

МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИМА

проф. др Слободан Јанковић

Медицина заснована на доказима (МЗД) је пажљива, промишљена употреба најбољих доказа из медицинске литературе у доношењу одлуке о лечењу конкретног болесника. То значи да се индивидуално клиничко искуство мора интегрисати са резултатима (доказима) клиничких студија, које су методолошки биле добро постављене, и чији резултати имају клинички значај, тј. њихова примена у пракси има смисла. Са данашњом доступношћу медицинске литературе путем Интернета, лечење болесника само на основу личног искуства и знања стеченог из уџбеника, уз игнорацију резултата најновијих, валидно изведених студија, више није ни стручно, ни морално прихватљиво. Само због наше неинформисаности, болесник може не добити најефикаснију и најбезбеднију терапију, чиме су значајно смањене његове шансе за излечење. Болесник такође треба да учествује у доношењу свих важних одлука које се тичу његовог третмана; и лекар и фармацеут су дужни да болеснику објасне све расположиве могућности, језиком који он разуме, и потруде се да свака одлука буде донесена споразумно.

Медицина заснована на доказима је интеграција клиничког искуства, система вредности пацијента и најбољих доказа из литературе. Докази сами по себи не доводе до закључака, већ само помажу у одређивању најбољег третмана пацијента. Примена МЗД обично се започиње приликом прегледа пацијента, када настају питања о ефектима лечења, нежељеним дејствима, корисности дијагностичког теста, прогнози болести, трошковима лечења и др. На највећи број питања лекар и фармацеут нису у могућности да одговор дају одмах, због њихове сложености (статистика је показала да се на свака 3 болесника појаве 2 питања на које се одговор не може дати одмах), већ морају потражити решење у медицинској литератури. МЗД захтева нове вештине од лекара и фармацеута: претраживање литературе и примену одређених правила за евалуацију доказа из литературе.

У свету постоји неколико хиљада медицинских часописа у којима се годишње објави неколико десетина хиљада радова. Нажалост, истраживања су показала да је свега 1% објављених студија методолошки било добро урађено, тако да се њихови резултати могу безрезервно применити у пракси. Да би се снашли у таквој прашуми публикација, и издвојили само валидне студије, неопходно је добро познавати и примењивати критеријуме за процену квалитета методологије објављених студија.

Начин упражњавања медицине засноване на доказима

У раду са болесницима се спонтано јављају проблеми које морамо решавати, и на основу којих ми **постављамо питања**, на која потом тражимо одговор. Проблеми се јављају у постављању дијагнозе болести, у откривању њеног узрока, у избору дијагностичких метода које ће најпре довести до дијагнозе, у избору начина лечења и у одређивању прогнозе болесника. Решење проблема изузетно много зависи од правилног постављања питања; ако се оно не постави добро, читава потрага за одговором ће скренути на погрешан пут. Добро постављено питање увек има 4 елемента: прецизно дефинисано **стање болесника**, **интервенцију** која се

планира, **алтернативну интервенцију** са којом се планирана интервенција упоређује, и **исход** који се очекује. Ево примера добро постављеног питања: «Да ли код болесника са хроничном срчаном инсуфицијенцијом 3. степена (*стање болесника*) примена АЦЕ-инхибитора (*планирана интервенција*) смањује смртност болесника (*исход*) више или мање од блокатора рецептора за ангиотензин (*алтернативна интервенција*)».

Где и како тражимо одговоре на питања која постављамо током третмана болесника? Пре свега треба претражити базе података на Интернету које садрже систематске прегледне чланке о појединим клинчким проблемима. Најпоузданија од таквих база је Кохранова база података (Cochrane database of systematic reviews) јер су сви ситематски прегледни чланци у њој рађени према методолошким принципима МЗД, дакле валидни су. Ова база података је бесплатна за коришћење сажетака систематских прегледа, који су структурирани и довољно обимни, тако да пун текст прегледа често није неопходан. Ако одговор на питање које смо поставили не нађемо у Кохрановој бази, преостаје нам да сами прикупимо релевантну литературу и проценимо њену валидност и клиничку значајност. Литературу ћемо најефикасније прикупити претраживањем МЕДЛАЈН (MEDLINE) базе сажетака радова публикованих у више хиљада медицинских часописа, која је доступна путем Интернета и бесплатна за коришћење.

Претраживање МЕДЛАЈН базе података

МЕДЛАЈН база сажетака публикованих студија се претражује помоћу кључних речи. Када се у прозор за претраживање унесу кључне речи, и покрене претраживање тастером „GO“, на екрану ће се појавити сажетци свих радова у којима су поменуте те кључне речи. Према томе, вештина претраживања се састоји у добром избору кључних речи, и њиховом мудрој комбиновању. Ако су кључне речи исувише општег значења, или ако користимо само једну кључну реч, претраживач ће нам „избацити“ више стотина, па и хиљада сажетака, које нећемо бити у могућности да све прочитамо. Ако пак користимо кључне речи сувише уског значења, или користимо већи број речи (пет, шест или више), претраживач ће **пропустити** велики број релевантних радова, и на екрану ће се појавити само неколико сажетака.

Корисно је бирати кључне речи из речника који користи сама база података (**тезауруса**), јер ће се тада пропустити мање релевантних радова. Такође се могу при претраживању активирати разни **ограничавајући фактори**, који усмеравају претраживање на само одређене делове базе података. На пример, ако активирамо ограничавајући фактор „Clinical trial“, претраживање ће се ограничити само на публикације које описују резултате клиничких студија, и неће нам се појављивати сажетци студија рађених на животињама.

Поступак са пронађеним публикацијама релевантним за питање које смо поставили

Када пронађемо сажетке публикација које су релевантне за наше питање, треба пронаћи те публикације у целини, прочитати их и анализирати њихову

методолошку валидност и клиничку значајност. И валидност и клиничка значајност се утврђују по критеријумима који су различити за различите типове студија: дијагностичке, терапијске, студије прогнозе, итд. До сада формулисани критеријуми, који се помињу у већини уџбеника Медицине засноване на доказима, биће наведени у даљем тексту, по врстама студија које се анализирају. Међутим, то не значи да су наведени критеријуми и једини који се могу користити. Правилан избор теста за статистичку обраду резултата такође може бити важан критеријум за процену валидности неке студије, мада неће бити поменут међу општеприхваћеним критеријумима. Такође, читалац може открити неке друге методолошке неисправности студије коју анализира, на основу којих ће закључити да студија није валидна. Дакле, критеријуми који буду поменути у даљем тексту служе само као основа анализе валидности и клиничке значајности, и могу се допуњавати и проширивати према способности аналитичара.

*Критеријуми за анализу валидности и клиничке значајности студија
дијагностичких поступака*

Студија неког дијагностичког поступка (теста) се може проценити као валидна, ако се на следећа питања може одговорити са «ДА»:

- Да ли су резултати дијагностичког поступка о коме је реч у студији независно и слепо упоређени са «ЗЛАТНИМ СТАНДАРДОМ» дијагнозе обољења које се доказује тим дијагностичким поступком? На пример, да ли је повишен ниво неког серумског маркера тумора јетре код болесника упоређен са резултатом биопсије јетре тог истог болесника, која треба да потврди или оповргне присуство тумора.
- Да ли је дијагностички тест испитан на одговарајућем спектру пацијената (сличног оном у стварном животу)? Резултати студије о дијагностичком тесту су корисни ако је дијагностички тест примењен на болесницима са благом, али и тешком болешћу, на болесницима у раној и касној фази, на нелеченим и леченим болесницима, као и на здравим особама. Такође, корисно је да тест буде примењен и на болесницима са болестима које су сличне оној која се испитује.
- Да ли је златни стандард употребљен независно од резултата дијагностичког теста? Истраживачи често желе да докажу да је нови тест користан, па могу да пожеље и да потврде позитивне резултате новог теста позитивним резултатима „златног стандарда“. Зато је неопходно да се обезбеди независно упоређење новог теста са „златним стандардом“.

Нови дијагностички поступак може бити клинички значајан ако је после његове примене вероватноћа да пацијент има одређену болест значајно већа од вероватноће пре примене тог теста. Да би се та промена у вероватноћи утврдила, потребно је претходно израчунати неколико параметара: сензитивност, специфичност, предиктивна вредност теста и однос могућности. Начин израчунавања ових параметара се може видети на примеру студије која се бавила клиничком значајношћу компјутеризоване томографије (ЦТ) у дијагностици

дисекције аорте. У следећој табели наведени су резултати ЦТ-прегледа код пацијената са сумњом на дисекцију аорте.

ЦТ		Акутна дисекција аорте		Укупно
		присутна	одсутна	
Резултат ЦТ-прегледа	позитиван	а (45)	б (4)	а+б (49)
	негативан	ц (3)	д (27)	с+д (30)
Укупно		а+ц (48)	б+д (31)	а+б+ц+д (79)

Сензитивност (проценат болесника код којих је тест позитиван) се израчунава на следећи начин: $a/(a+c) = 45/48 = 0,94 = 94 \%$

Специфичност (проценат здравих особа код којих је тест негативан): $d/(b+d) = 27/31 = 0,87 = 87 \%$

Однос могућности за позитиван исход теста (тј. способност разликовања стварно позитивног резултата од лажно позитивног резултата) = сензитивност/(100-специфичност) = $94/(100-87) = 7,2$

Однос могућности за негативан исход теста (тј. способност разликовања лажно негативног од стварно негативног резултата) = $(100-сензитивност)/специфичност = (100-94)/87 = 0,07$

Позитивна вредност предвиђања (тј. у којој мери је позитиван резултат заиста тачан) = $a/(a+b) = 45/49 = 92 \%$

Негативна вредност предвиђања (тј. у којој мери је негативан резултат теста заиста тачан) = $d/(c+d) = 27/30 = 90\%$

Преваленца обољења у групи пацијената са сумњом на дисекцију аорте се може грубо проценити на основу података из саме студије = $(a+c)/(a+b+c+d) = 48/79 = 0,61 = 61\%$

Однос пре теста (енглески pre-test odds) = преваленца/(1-преваленца) = $61/39 = 1,56$

Однос после теста (енглески post-test odds) = однос пре теста * однос могућности = $1,56 * 7,2 = 11,2$

Вероватноћа после теста = однос после теста/(однос после теста + 1) = $11,2/12,2 = 0,92 (92 \%)$.

Дакле, вероватноћа да ће позитиван налаз дисекције аорте на ЦТ-прегледу значити да болесник ЗАИСТА има дисекцију аорте је 92%. Ако је претходно вероватноћа да болесник има дисекцију аорте на основу само анамнезе и физикалног прегледа била, рецимо, 50%, онда је примена ЦТ-а клинички оправдана, јер **значајно повећава вероватноћу дијагнозе**.

Ипак, овако процењена клиничка значајност још увек не значи да ћемо тест (ЦТ-преглед) применити код конкретног болесника. Остају питања: да ли је тест доступан, да ли болесник може да га плати, да ли ће бити прецизан код нашег болесника, да ли ће резултат теста нешто променити у лечењу болесника и да ли ће

болесник прихватити да се подвргне тесту. На ова питања лекар може да одговори само ако оствари партнерски однос са болесником, тако да све одлуке доноси у договору са њим.

Критеријуми за анализу валидности и клиничке значајности студије неког терапијског метода (нпр. лека)

Студије које процењују ефикасност и безбедност неког терапијског поступка или лека на пацијентима се називају клиничким студијама у ужем смислу речи. На њима се заснива савремена терапијска пракса, тако да је од огромног значаја правилно проценити валидност и клиничку значајност таквих студија, и одбацити оне које нас заводе на погрешан пут. Валидна клиничка студија мора да испуни следеће услове: мора бити рандомизирана (тј. пацијенти су по принципу случајног избора сврстани у експерименталну и контролну групу) и двоструко слепа (тј. ни испитивачи, ни пацијенти нису знали ко прима плацебо, а ко активну контролу); и контролна група и група која прима нови третман морају бити по свему сличне на почетку студије, и морају се третирати на исти начин; сви пацијенти који су ушли у студију морају бити узети у обзир приликом извођења закључака, и анализирани у групама у којима су били на почетку (дозвољиво је да највише 20% болесника који су ушли у студију исту не заврши до краја, већ раније «испадне» из даљег лечења и праћења). Уколико неки од ових критеријума није испуњен, ми не можемо бити сигурни да је резултат студије последица стварног ефекта новог терапијског поступка или лека, а не неког неконтролисаног фактора који се случајно или намерно умешао у лечење болесника.

Значајност клиничке студије се може проценити само ако се ефекат показан у студији стави у контекст стварног живота, узимајући у обзир стварну преваленцу обољења које се третира. Ако је примећено, на пример, да нови лек смањује ризик од смртог исхода за половину (тј. релативно смањење ризика је 50%), то још увек не значи много, док не установимо колико је смртни исход био учестао без новог лека. Ако је без новог лека умирало око 2% болесника, а са новим леком 1% болесника, тачно је да је ризик смањен релативно за 50% (релативно смањење ризика = $1\%/2\% = 0.5 = 50\%$), али је апсолутно смањење ризика заправо само 1% (апсолутно смањење ризика = $2\% - 1\% = 1\%$). Шта то у ствари значи можемо схватити ако замислимо следеће: апсолутно смањење ризика за 1% заправо значи да ће од 100 пацијената третираних новим леком умрети 1 мање но иначе, или, другачије речено, да треба да лечимо 100 пацијената новим леком, да би код једног од њих избегли смртни исход! Сада нам ефекат хипотетичког лека изгледа веома мали, односно безначајан. Да је учесталост смртог исхода код пацијената без новог лека била, рецимо, 10%, преполовити ризик новим леком (релативно смањити ризик за 50%) би значило смањење учесталости смртог исхода на 5%. Тада би апсолутно смањење ризика било: $10\% - 5\% = 5\%$. То би значило да ће од 100 пацијената лечених новим леком умрети 5 мање но иначе, тј. да треба да лечимо 100 пацијената да би код петорице избегли смртни исход, или, што је исто, да лечимо 20 пацијената да би код једног избегли смртни исход (јер је $100/5 = 20$)! У овој другој хипотетичкој ситуацији ефекат лека је знатно већи, и приближава се значајности.

Дакле, када анализирамо значајност клиничке студије, морамо узети у обзир апсолутно смањење ризика које носи нови лек, и утврдити **број болесника које треба лечити новим леком**, да би се избегао нежељени исход код једног од њих (енглески: number needed to treat). Сматра се да значајан ефекат постоји када треба лечити мање од 15 болесника да би се избегао нежељени исход код једног од њих, али то је само слободна процена, која доста зависи од тежине нежељеног исхода. Ако је нежељени исход смрт, онда можда вреди лечити и 20 болесника да би се један од њих спасао.

Ако смо утврдили да је клиничка студија коју смо анализирали валидна и клинички значајна, поставља се питање да ли се резултати валидне и значајне студије могу применити код нашег пацијента? Вероватно могу, ако пацијент није исувише различит од оних у студији, и ако ће нови третман и његове последице задовољити вредности и жеље нашег пацијента. Дакле, поново се одговор на ова питања може донети само у договору са пацијентом.

Критеријуми за процену валидности и клиничке значајности студије прогностичког фактора

Прогностички фактор је свака особеност пацијента која може имати утицај на појаву обољења (ако пацијент претходно није имао знаке болести) или на исход обољења (ако је пацијент већ оболео). На пример, сви знамо да мушке особе које имају обим струка већи од 104 cm два пута чешће доживе инфаркт миокарда од особа које нису гојазне. У овом случају прогностички фактор је обим струка.

Да би студија прогностичког фактора била валидна, она мора да прати **репрезентативан** узорак пацијената, који је **довољно велики**, **довољно дуго** да се види какав ће бити исход болести. На пример, ако се испитује утицај старости на преживљавање упале плућа, довољно је пацијенте пратити тридесетак дана, јер ће у том периоду доћи или до оздрављења, или до смрти. Али, ако пратимо утицај свакодневног узимања аспирина на учесталост гастроинтестиналних карцинома, такве пацијенте морамо пратити годинама, па и деценијама. Код валидних студија истраживачи успеју да не „изгубе“ пацијенте, тј. да испрате до краја највећи број пацијената који су ушли у студију; дозвољиво је да се „изгуби“ највише 20% пацијената.

Такође је важно да се исход обољења утврди објективно, тј. да неки други стручњак, а не сами истраживачи утврди шта се догодило са пацијентом, не знајући да ли он има прогностички фактор или не. У противном, често истраживачи желе да „докажу“ да прогностички фактор заиста утиче на исход, па могу видети исход и тамо где га нема.

Прогностички фактор ће имати клинички значај уколико даје довољно прецизну прогнозу, тј. ако интервал поверења око прогнозе није превелики. На пример, ако примена тетрациклина у првом триместру трудноће може повећати учесталост урођених анормалија на $4 \pm 4\%$, то нам не значи много, јер се учесталост анормалија деце рођене из трудноћа у којима мајке нису узимале никакве лекове креће око $2 \pm 2\%$, дакле постоји велико преклапање. Ако би студија нашла да је учесталост анормалија после примене тетрациклина $4 \pm 0.5\%$, тада би већ клинички значај примене тетрациклина у трудноћи био сасвим јасан. Такође, за клиничку

значајност је битна и учесталост исхода који се прати. На пример, смртни исход код обичних акни је тако редак, да нема смисла испитивати утицај било ког фактора на њега.

Валидност и клинички значај студија које се баве утврђивањем нежељених дејстава лекова

Валидност ових студија се утврђује применом истих критеријума који се користе код студија ефеката неког метода лечења (видети раније). Разлика је у томе што се овде мора утврдити и узрочност нежељеног дејства, тј. његова повезаност са леком. Како се то ради, можете видети из поглавља о нежељеним дејствима лекова. Клинички значај се утврђује зависно од врсте студије у методолошком погледу. Ако је студија била типа «случај-контрола», онда се као резултат добија однос могућности (енглески “odds ratio”), који је значајан само ако је једнак или већи од 4. Ако је студија била типа клиничке студије или кохортне студије, онда треба видети колики је релативни ризик од настанка нежељеног дејства; ако је он већи од 3, онда резултат студије има практичног смисла. Како се рачунају «однос могућности» и релативни ризик, може се видети из следеће табеле.

		Нежељено дејство		
		Присутно	Одсутно	Укупно
Изложени леку	Да	a	b	a+b
	Не	c	d	c+d
	Укупно	a+c	b+d	a+b+c+d
Релативни ризик		$RR=[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$		
odds ratio		$OR=ad/bc$		

Поред односа могућности и релативног ризика, корисно је одредити и апсолутно повећање ризика. На пример, ако је апсолутни ризик од појаве урођене аномалије мозга код деце чије мајке у трудноћи нису користиле лекове 1%, а код деце чије мајке су узимале антиепилептик валпроат 2%, онда је апсолутно повећање ризика од аномалија мозга са применом валпроата једнако $2\% - 1\% = 1\%$. То заправо значи да 100 пацијенткиња треба у трудноћи да узима валпроат, да би се код детета само једне од њих појавиле аномалије мозга на рођењу ($100/1 = 100$). Овакву величину, која представља **реципрочну вредност апсолутног повећања ризика**, називамо «број болесника које треба лечити да би се код једног јавило нежељено дејство», или енглески number needed to harm (NNH). Ако израчунамо NNH, боље ћемо разумети каквом се заправо ризику излажу пацијенти узимајући одређени лек.

Систематски прегледни чланак

Прегледни чланак сажима и тумачи резултате објављених клиничких студија и мета анализа (мета анализа = пацијенти из више појединачних клиничких студија истог лека се сакупе и заједно статистички обраде, тако да испада као да је ређена једна веома велика клиничка студија), и покушава да читаоцу пружи сумарну слику неког терапијског или дијагностичког питања. Основни услов да

прегледни чланак пружи валидне резултате, јесте да буде урађен као **систематски** прегледни чланак, тј. да његови аутори систематски прегледају сву доступну литературу (дакле да претраже све значајне базе публикованих медицинских часописа), да је анализирају на валидност и клиничку значајност, и да у обзир узму **само валидне** студије. То значи да валидан систематски преглед мора имати одељак под називом «МЕТОД», где аутори детаљно описују где су све тражили публикације о теми о којој се пише, како су претраживали доступне базе података и како су оцењивали валидност и клиничку значајност пронађених публикација. Када прочитамо тај одељак, треба да нам буде јасно шта је од пронађене литературе отпало, а шта је узето у обзир за извођење закључака.

Добар систематски преглед такође процењује и клиничку значајност резултата које обрађује, и даје критичко мишљење о теми којом се бави.

На жалост, данас је мало систематских прегледа који испуњавају ове услове. Веома често су они непотпуни, или неадекватно анализирају пронађену литературу, па долазе до погрешних закључака. То може бити веома опасно, јер наводи читаоце, лекаре и фармацеуте, на погрешне закључке, и на усвајање неефикасних или штетних метода лечења. Понекада су писци систематских прегледа под утицајем фармацеутских компанија, па закључци њихових радова нису ништа више од трговачке промоције лека неке компаније. Зато при читању систематских прегледа треба бити крајње опрезан, и крајње критички проверити да ли испуњавају основне услове валидности.

Фармакоекономске студије

Економија је наука о томе како друштво одлучује шта ће производити, како ће то чинити и за кога. Здравствена економија је економија примењена на здравство. Она третира здравствене услуге као и остале услуге на тржишту, уз уважавање специфичности. **Фармакоекономија** је наука која проучава како људи и друштво одлучују да употребе ограничене ресурсе (који су могли да се употребе за нешто друго) за производњу лекова и потрошног материјала и како их расподељују људима и друштвеним групама да би се добило на квантитету и квалитету живота.

Постоји четири врсте фармакоекономских студија:

1. Анализа минимизирања трошкова (енглески: Cost Minimisation Analysis) – примењује се када је исход две алтернативне терапије ИСТИ, па се само упоређује њихова цена.
2. Анализа односа трошкова и клиничког ефекта (енглески: Cost/Effectiveness Analysis) – примењује се у ситуацијама када се исход два алтернативна третмана мери ИСТИМ “природним” ЈЕДИНИЦАМА (нпр. проценат спречених случајева инфаркта мозга), а трошкови се мере новцем.
3. Анализа односа трошкова и «корисности» (енглески: Cost/Utility Analysis) - упоређује се “корисност” два различита третмана (често различитих болести), узимајући у обзир њихове трошкове изражене у новцу. “Корисност” се изражава најчешће добијеним годинама живота које су кориговане за квалитет (Quality Adjusted Life Years).
4. Анализа трошкови/добит (енглески: Cost/Benefit Analysis) – израчунава се придружена добит сваког од третмана (изражено у новцу) и упоређује са

њиховим трошковима. Тако је могуће упоређивати потпуно различите третмане (“вредност за новац”).

Резултати фармакоекономске анализе могу јако варирати у зависности од тачке гледишта. Нпр. фонду здравственог осигурања неће одговарати употреба врло скупог лека који ће потпуно опоравити пацијента, али друштву као целини хоће, јер се смањују трошкови његове неге и издржавања. Постоје три основне тачке гледишта: институционална, друштвена и индивидуална. Валидна фармакоекономска анализа **обавезно дефинише тачку гледишта** са које се посматрају трошкови и ефекти.

Фармакоекономска анализа којој се може веровати узима у обзир **све** расположиве терапијске или дијагностичке алтернативе, као и **све** трошкове који настају приликом лечења или дијагностике. Постоје три врсте трошкова: директни (трошкови самог лека, медицинске услуге, болнички дан и сл.), индиректни (трошкови које плаћа пацијент или друштво, нпр. губитак радних дана, губитак продуктивности, и др.) и неухватљиви (бол, страх, забринутост пацијента). Валидна фармакоекономска анализа дефинише који трошкови су узети у обзир, и према томе изводи закључак. Неухватљиви трошкови се обично не узимају у обзир, јер их је јако тешко квантификовати.

О клиничкој значајности резултата фармакоекономске студије се може говорити ако су разлике у односу трошкова и ефеката између различитих терапијских алтернатива импресивне. Такође, важно је да закључак студије може да издржи тест промене полазних параметара (нпр. промене цене лекова, промене ефикасности третмана, и сл.). То утврђујемо посебном анализом закључака студије, коју називамо «анализа осетљивости».

Анализа осетљивости је процес којим се проверава тачност и стабилност резултата и закључака фармакоекономске анализе, тако што се варирају вредности варијабли и полазних претпоставки у распону који изгледа вероватан. Ради се заправо о математичкој манипулацији вредностима полазних варијабли и стицању увида у евентуалне промене закључака које ове манипулације изазивају. Варијабле које се обично варирају су:

- Ефективност/ефикасност лека
- Учесталост нежељених дејстава
- Трошкови коришћених ресурса

Распон у коме се мења вредност варијабли се одређује тако што се утврде горње и доње границе, и то:

- На основу претходног клиничког истраживања
- На основу прегледа литературе
- На основу мишљења оних који доносе одлуке и експерата здравствене службе

Резултати фармакоекономске студије се поново израчунавају користећи постављени опсег вредности варијабле. Може се показати да је једна алтернатива повољнија у једним условима, а друга алтернатива у другим. Треба одредити тачку у којој један третман постаје повољнији од другог, и проценити вероватноћу појаве те тзв. преломне тачке.