles of Good Practice

- for Decision Analytic Modeling in Health-Care Evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value in Health* [online]. 2003, **6**(1), 9-17 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1046/j.1524-4733.2003.00234.x. ISSN 10983015. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510601283>
- [11] KOLOVOS, Spyros, Judith BOSMANS, Heleen RIPER, Karine CHEVREUL, Veerle COUPÉ a Maurits VAN TULDER. Model-Based Economic Evaluation of Treatments for Depression: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics - Open* [online]. 2017, **1**(3), 149-165 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1007/s41669-017-0014-7. ISSN 2509-4262. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s41669-017-0014-7>
- [12] SIEBERT, Uwe, Oguzhan ALAGOZ, Ahmed BAYOUMI, Beate JAHN, Douglas OWENS, David COHEN a Karen KUNTZ. State-Transition Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. *Value in Health* [online]. 2012, **15**(6), 812-820 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1016/j.jval.2012.06.014. ISSN 10983015. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301512016543>
- [13] HILIGSMANN, Mickaël, Olivier ETHGEN, Olivier BRUYÈRE, Florent RICHY, Henry-Jean GATHON a Jean-Yves REGINSTER. Development and Validation of a Markov Microsimulation Model for the Economic Evaluation of Treatments in Osteoporosis. *Value in Health* [online]. 2009, **12**(5), 687-696 [cit. 2019-04-28]. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2008.00497.x. ISSN 10983015. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510607309>
- [14] KARNON, Jonathan, James STAHL, Alan BRENNAN, J. CARO, Javier MAR a Jörgen MÖLLER. Modeling using Discrete Event Simulation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4. *Value in Health* [online]. 2012, **15**(6), 821-827 [cit. 2019-04-21]. DOI: 10.1016/j.jval.2012.04.013. ISSN 10983015. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301512016580>
- [15] ZHANG, Xiange. Application of discrete event simulation in health care: a systematic review. *BMC Health Services Research* [online]. 2018, **18**(1) [cit. 2019-04-21]. DOI: 10.1186/s12913-018-3456-4. ISSN 1472-6963. Dostupné z: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-018-3456-4>
- [16] PITMAN, Richard, David FISMAN, Gregory ZARIC, Maarten POSTMA, Mirjam KRETZSCHMAR, John EDMUNDS a Marc BRISSON. Dynamic Transmission Modeling. *Medical Decision Making* [online]. 2012, **32**(5), 712-721 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1177/0272989X12454578. ISSN 0272-989X. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X12454578>
- [17] RUTTER, Carolyn, Alan ZASLAVSKY a Eric FEUER. Dynamic Microsimulation Models for Health Outcomes. *Medical Decision Making* [online]. 2011, **31**(1), 10-18 [cit. 2019-04-

- 22]. DOI: 10.1177/0272989X10369005. ISSN 0272-989X. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X10369005>
- [18] SCHOFIELD, D., M. ZEPPEL, O. TAN, S. LYMER, M. CUNICH a R. SHRESTHA. A Brief, global history of microsimulation models in health: past applications, lessons learned and future directions. *International Journal of Microsimulation* [online]. International Microsimulation Association, 2018, **11**(1), 97-142 [cit. 2019-04-22]. Dostupné z: <https://www.microsimulation.org/ijm/issues/volume-111-spring-2018/>
- [19] CITRO, Constance a Eric HANUSHEK. *Improving information for social policy decisions: the uses of microsimulation modeling*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1991. ISBN 978-0-309-04541-4.
- [20] BROWN, Jonathan, Andrew PALMER, Peter BISGAARD, Wiley CHAN, Kathryn PEDULA a Allen RUSSELL. The Mt. Hood challenge: cross-testing two diabetes simulation models. *Diabetes Research and Clinical Practice* [online]. 2000, **50**, 57-64 [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.1016/S0168-8227(00)00217-5. ISSN 01688227. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822700002175>
- [21] GROUP TMHM, . Computer Modeling of Diabetes and Its Complications: A report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care* [online]. 2007, **30**(6), 1638-1646 [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.2337/dc07-9919. ISSN 0149-5992. Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc07-9919>
- [22] KUNTZ, Karen, Joel TSEVAT, Lee GOLDMAN a Milton WEINSTEIN. Cost-effectiveness of Routine Coronary Angiography After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* [online]. 1996, **94**(5), 957-965 [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.1161/01.CIR.94.5.957. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.94.5.957>
- [23] SMOLEN, Harry, David COHEN, Gregory SAMSA, James TOOLE, Robert KLEIN, Nicolas FURIAK a Beverly LORELL. Development, Validation, and Application of a Microsimulation Model to Predict Stroke and Mortality in Medically Managed Asymptomatic Patients with Significant Carotid Artery Stenosis. *Value in Health* [online]. 2007, **10**(6), 489-497 [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00204.x. ISSN 10983015. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510648474>
- [24] VANNESS, David, Anna TOSTESON, Sherine GABRIEL a L. MELTON. The need for microsimulation to evaluate osteoporosis interventions. *Osteoporosis International* [online]. 2005, **16**(4), 353-358 [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.1007/s00198-004-1826-8. ISSN 0937-941X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-004-1826-8>
- [25] LIU, Hau, Kaleb MICHAUD, Smita NAYAK, David KARPF, Douglas OWENS a Alan GARBER. The Cost-effectiveness of Therapy With Teriparatide and Alendronate in

- Women With Severe Osteoporosis. *Archives of Internal Medicine* [online]. 2006, **166**(11) [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.1001/archinte.166.11.1209. ISSN 0003-9926. Dostupné z: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.166.11.1209>
- [26] SCHOUSBOE, John, Brent TAYLOR, Howard FINK et al. Cost-effectiveness of Bone Densitometry Followed by Treatment of Osteoporosis in Older Men. *JAMA* [online]. 2007, **298**(6) [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.1001/jama.298.6.629. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.298.6.629>
- [27] ÇAĞLAYAN, Çağlar, Hiromi TERAWAKI, Qiushi CHEN, Ashish RAI, Turgay AYER a Christopher FLOWERS. Microsimulation Modeling in Oncology. *JCO Clinical Cancer Informatics* [online]. 2018, (2), 1-11 [cit. 2019-11-22]. DOI: 10.1200/CCI.17.00029. ISSN 2473-4276. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/CCI.17.00029>
- [28] YETT, Donald, Leonard DRABEK, Michael INTRILIGATOR a Larry KIMBELL. A microsimulation model of the health care system: the role of the hospital sector. *Applied Mathematics and Computation* [online]. 1975, **1**(2), 105-130 [cit. 2019-11-22]. DOI: 10.1016/0096-3003(75)90008-9. ISSN 00963003. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0096300375900089>
- [29] HABBEMA, J.D.F., G.J. VAN OORTMARSSSEN, J.Th.N. LUBBE a P.J. VAN DER MAAS. The MISCAN simulation program for the evaluation of screening for disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* [online]. 1985, **20**(1), 79-93 [cit. 2019-11-22]. DOI: 10.1016/0169-2607(85)90048-3. ISSN 01692607. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0169260785900483>
- [30] LOEVE, F., R. BOER, G.J. VAN OORTMARSSSEN, M. VAN BALLEGOOIJEN a J.D.F. HABBEMA. The MISCAN-COLON Simulation Model for the Evaluation of Colorectal Cancer Screening. *Computers and Biomedical Research* [online]. 1999, **32**(1), 13-33 [cit. 2019-04-28]. DOI: 10.1006/cbmr.1998.1498. ISSN 00104809. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010480998914987>
- [31] RUSSELL, Louise, Karen KUNTZ, Iris LANSDORP-VOGELAAR et al. A Systematic Comparison of Microsimulation Models of Colorectal Cancer. *Medical Decision Making* [online]. 2011, **31**(4), 530-539 [cit. 2019-04-28]. DOI: 10.1177/0272989X11408730. ISSN 0272-989X. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X11408730>
- [32] TAPPENDEN, Paul, Jim CHILCOTT, Alan BRENNAN, Hazel SQUIRES, Rob GLYNNE-JONES a Janine TAPPENDEN. Using Whole Disease Modeling to Inform Resource Allocation Decisions: Economic Evaluation of a Clinical Guideline for Colorectal Cancer Using a Single Model. *Value in Health* [online]. 2013, **16**(4), 542-553 [cit. 2019-04-28]. DOI: 10.1016/j.jval.2013.02.012. ISSN 10983015. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301513000673>

- [33] THURECHT, Linc, Laurie BROWN a Mandy YAP. Economic Modelling of the Prevention of Type 2 Diabetes in Australia – The Diabetes Model. *International Journal of Microsimulation* [online]. 2011, **4**(3), 71-80 [cit. 2019-11-22]. Dostupné z: [https://microsimulation.org/IJM/V4_3/Thurecht%20Paper%20v5a%20\(post-edits\).pdf](https://microsimulation.org/IJM/V4_3/Thurecht%20Paper%20v5a%20(post-edits).pdf)
- [34] TAN, Emma, Ruud BOESSEN, David FISHWICK, Rinke KLEIN ENTINK, Tim MEIJSTER, Anjoeka PRONK, Birgit VAN DUUREN-STUURMAN a Nick WARREN. A microsimulation model for the development and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* [online]. 2015, **109**(12), 1521-1531 [cit. 2019-03-22]. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.011. ISSN 09546111. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611115300585>
- [35] HIRAGI, Shusuke, Hiroshi TAMURA, Rei GOTO a Tomohiro KURODA. The effect of model selection on cost-effectiveness research: a comparison of kidney function-based microsimulation and disease grade-based microsimulation in chronic kidney disease modeling. *BMC Medical Informatics and Decision Making* [online]. 2018, **18**(1) [cit. 2019-03-22]. DOI: 10.1186/s12911-018-0678-7. ISSN 1472-6947. Dostupné z: <https://bmcmedinformdecismak.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12911-018-0678-7>
- [36] EDWARDS, Kimberley a Graham CLARKE. The design and validation of a spatial microsimulation model of obesogenic environments for children in Leeds, UK: SimObesity. *Social Science & Medicine* [online]. 2009, **69**(7), 1127-1134 [cit. 2019-11-22]. DOI: 10.1016/j.socscimed.2009.07.037. ISSN 02779536. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0277953609004687>
- [37] HENNESSY, Deirdre, Rochelle GARNER, William FLANAGAN, Ron WALL a Claude NADEAU. Development of a population-based microsimulation model of body mass index. *Health Reports* [online]. 2017, **28**(6), 20-30 [cit. 2019-04-28]. ISSN 1209-1367. Dostupné z: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2017006/article/14829-eng.pdf>
- [38] VREMAN, Rick, Alex GOODELL, Luis RODRIGUEZ, Travis PORCO, Robert LUSTIG a James KAHN. Health and economic benefits of reducing sugar intake in the USA, including effects via non-alcoholic fatty liver disease: a microsimulation model. *BMJ Open* [online]. 2017, **7**(8) [cit. 2019-03-22]. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013543. ISSN 2044-6055. Dostupné z: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2016-013543>
- [39] PICHON-RIVIERE, Andres, Federico AUGUSTOVSKI, Ariel BARDACH a Lisandro COLANTONIO. Development and Validation of a Microsimulation Economic Model to Evaluate the Disease Burden Associated with Smoking and the Cost-Effectiveness of Tobacco Control Interventions in Latin America. *Value in Health* [online]. 2011, **14**(5), 51-59 [cit. 2019-03-22]. DOI: 10.1016/j.jval.2011.05.010. ISSN 10983015. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301511014264>

- [40] TICHOPAD, A. a P. KUTSCHERAUER. Cost-Effectiveness Analysis of Annual Dose of Zoledronic Acid Versus Orally Administrated Bisphosphonates in Prevention of Osteoporotic Fractures in Czech Post-menopausal Woman. *Value in Health* [online]. 2005, **18** [cit. 2019-05-18]. Dostupné z: <https://core.ac.uk/download/pdf/82529665.pdf>
- [41] SKOUPA, Jana, Viktor KASAK, Jiri KLIMES a Tomas VALENA. Indacaterol/Glycopyrronium versus Salmeterol/Fluticasone in Patients with COPD—A Cost-Effectiveness Analysis in the Czech Republic. *Value in Health Regional Issues* [online]. 2018, **16**, 112-118 [cit. 2019-05-18]. DOI: 10.1016/j.vhri.2018.09.002. ISSN 22121099. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212109918302310>
- [42] DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-3240-4.
- [43] *Kolorektální karcinom: rakovina tlustého střeva - léčba, kolonoskopie, poradna* [online]. Praha: Meditorial, 2014 [cit. 2019-11-03]. Dostupné z: <http://www.kolorektalni-karcinom.cz/home>
- [44] BRABCOVÁ, I., M. KYSELOVÁ a A. MACHOVÁ. Prevence kolorektálního karcinomu. *Onkologie* [online]. 2009, **3**(5), 316-318 [cit. 2019-11-17]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/05/11.pdf>
- [45] DIVIŠ, Petr, Kristýna DIVIŠOVÁ, Jana KATOLICKÁ a Simona ROTNÁGLOVÁ. Kolorektální karcinom – současný pohled na diagnostiku a léčbu. *Medicina pro praxi* [online]. 2016, **13**(1), 34-38 [cit. 2018-02-07]. ISSN 1803-5310. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2016/01/07.pdf>
- [46] FEINBERG, Andrew, Rolf OHLSSON a Steven HENIKOFF. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nature Reviews Genetics* [online]. 2006, **7**(1), 21-33 [cit. 2019-11-03]. DOI: 10.1038/nrg1748. ISSN 1471-0056. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nrg1748>
- [47] URBAN, Ondřej. Diagnostika kolorektálního karcinomu. *Onkologie* [online]. Solen, 2008, **2**(1), 9-11 [cit. 2019-11-03]. ISSN 1803-5345. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/savepdfs/xon/2008/01/02.pdf>
- [48] Jaké jsou příznaky onemocnění?. *Kolorektum.cz: Screening kolorektálního karcinomu* [online]. Brno: Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, 2019 [cit. 2019-11-22]. Dostupné z: <https://www.kolorektum.cz/index.php?pg=pro-verejnost--kolorektalni-karcinom--priznaky-onemocneni>
- [49] *MKM-10* [online]. Praha: ÚZIS, 2018 [cit. 2019-11-03]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/cz/mkn/index.html>

- [50] PENKA, I. a Z. KALA. Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu. *Onkologie* [online]. Praha: Solen, 2008, **2**(1), 12-16 [cit. 2019-11-03]. ISSN 1803-5345. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/xon/2008/01/03.pdf>
- [51] BRIERLEY, James, M. GOSPODAROWICZ, Christian WITTEKIND et al. *TNM: klasifikace zhoubných novotvarů*. Česká verze 2018. Přeložil Kristýna SALAČOVÁ, přeložil Miroslav ZVOLSKÝ. Praha: [Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky], 2018. ISBN 978-80-7472-173-1.
- [52] ČADY, Ondřej. *Vliv screeningových programů karcinomu kolorekta na smrtnost a incidenci tohoto onemocnění v České republice modelovaný pomocí APC přístupu* [online]. Praha, 2012 [cit. 2019-11-03]. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/detail/122178>. Diplomová práce. Univerzita Karlova: Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce RNDr. Klára Hulíková Tesárková, Ph.D.
- [53] GERYK, E., P. DÍTĚ, P. KOŠKA, J. ODEHNAL, R. ŠTAMPACH, P. KUBÍČEK a J. HOLUB. Časoprostorová distribuce vývoje karcinomu kolorekta v ČR. *Onkologie* [online]. 2008, **2**(1), 29-32 [cit. 2019-11-17]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/xon/2008/01/06.pdf>
- [54] ČR už nemá nejvyšší výskyt nádorů tlustého střeva na světě. *Národní screeningové centrum* [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2019 [cit. 2019-11-22]. Dostupné z: <https://nsc.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=6>
- [55] GREGA, Tomáš, Ondřej MÁJEK, Ondřej NGO, Norbert KRÁL, Bohumil SEIFERT, Ladislav DUŠEK, Miroslav ZAVORAL a Štěpán SUCHÁNEK. Current principles of colorectal cancer screening – from opportunistic screening to a population-based screening program. *Gastroenterologie a hepatologie* [online]. 2016, **70**(5), 383-392 [cit. 2019-10-27]. DOI: 10.14735/amgh2016383. ISSN 18047874. Dostupné z: <http://www.csgh.info/en/article/current-principles-of-colorectal-cancer-screening-from-opportunistic-screening-to-a-population-based-screening-program-10734>
- [56] DUŠEK, Ladislav, Ondřej MÁJEK, Jan MUŽÍK et al. Epidemiology and population-based screening of colorectal cancer in the Czech Republic according to recent data. *Gastroenterologie a hepatologie* [online]. 2015, **69**(6), 509-517 [cit. 2019-11-22]. DOI: 10.14735/amgh2015509. ISSN 18047874. Dostupné z: <http://www.csgh.info/en/article/epidemiology-and-population-based-screening-of-colorectal-cancer-in-the-czech-republic-according-to-recent-data-10638>
- [57] GREGOR, J. Epidemiologie kolorektálního karcinomu v České republice. *Kolorektum.cz: Program kolorektálního screeningu v České republice* [online]. Brno: Masarykova univerzita, 2018 [cit. 2018-02-07]. Dostupné z:

<http://www.kolorektum.cz/index.php?pg=pro-odborniky--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu-v-cr>

- [58] DUŠEK, Ladislav, Jan MUŽÍK, Miroslav KUBÁSEK, Jana KOPTÍKOVÁ, Jan ŽALOUDEK a Rostislav VYZULA. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Brno: Masarykova univerzita, 2005 [cit. 2019-11-22]. ISSN 1802 – 8861. Dostupné z: <https://www.svod.cz/>
- [59] KOCNA, Petr. Kvantitativní analýza hemoglobinu ve stolici – význam pro screening kolorektálního karcinomu. *Onkologická Revue* [online]. Current Media, 2017, **4**(6), 6-10 [cit. 2018-02-02]. ISSN 2464-7195. Dostupné z: http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/texty/onkol_revue2017.pdf
- [60] Ministerstvo zdravotnictví snížilo věkovou hranici pro screening nádorů kolorekta: tiskové zprávy. *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. [cit. 2020-08-09]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/tiskove-centrum-mz/ministerstvo-zdravotnictvi-snizilo-vekovou-hranici-pro-screening-nadoru-kolorekta/>
- [61] KOCNA, Petr. Stanovisko ke stanovení hemoglobinu ve stolici kvantitativní analýzou. *Klinická biochemie a metabolismus* [online]. 2015, **23**(44), 78-81 [cit. 2018-02-02]. Dostupné z: <http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2015/2015-2/stanovisko-78.pdf>
- [62] KOCNA, Petr. Quantitative faecal haemoglobin test (FIT) in children with gastroenterological diagnosis. In: *1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy* [online]. Praha: Euromedlab Athens, 2017 [cit. 2018-01-25]. Dostupné z: http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/docum/fit_athens2017.pdf
- [63] DHALIWAL, Amaninder, Panagiotis VLACHOSTERGIOS, Katerina OIKONOMOU a Yitzchak MOSHENYAT. Fecal DNA testing for colorectal cancer screening: Molecular targets and perspectives. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* [online]. 2015, **7**(10) [cit. 2019-10-27]. DOI: 10.4251/wjgo.v7.i10.178. ISSN 1948-5204. Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v7/i10/178.htm>
- [64] FALT, Přemysl, Ondřej URBAN, Štěpán SUCHÁNEK et al. Czech Society of Gastroenterology guidelines for diagnostic and therapeutic colonoscopy. *Gastroenterologie a hepatologie* [online]. 2016, **70**(6), 523-538 [cit. 2019-11-01]. DOI: 10.14735/amgh2016csgh.info19. ISSN 18047874. Dostupné z: <http://www.csgh.info/en/article/czech-society-of-gastroenterology-guidelines-for-diagnostic-and-therapeutic-colonoscopy-10752>
- [65] ROGAL, Shari, Paul PINSKY a Robert SCHOEN. Relationship Between Detection of Adenomas by Flexible Sigmoidoscopy and Interval Distal Colorectal Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2013, **11**(1), 73-78 [cit. 2019-11-01]. DOI:

10.1016/j.cgh.2012.08.002. ISSN 15423565. Dostupné z:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356512009135>

- [66] 12 způsobů, jak omezit riziko rakoviny: Hrozí při screeningu rakoviny tlustého střeva a konečniku nějaká újma nebo existuje jiné riziko?. *International Agency for Research on Cancer: Evropský Kodex Proti Rakovině* [online]. Francie: IARC, 2016 [cit. 2019-11-02]. Dostupné z: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/cs/12-zpusobu/screening-cs/screening-rakoviny-tlusteho-streva-a-konecniku/3036-hrozi-pri-screeningu-rakoviny-tlusteho-streva-a-konecniku-nejaka-ujma-nebo-existuje-jine-riziko>
- [67] ATKIN, Wendy, Rob EDWARDS, Ines KRALJ-HANS et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* [online]. 2010, **375**(9726), 1624-1633 [cit. 2019-11-02]. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60551-X. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361060551X>
- [68] SEGNAN, N., P. ARMAROLI, L. BONELLI et al. Once-Only Sigmoidoscopy in Colorectal Cancer Screening: Follow-up Findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2011, **103**(17), 1310-1322 [cit. 2019-11-02]. DOI: 10.1093/jnci/djr284. ISSN 0027-8874. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djr284>
- [69] Kapslová endoskopie (Endoskopické vyšetření tenkého střeva kapslí). *Institut Klinické a Experimentální Medicíny* [online]. Praha: IKEM [cit. 2019-11-02]. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/transplantcentrum/klinika-hepatogastroenterologie/o-nas/jaka-vysetreni-poskytujeme/kapslova-endoskopie-endoskopicke-vysetreni-tenkeho-streva-kapsli/a-1580/>
- [70] ZAVORAL, M., O. MÁJEK, I. TACHECÍ et al. Porovnání účinnosti kolonické kapslové endoskopie a kolonoskopie v detekci polypů a karcinomů tlustého střeva a konečniku – multicentrická, prospektivní, cross-over studie. *Gastroenterologie a hepatologie* [online]. Praha: Ambit Media, 2014, **68**(3), 218-224 [cit. 2019-11-02]. ISSN 1804-7874. Dostupné z: <https://www.muni.cz/vyzkum/publikace/1205857>
- [71] VOŠKA, M., T. GRAGA, G. VOJTĚCHOVÁ et al. Porovnání účinnosti kolonické kapslové endoskopie a optické koloskopie u osob s pozitivním imunochemickým testem na okultní krvácení do stolice – multicentrická, prospektivní studie. *Gastroenterologie a hepatologie* [online]. Praha, 2018, **72**(4), 298-303 [cit. 2019-11-02]. DOI: 10.14735/amgh2018298. Dostupné z: <http://www.csgh.info/cs/clanek/porovnan-ucinnosti-kolonicke-kapslove-endoskopie-a-opticke-koloskopie-u-osob-s-pozitivnim-imunochemickym-testem-na-okultni-krvaceni-do-stolice-multicentricka-prospektivni-studie-10934>

- [72] Memorial Sloan Kettering / Erasmus (MISCAN-Colon): Version: HI.001.03122015.70025. *National Cancer Institute: Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network* [online]. [cit. 2019-10-20]. Dostupné z: https://cisnet.flexkb.net/mp/pub/cisnet_colorectal_sk_erasmus_profile.pdf#pagemode=bookmarks
- [73] MORSON, Basil. The Polyp-cancer Sequence in the Large Bowel. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* [online]. 1974, **67**(6), 451-457 [cit. 2019-10-20]. ISSN 0035-9157. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1645739/pdf/procrsmed00321-0047.pdf>
- [74] VOGELSTEIN, Bert, Eric FEARON, Stanley HAMILTON, Scott KERN, Ann PREISINGER, Mark LEPPERT, Alida SMITS a Johannes BOS. Genetic Alterations during Colorectal-Tumor Development. *New England Journal of Medicine* [online]. 1988, **319**(9), 525-532 [cit. 2019-10-20]. DOI: 10.1056/NEJM198809013190901. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198809013190901>
- [75] RAND Corporation (CRC-SPIN): Version: HI.001.11302018.9737. *National Cancer Institute: Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network* [online]. [cit. 2019-10-20]. Dostupné z: https://cisnet.flexkb.net/mp/pub/cisnet_colorectal_rand_profile.pdf#pagemode=bookmarks
- [76] University of Minnesota (SimCRC): Version: HI.001.03112015.70108. *National Cancer Institute: Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network* [online]. [cit. 2019-10-20]. Dostupné z: https://cisnet.flexkb.net/mp/pub/cisnet_colorectal_umin_profile.pdf#pagemode=bookmarks
- [77] PRAKASH, Meher, Brian LANG, Henriette HEINRICH, Piero VALLI, Peter BAUERFEIND, Amnon SONNENBERG, Niko BEERENWINKEL a Benjamin MISSELWITZ. CMOST: an open-source framework for the microsimulation of colorectal cancer screening strategies. *BMC Medical Informatics and Decision Making* [online]. 2017, **17**(1) [cit. 2019-11-17]. DOI: 10.1186/s12911-017-0458-9. ISSN 1472-6947. Dostupné z: <http://bmcmedinformdecismak.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12911-017-0458-9>
- [78] LEW, Jie-Bin, D. James B. ST. JOHN, Finlay A. MACRAE et al. Evaluation of the benefits, harms and cost-effectiveness of potential alternatives to iFOBT testing for colorectal cancer screening in Australia. *International Journal of Cancer* [online]. 2018, **143**(2), 269-282 [cit. 2020-03-02]. DOI: 10.1002/ijc.31314. ISSN 00207136. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.31314>
- [79] BUSKERMOLEN, Maaïke, Andrea GINI, Steffie K. NABER, Esther TOES-ZOUTENDIJK, Harry J. DE KONING a Iris LANSDORP-VOGELAAR. Modeling in

- Colorectal Cancer Screening: Assessing External and Predictive Validity of MISCAN-Colon Microsimulation Model Using NORCCAP Trial Results. *Medical Decision Making* [online]. 2018, **38**(8), 917-929 [cit. 2020-03-02]. DOI: 10.1177/0272989X18806497. ISSN 0272-989X. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X18806497>
- [80] BUSKERMOLEN, Maaïke, Dayna R CENIN, Lise M HELSINGEN, Gordon GUYATT, Per Olav VANDVIK, Ulrike HAUG, Michael BRETTHAUER a Iris LANSDORP-VOGELAAR. Colorectal cancer screening with faecal immunochemical testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a microsimulation modelling study. *BMJ* [online]. [cit. 2020-03-02]. DOI: 10.1136/bmj.l5383. ISSN 0959-8138. Dostupné z: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l5383>
- [81] NABER, Steffie K., Amy B. KNUDSEN, Ann G. ZAUBER et al. Cost-effectiveness of a multitarget stool DNA test for colorectal cancer screening of Medicare beneficiaries. *PLOS ONE* [online]. 2019, **14**(9) [cit. 2020-03-02]. DOI: 10.1371/journal.pone.0220234. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0220234>
- [82] ARROSPIDE, Arantzazu, Isabel IDIGORAS, Javier MAR et al. Cost-effectiveness and budget impact analyses of a colorectal cancer screening programme in a high adenoma prevalence scenario using MISCAN-Colon microsimulation model. *BMC Cancer* [online]. 2018, **18**(1) [cit. 2020-03-02]. DOI: 10.1186/s12885-018-4362-1. ISSN 1471-2407. Dostupné z: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4362-1>
- [83] PETERSE, Elisabeth F. P., Reinier G. S. MEESTER, Rebecca L. SIEGEL et al. The impact of the rising colorectal cancer incidence in young adults on the optimal age to start screening: Microsimulation analysis I to inform the American Cancer Society colorectal cancer screening guideline. *Cancer* [online]. 2018, **124**(14), 2964-2973 [cit. 2020-03-02]. DOI: 10.1002/cncr.31543. ISSN 0008543X. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.31543>
- [84] MEESTER, Reinier G. S., Elisabeth F. P. PETERSE, Amy B. KNUDSEN et al. Optimizing colorectal cancer screening by race and sex: Microsimulation analysis II to inform the American Cancer Society colorectal cancer screening guideline. *Cancer* [online]. 2018, **124**(14), 2974-2985 [cit. 2020-03-02]. DOI: 10.1002/cncr.31542. ISSN 0008543X. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.31542>
- [85] DILLON, Mary, Louisa FLANDER, Daniel D. BUCHANAN et al. Family history–based colorectal cancer screening in Australia: A modelling study of the costs, benefits, and harms of different participation scenarios. *PLOS Medicine* [online]. 2018, **15**(8) [cit. 2020-03-02]. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002630. ISSN 1549-1676. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002630>

- [86] *Postup pro hodnocení nákladové efektivity: obecné požadavky na kvalitu farmakoekonomických hodnocení a základní postupy jejich hodnocení*. 1. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2013, 1-16 s. Dostupné také z: http://www.sukl.cz/file/73935_1_1/
- [87] JAMISON, DT. *Priorities in Health: Disease Control Priorities Project*. 1. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2006. ISBN 978-0-8213-6262-0.
- [88] BARNSBEE, Louise, Adrian BARNETT, Kate HALTON a Son NGHIEM. Cost-effectiveness. *Mechanical Circulatory and Respiratory Support* [online]. Elsevier, 2018, s. 749-772 [cit. 2019-11-29]. DOI: 10.1016/B978-0-12-810491-0.00024-2. ISBN 9780128104910. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128104910000242>
- [89] ULAHANNAN, T. Decision Making in Health and Medicine: Integrating Evidence and Values. *JRSM* [online]. 2002, **95**(2), 108-109 [cit. 2019-11-16]. DOI: 10.1258/jrsm.95.2.108-a. ISSN 0141-0768. Dostupné z: <http://jrsm.rsmjournals.com/cgi/doi/10.1258/jrsm.95.2.108-a>
- [90] SALTELLI, Andrea, Stefano TARANTOLA, Francesca CAMPOLONGO a Marco RATTO. *Sensitivity Analysis in Practice* [online]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2002 [cit. 2019-11-16]. DOI: 10.1002/0470870958. ISBN 0470870931.
- [91] VIEL, Jean-François, Dominique POBEL a André CARRÉ. Incidence of leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant: A sensitivity analysis. *Statistics in Medicine* [online]. 1995, **14**(21-22), 2459-2472 [cit. 2019-11-16]. DOI: 10.1002/sim.4780142114. ISSN 02776715. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.4780142114>
- [92] W.K. KELLOGG FOUNDATION, . *Logic Model Development Guide: Using Logic Models to Bring Together Planning, Evaluation, and Action* [online]. 1. Michigan: W.K. Kellogg Foundation, 2004 [cit. 2019-11-16]. Dostupné z: <https://www.bttop.org/sites/default/files/public/W.K.%20Kellogg%20LogicModel.pdf>
- [93] MORRIS, Tim, Brennan KAHAN a Ian WHITE. Choosing sensitivity analyses for randomised trials: principles. *BMC Medical Research Methodology* [online]. 2014, **14**(1) [cit. 2019-11-16]. DOI: 10.1186/1471-2288-14-11. ISSN 1471-2288. Dostupné z: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-14-11>
- [94] DEGASPERI, Andrea a Stephen GILMORE. Sensitivity Analysis of Stochastic Models of Bistable Biochemical Reactions. BERNARDO, Marco, Pierpaolo DEGANO a Gianluigi ZAVATTARO, ed., Marco BERNARDO, Pierpaolo DEGANO, Gianluigi ZAVATTARO. *Formal Methods for Computational Systems Biology* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008, s. 1-20 [cit. 2019-11-16]. Lecture Notes in Computer Science.

DOI: 10.1007/978-3-540-68894-5_1. ISBN 978-3-540-68892-1. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-68894-5_1

- [95] LINK, Kathryn, Michael STOBBS, Jorge DI PAOLA, Keith NEEVES, Aaron FOGELSON, Suzanne SINDI, Karin LEIDERMAN a Pablo GARCIA DE FRUTOS. A local and global sensitivity analysis of a mathematical model of coagulation and platelet deposition under flow. *PLOS ONE* [online]. 2018, **13**(7) [cit. 2019-11-30]. DOI: 10.1371/journal.pone.0200917. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0200917>
- [96] BORGONOVO, Emanuele a Elmar PLISCHKE. Sensitivity analysis: A review of recent advances. *European Journal of Operational Research* [online]. 2016, **248**(3), 869-887 [cit. 2019-11-16]. DOI: 10.1016/j.ejor.2015.06.032. ISSN 03772217. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0377221715005469>
- [97] FEIGLER, Igor. *Kalibrace simulačního modelu přirozeného průběhu onemocnění kolorektálním karcinomem* [online]. Brno, 2015 [cit. 2020-04-14]. Dostupné z: https://is.muni.cz/th/km5fv/diplomova_pracei.pdf. Diplomová práce. Masarykova univerzita. Vedoucí práce RNDr. Ondřej Májek, Ph.D.
- [98] SEGNAN, N. a kol. *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis*. Belgie: European Union, 2010, 450 s. DOI: 10.2772/15379. ISBN 978-92-79-16574-0. Dostupné také z: <https://www.kolorektum.cz/res/file/guidelines/CRC-screening-guidelines-EC-2011-02-03.pdf>
- [99] *Seznam zdravotních výkonů: Databáze zdravotních výkonů* [online]. Praha: ÚZIS ČR, 2016 [cit. 2020-04-26]. Dostupné z: <https://szv.mzcr.cz/>
- [100] ČESKÁ REPUBLIKA. Vyhláška č. 268/2019 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2020. In: *Sbírka zákonů*. © AION CS 2010-2020, 2019, 117/2019, číslo 268. Dostupné také z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2019-268>
- [101] SEPTIN9 - krevní test pro časnou detekci kolorektálního karcinomu. *CGB laboratoře* [online]. CGB laboratoř a.s., 2016 [cit. 2020-04-26]. Dostupné z: <http://www.pathology.cz/septin9-krevni-test-pro-casnou-detekci-kolorektalniho-karcinomu--2524.html>
- [102] BEDNÁŘOVÁ, Martina. *Analýza nákladů onemocnění diagnózou kolorektální karcinom*. [online]. Jindřichův Hradec, 2012 [cit. 2020-03-28]. Dostupné z: <https://theses.cz/id/1oc609>. Bakalářská práce. Vysoká škola ekonomická v Praze. Vedoucí práce Ing. Ondřej Lešetický.
- [103] KOCÁBKOVÁ, Eliška. *Analýza nákladů na terapii kolorektálního karcinomu* [online]. Jindřichův Hradec, 2013 [cit. 2020-03-28]. Dostupné z:

<https://theses.cz/id/dx1j6f/?lang=sk>. Diplomová práce. Vysoká škola ekonomická v Praze. Vedoucí práce Ing. Ondřej Lešetický.

- [104] Zdravotnická ročenka České republiky 2017. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. Praha: ÚZIS ČR, 2017 [cit. 2020-04-26]. Dostupné z: <https://uzis.cz/index.php?pg=record&id=8166>
- [105] Jaká je cena transfuzních přípravků, které se dělají z darované krve? Co v tomto případě hradí pojišťovna, když zdrojem je bezplatně získaná krev?. *Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky* [online]. [cit. 2020-03-28]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/o-nas/tiskove-centrum/otazky-tydne/kolik-stoji-krev>
- [106] MÁJEK, O. a spol. Nákladová efektivita screeningu kolorektálního karcinomu: edukační přehled a modelování účinku programu v České republice. *Postgraduální medicína* [online]. 2011, **13**(8), 854-862 [cit. 2020-08-10]. ISSN 1212-4184. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/nakladova-efektivita-screeningu-kolorektalniho-karcinomu-edukacni-prehled-a-modelovani-ucinku-programu-v-ceske-republice-461809>
- [107] HELSINGEN, Lise M, Per Olav VANDVIK, Henriette C JODAL et al. Colorectal cancer screening with faecal immunochemical testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a clinical practice guideline. *BMJ* [online]. [cit. 2020-08-10]. DOI: 10.1136/bmj.15515. ISSN 0959-8138. Dostupné z: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.15515>
- [108] NGO, Ondřej. Jaké jsou novinky a aktuální výsledky screeningových programů onkologických onemocnění. *Linkos* [online]. [cit. 2020-08-10]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/onkologicka-prevence/screening/jake-jsou-novinky-aaktualni-vysledky-screeningovych-programu-onkologickych-onemo/>
- [109] Lidé, kteří se dlouhodobě neúčastní screeningu kolorektálního karcinomu, obdrží test na skryté krvácení zásilkou až domů: tiskové zprávy. *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. [cit. 2020-08-10]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/tiskove-centrum-mz/lide-kteri-se-dlouhodobe-neucastni-screeningu-kolorektalniho-karcinomu-obdrzi-test-na-skryte-krvaceni-zasilkou-az-domu/>
- [110] MAUSKOPF, Josephine, Sean SULLIVAN, Lieven ANNEMANS et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Budget Impact Analysis. *Value in Health* [online]. 2007, **10**(5), 336-347 [cit. 2019-11-16]. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x. ISSN 10983015. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510604718>