

## کار آزمایی بالینی تصادفی



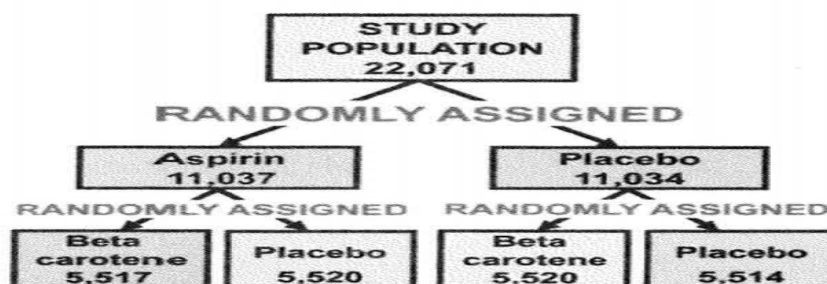
ویرایش شده ورودی بهمن ۱۴۰۲

گردآورنده: سبحان بابایی

این جلسه ادامه درس ۱۲ میباشد



دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه



شکل ۹-۱۰. طرح عاملی که در مطالعه آسپرین و بتا-کاروتن به کار رفته است.

		Aspirin	
		+	-
Beta-carotene	+	BOTH Aspirin and Beta carotene	Beta carotene Only
	-	Aspirin Only	NEITHER Aspirin nor Beta carotene

شکل ۱۰-۱۰. طرح عاملی مطالعه آسپرین و بتا-کاروتن در قالب جدول ۲×۲.

**۴) فاکتوریل:** فرض کنید ما دو نوع دارو داریم و فکر میکنیم که نتیجه های درمانی متفاوتی دارند و همچنین عملکردشان متفاوت است و بنابراین دو تا دارو داریم که ارتباط و تداخلی با هم ندارند و هر کدام هم برای هدف خاص به کار میروند؛ میخواهیم آزمایش کنیم: میگوییم که ضرورتی ندارد که دو تا گروه جمعیتی را تحت درمان قرار دهیم، بلکه اگر هر دو دارو را برای یک گروه از بیماران آزمایش کنیم، هزینه برنامه تحقیقاتی ما خیلی کمتر میشود؛ مثلاً یک پژوهش فاکتوریل بر روی ۲۲ هزار نفر از پزشکان که به صورت تصادفی انتخاب شدند، برای تعیین تاثیر آسپرین در پیشگیری اولیه از بیماری قلبی و بتاکاروتن در پیشگیری از سرطان مورد مطالعه قرار گرفتند؛ هریک از پزشکان در یکی از ۴ گروه زیر قرار گرفتند؛ یک گروه آن هایی که هم آسپرین و هم بتاکاروتن گرفتند، یعنی از ۱۱ هزار و ۳۷ نفر آسپرین گرفتند که از این هایی که آسپرین گرفتند، ۵ هزار و پونصد و هفده نفر، بتاکاروتن هم گرفتند، گروه دوم کسانی بودند که آسپرین و بتاکاروتن مصرف نمیکنند، یعنی از ۱۱ هزار و ۳۴ نفر که placebo میگرفتند؛ ۵ هزار و ۵۱۴ نفر همان پلاسبو را گرفتند در مرحله بعد و پنج هزار و ۵۲۰ نفر بتاکاروتن گرفتند، پس این گروه در هر دو مرحله پلاسبو را دریافت کردند، گروه سوم کسانی هستند که آسپرین دریافت کردند و به جای بتاکاروتن از پلاسبو استفاده میکنند که ۵ هزار و ۵۲۰ نفر هستند و گروه چهارم پزشکیانی بودند که بتاکاروتن مصرف میکردند و به جای آسپرین از پلاسبو استفاده می کردند.

این جدول خلاصه طرح فاکتوریل را نشان دهد. دو دارو که با هم تداخلی ندارند و اثر درمانی متفاوتی دارند با هم به کار برده می شوند. با این جدول بیماران را به چهار گروه تقسیم میکنیم :

الف) یک گروه افرادی هستند که هم درمان A را گرفتند هم درمان B

ب) یک گروه افرادی هستند که فقط درمان B را گرفتند

ج) یک گروه فقط درمان A را گرفتند

د) یک گروه هیچ درمانی را نگرفتند

بنابراین با این جدول می توان تاثیر دو دارو با مکانیسم متفاوت را آنالیز کرد.

با توجه به اینکه دو رژیم دارویی به کار بردیم کاملاً از یکدیگر متفاوت اند، بنابراین ما میتوانیم اثر درمانی رژیم دارویی B را با مقایسه مجموع نتیجه های به دست آمده در خانه های only B ، No A Neither B ، به دست آوریم. به همین ترتیب اثر درمانی رژیم دارویی A را میتوانیم با مقایسه مجموع نتیجه های به دست آمده در خانه های only A ، No A Neither B ، به دست بیاوریم.

## Factorial Design Trial

Study of treatment B

Treatment B

+

-

+

Both A  
and B

A only

Treatment A

-

B only

Neither A  
nor B

## روش آنالیز

مبحث بعدی در مورد کار آزمایی های بالینی، روش آنالیز این نوع مطالعات است، گفتیم که ما ۲ تا گروه داریم؛ گروه A و گروه B

مداخله درون این ها صورت میگیرد و مراقبت و مداخله Current Treatment و یا New Treatment به آن ها داده میشود و بعد این ها را تحت نظر میگیریم و پیامدی که مدنظر ما هست فرض کنید عارضه دارویی باشد یا اینکه بهبودی، ما میخواهیم این را اندازه گیری کنیم، اولین نکته این است که روش جمع آوری اطلاعات از هر گروه، باید از کیفیت یکسانی برخوردار باشد و بعضی از متغیر ها را در زمینه نوع داده هایی که باید از بیماران جمع آوری شوند را بررسی می کنیم، پس برای اینکه آنالیز مطمئنی داشته باشیم، این گردآوری یا جمع آوری اطلاعات و داده ها، بایستی حتماً مدنظر باشد که کیفیت یکسان باشد یعنی نیابیم این گروهی که New Treatment را میگیرد چند بار مورد بررسی قرار میدیم و Current Treatment را فقط یکبار مورد ارزیابی قرار بدهیم و یا روش ارزیابی متفاوت باشد. بایستی در هر دو گروه کاملاً یکسان باشد.

مسئله بعدی این است که وقتی میخواهیم آنالیز را انجام دهیم، ما باید بدانیم بیمار به کدام یک از گروه های درمانی تعلق یافته است، به عنوان مثال مهم است که بدانیم فردی که در گروه New Treatment قرار داده شده آیا درمان را به طور کامل گرفته است و تا پایان ادامه داده و یا اینکه این را اوایل گرفته و بعد قطع کرده یعنی ممکن است یک بیمار در شروع برنامه با انتخاب تصادفی موافقت کند ولی در طول اجرای برنامه تغییر عقیده بدهد و به درمان ادامه ندهد و یا عکس این مسئله ممکن است اتفاق بیفتد یعنی بیمار در گروه New Treatment قرار نگرفته ولی خودش تصمیم میگیرد که رژیم New Treatment را ادامه بدهد، بنابراین در آنالیز داده های RCT این ۳ مسئله خیلی اهمیت دارد:

اینکه مطمئن شویم که داده ها جمع آوری شده از هر دو گروه کیفیت یکسان دارد.

اینکه از هر دو تا گروه آیا تمام افراد در این گروه ماندگار شدن یا تغییر گروه دادند، اگر تغییر گروه داده باشند، همانطوری که در unplanned cross over RCT گفتیم باید با استفاده از تخصیص تصادفی اولیه آنالیز را انجام دهیم یا اینکه بیایم بر اساس آنچه که اتفاق افتاده به طور قراردادی آنالیز را بر اساس مداخله در Treatment انجام دهیم.

نتیجه پژوهش های کارآزمایی بالینی را میتوان به روش های متفاوتی نشان داد؛ میتوان خطر مرگ، خطر ابتلا به یک بیماری و یا معلول شدن را در هر یک از گروه ها محاسبه کرد، کاهش خطر یا کارآمدی در اثر مداخله را میتوان محاسبه کرد، وقتی هدف ما تعیین کارآمدی یک وسیله مداخله ای مثل واکسن باشد، میشود از میزان ایجاد این بیماری در افرادی که واکسن را گرفته اند و آن هایی که واکسن را نگرفته اند استفاده کرد؛ بنابراین برای محاسبه کارآمدی از فرمول زیر استفاده میکنیم:

## Results of Randomized Trials

Efficacy = reduction in risk

$$\text{Efficacy} = \frac{\text{Rate in placebo} - \text{Rate in treated}}{\text{Rate in placebo}}$$

میزان کسانی که واکسن دریافت کرده اند.      میزان کسانی که دارونما دریافت کرده اند

$$= 1 - \frac{\text{Rate in treated}}{\text{Rate in placebo}}$$

ممکن است چگونگی تاثیر یک رژیم درمانی در شرایط مطلوب با کارسازی آن در شرایط عینی تفاوت داشته باشد، یعنی وقتی ما می گوئیم کارآمدی، یعنی در شرایط کاملاً مطلوب، اما این وقتی در سطح جامعه در شرایط عینی و واقعی به کار برده میشود، ممکن است متفاوت باشد. اگر چه کارآزمایی های بالینی تصادفی در اغلب اوقات، کارایی یک رژیم درمانی را ارزشیابی میکنند ولی اغلب این دو واژه یعنی کارآمدی و کارایی را به جای هم به کار میبرند اما معمولاً این ها در علم مدیریت و سایر علوم تعریف متفاوتی دارند.

**NNT**

یکی دیگر از روش های گزارش نتایج کارآزمایی بالینی NNT یا برآورد تعداد بیمارانی که ممکن است نیاز به درمان داشته باشند است، به این ترتیب میشود تعیین کرد که در چه شرایطی ممکن است بتوان از بروز یکی از پیامد های مورد نظر مثل ابتلا به بیماری یا مرگ و میر جلوگیری کرد، برای محاسبه آن از فرمول زیر استفاده میشود.

**number of patients who would need to be treated (NNT)**

$$NNT = \frac{1}{\left( \text{Rate in untreated group} \right) - \left( \text{Rate in treated group} \right)}$$

\* این میشود تعداد افراد لازم برای درمان.

به عنوان مثال اگر میزان مرگ در افراد درمان نشده ۱۷ درصد و در افراد درمان شده ۱۲ درصد باشد محاسبه NNT میشود ۲۰ این یعنی که ما باید ۲۰ نفر را درمان کنیم که از بروز یک مورد مرگ جلوگیری شود.

معمولاً در صورتی که این عدد کسری باشد آن را به نزدیک ترین عدد صحیح تعبیر میکنیم و از این روش میشود در پژوهش های مختلف مداخله ای شامل پیشگیری و یا درمان استفاده کرد و از همین روش نیز میتوان برای محاسبه خطر تاثیر سوء دارو استفاده کرد که به آن تعداد لازم برای آسیب دیدن میگوییم، به منظور تعیین احتمال آسیب دیدن یک بیماری که دارد یک دارو را مصرف میکند، همواره در محاسبه این اعداد احتمال اشتباهات قابل توجهی وجود دارد، بنابراین تفسیر صحیح نتیجه محاسبه همیشه با ۹۵ درصد اطمینان بیان میشود، علاوه بر این، این نوع محاسبات محدودیت های دیگری هم دارند یعنی این که در برآورد ارقام ما هیچ اطلاعی از کیفیت زندگی نداریم و یا بهبودی بیمار و یا تغییر تاثیر دارو در محاسبه در نظر گرفته نمیشود

بلکه مرگ و یا حیات بیمار یا وجود و عدم وجود تاثیرات دارو اندازه گیری میشود و به این دلیل ارزش محدودی برای بیمار دارد، به هر حال این نوع برآورد ها میتواند برای پزشکانی که در عمل از این روش های مداخله ای بهره میگیرند مفید باشد و آن ها میتوانند به این وسیله تاثیری که انتظار دارند از به کارگیری روش های پیشگیری و درمان به دست بیاورند را برآورد نمایند.

در بررسی تاثیر درمانی دو رژیم دارویی 4 نتیجه احتمالی ممکن است بدست بیاید:

### کادر ۱-۱۱. چهار نتیجه گیری ممکن در آزمایش متفاوت بودن یا نبودن درمان ها

۱.	درمان ها متفاوت نیستند و ما به درستی نتیجه می گیریم که آنها متفاوت نیستند.
۲.	درمان ها متفاوت نیستند ولی ما نتیجه می گیریم که آنها متفاوتند.
۳.	درمان ها متفاوتند ولی ما نتیجه می گیریم که آنها متفاوت نیستند.
۴.	درمان ها متفاوتند و ما به درستی نتیجه می گیریم که آنها متفاوتند.

حالت اول ممکن است در واقعیت اختلافی در کارایی 2 رژیم درمانی وجود نداشته باشد یعنی اینکه درمان با رژیم A بهتر یا بدتر از B نیست و ما در بررسی نمونه مورد پژوهش خود نیز به این نتیجه رسیده ایم؛ یعنی در واقعیت اختلافی وجود نداشته باشد و ما نیز به درستی به این نتیجه رسیده ایم.

حالت دوم ممکن است اختلافی در کارایی دو رژیم درمانی وجود نداشته باشد ولی ما نتیجه بگیریم که تاثیر این دو دارو در دو گروه بررسی شده ما متفاوت است؛ این نتیجه گیری بر مبنای نمونه آزمایش شده ما خطا دارد چون واقعیت چیز دیگری است.

حالت سوم در واقعیت اختلافی در کارایی 2 رژیم درمانی وجود داشته باشد اما ما نتیجه گیری کنیم که تاثیر این دو دارو متفاوت نیست؛ این نتیجه گیری بر مبنای نمونه آزمایش شده ما نیز خطا دارد.

در حالت چهارم ممکن است اختلافی در تاثیر درمانی این دو رژیم دارویی وجود نداشته باشد و مانیز نتیجه گیری کنیم که تاثیر این دو دارو در گروه های مورد مطالعه ما متفاوت است؛ این نتیجه گیری بر مبنای نمونه مورد آزمایش ما صحیح است.

\* برای بیان بهتر این 4 حالت از جدول 2 در 2 استفاده میکنیم:



## Possible outcomes of a randomized trial: summary

	REALITY	
	Treatments are NOT different	Treatments ARE different
POSSIBLE CONCLUSIONS	We conclude treatments are NOT different from each other Correct decision (cell a)	Type II error (cell b)
	Type I error (cell c)	Correct decision (cell d)
	We conclude treatments ARE different from each other	

	REALITY	
	Treatments are NOT different	Treatments ARE different
POSSIBLE CONCLUSIONS	We conclude treatments are NOT different from each other Correct decision (cell a)	Type II error (probability = $\beta$ ) (cell b)
	Type I error (probability = $\alpha$ ) (cell c)	Correct decision (cell d)
	We conclude treatments ARE different from each other	

شکل ۵-۱۱. پی آمدهای ممکن یک کارآزمایی تصادفی شده:

$\beta, \alpha$

در دو ستون عمودی این جدول آنچه که واقعیت دارد ثبت شده؛ یعنی یا کارایی داروی A و B متفاوت است یا کارایی یکسان دارند؛ در ردیف ها تصمیم های ما یا نتیجه پژوهش ما ثبت شده. بنابراین 4 احتمال در 4 خانه جدول درج شده اند a و b و c و d. از بین این 4 حالت در بهترین شرایط نتیجه پژوهش ما باید در دو خانه a, d قرار بگیرد، یعنی نتیجه پژوهش ما باید با واقعیت مورد بررسی هم خوانی داشته باشد اما در عمل همیشه اینگونه نیست و شاید بتوان گفت که این حالت که وقتی بین اثر درمانی دو رژیم درمانی واقعاً اختلافی وجود نداشته باشد و ما به اشتباه تاثیر آنها را متفاوت بدانیم، کمتر اتفاق افتاده اند. خانه c نتیجه گیری نادرست بوده و این خطا را نوع اول میگویند هم چنین ممکن است تاثیر درمانی دو رژیم واقعاً متفاوت باشد ولی در نتیجه گیری ما به اشتباه یکسان گفته شده باشد یعنی خانه b این نوع نتیجه گیری غلط تحت عنوان خطای نوع دو خوانده میشود.

احتمال ارتکاب خطا نوع اول را  $\alpha$  میگوییم که ممکن است در نتیجه گیری های مطالعات RCT اتفاق بیافتد و احتمال ارتکاب خطای نوع دوم را B میگوییم؛ منفی آلفا در گزارش نتایج همان p value است که سال ها است در مطالب عملی به کار رفته است وقتی با عبارت p کمتر از 0.05 برخورد میکنیم این اشاره دارد به اینکه در پژوهش ما به این نتیجه رسیده ایم که تاثیر رژیم داروی A, B متفاوت است حال احتمال اینکه این اختلاف تنها بر اساس شانس به وجود آمده باشد و اینکه این اختلاف بین گروه های ما انعکاس واقعی اختلاف بین دو رژیم



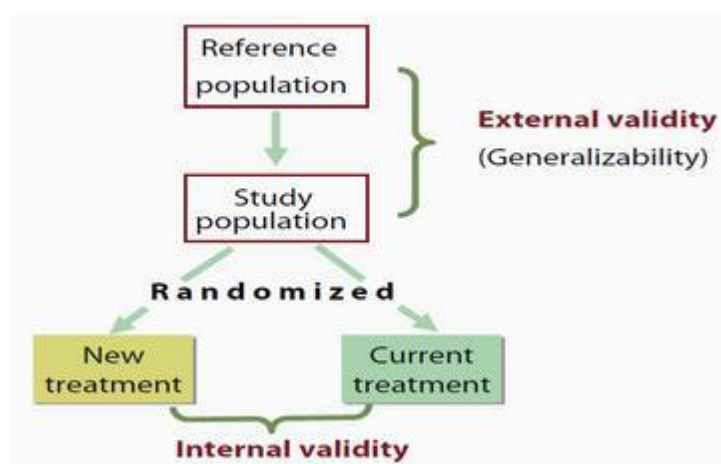
درمانی نباشد تنها 5 درصد است.

ستون دوم جدول مربوط به زمانی است که به صورت واقعی بین دو رژیم درمانی اختلاف وجود دارد همانطور که در جدول دیده میشود تاثیر درمانی این دو رژیم دارویی متفاوت است پس دو احتمال برای تصمیم گیری از نتیجه وجود دارد: ممکن است به اشتباه نتیجه گیری شود که تاثیر درمانی این دو رژیم دارویی یکسان است که خطای نوع دوم یا B است یا ممکن است ما به درستی به تفاوت تاثیر درمانی این دو دارو پی ببریم چون جمع احتمالات مساوی یک است و احتمال بروز خطای نوع دوم B است بنابراین احتمال اینکه ما به درستی در پژوهشی که بر روی نمونه خود اجرا کرده ایم تصمیم گیری کنیم که اثر درمانی این دو رژیم درمانی متفاوت است B-1 خواهد بود؛ این احتمال یعنی یک منهای بتا به توان پژوهش یا توان آزمون آماری پژوهش معروف

است. وقتی توانایی دو رژیم دارویی در درمان یک بیماری واقعا متفاوت است توان پژوهش بیان میکند که ما در بررسی خودمان تا چه اندازه توانایی تشخیص این تفاوت را داشته ایم.

\* هدف نهایی ما از بررسی های کارآزمایی بالینی عمومیت دادن نتایج آن به جامعه ای فراتر از نمونه مورد پژوهش است؛ فرض کنید می خواهیم تاثیر یک داروی جدید را برای

### Internal and External Validity in a Randomized Trial



بیماران آرتریت روماتوئید ارزیابی کنیم؛ یعنی ببینیم این داروی جدید نسبت به داروی رایج آیا همان تاثیر را دارد یا تاثیر بیشتری در بهبودی دارد شکل طراحی ما را برای انجام این پژوهش نشان میدهد، ما یک گروه جمعیتی را از درون یک جامعه بزرگتر تعریف شده انتخاب کرده ایم؛ یعنی یک گروه فرعی از این جمعیت تعریف شده جامعه مورد پژوهش ما را تشکیل میدهد؛ یعنی زیر گروه تمام افراد جامعه تمام بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در نظر میگیریم و جمعیت تعریف شده تمام بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئیدی است که در پژوهش ما شرکت میکنند و جامعه مورد پژوهش ما را تشکیل میدهند؛ اگر این پژوهش با بیمارانی که در درمانگاه های مورد نظر ما درمان شده اند اجرا شده باشد، ما علاقه مندیم که بتوانیم بگوییم رژیم دارویی جدید تاثیر درمانی بهتری از رژیم دارویی جاری داشته است و این مزیت تنها برای بیماران درمان شده در این درمانگاه ها نیست بلکه برای تمام بیماران آرتریت روماتوئید صرف نظر از اینکه در کجا درمان شده اند تاثیر

بهتری دارد در این صورت نتیجه به دست آمده در جمعیت محدود ما، در یک جامعه بزرگتر نیز کاربرد دارد که به آن **external validity** یا اعتبار خارجی یا تعمیم پذیری گفته میشود یعنی ما علاقه مندیم یافته های به دست آمده در پژوهش خود را عمومیت دهیم و برای سایر افرادی که در پژوهش شرکت نکرده اند نیز قابل استفاده باشد.

برای اینکه بدانیم بیماران انتخابی ما تا چه اندازه نمایانگر جمعیت تعریف شده است اول باید خصوصیات افراد شرکت نکرده در برنامه را مشخص کنیم و آن قسمت از خصوصیات بیماران شرکت کرده که با بیماران شرکت نکرده تفاوت دارد را مشخص کنیم ممکن است این اختلافات مانع از عمومیت دادن نتیجه به سایر بیمارانی که در برنامه شرکت نکرده اند باشند، ممکن است ما علاقه مند باشیم که نتیجه به دست آمده قابل استفاده برای سایر بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید صرف نظر از محل و یا مراکز درمانی آن ها باشد، اما باید توجه کنیم که به ندرت ممکن است انتخاب تصادفی از تمام بیماران عملی باشد چون ما بیماران را در مراکز درمانی انتخاب میکنیم از طرفی هم امیدواریم که جمعیت تعریف شده نماینده تمام بیماران باشد که این فرض نیز اگر عملی باشد به ندرت اتفاق میافتد.

نوع دیگر اعتبار در مطالعات کارآزمایی بالینی داریم به نام اعتبار داخلی یا **internal validity** که در رابطه با درستی انتخاب تصادفی شرکت کنندگان در برنامه پژوهشی و اجتناب از بایاس های مهم طرح ریزی است. گفته میشود که طرح های پژوهشی کارآزمایی بالینی بدلیل انتخاب تصادفی بیماران جز **gold standard** های **primary study** ها هستند و در صورتی که انتخاب تصادفی بیماران به درستی انجام شود انتخاب تصادفی مانع از تاثیر نفوذ پژوهشگران در انتخاب شیوه درمانی برای بیماران میشود و باعث جلوگیری از هرگونه بایاس پژوهشگر میشود در صورتی که طرح پژوهشی ما وسعت کافی داشته باشد شانس زیادی دارد که انتخاب تصادفی بیماران حتی تاثیر برخی از عوامل تاثیر گذار و مهم بر نتیجه مثل سن، جنس و نژاد و یا عوامل دیگری که هنگام انتخاب تصادفی ملزوم نشده و یا ما از تاثیر آنها بی خبریم یا مورد توجه ما قرار نگرفته پوشش دهد.

بنابراین **external validity** یعنی آیا افراد شرکت کننده در برنامه معرف تمام افراد آن جامعه هستند؟ **internal validity** به درستی انجام کار مربوط میشود این پژوهشی که ما انجام دادیم چقدر اعتبار دارد؟ روش به کار گرفته شده، روش های جلوگیری از بایاس چقدر رعایت شده اند یا نشده اند؟

اداره امور مواد غذایی و دارویی ایالات متحده **FDA** به منظور تعیین ارزش درمانی و استاندارد سازی دارو های جدید آن ها را در 4 مرحله مورد آزمایش قرار میدهد.

مرحله اول کارآزمایی از نوع پژوهش های فارماکولوژی بالینی است به این معنی که بی خطر بودن دارو بر روی 20 تا 80 نفر از بیماران آزمایش میشود در این مرحله سمیت و تاثیر دارویی مثل بی خطر بودن مقدار مصرف بی خطر آن برای انسان و آثار جانبی دارو مورد بررسی قرار میگیرد در صورتی که داروی جدید از این مرحله عبور کند وارد مرحله 2 میشود.

مرحله دوم نیز شامل پژوهش های بالینی است به این ترتیب که داری جدید بر روی 100 - 300 نفر از بیماران به منظور ارزشیابی تاثیر درمانی و هم چنین بی خطر بودن آن آزمایش میشود.

مرحله سوم شامل یک برنامه پژوهشی کارآزمایی تصادفی کنترل شده بزرگ برای ارزیابی اثر درمانی و بی خطری نسبی داروی جدید است در این نوع پژوهش معمولاً 1000 - 3000 نفر در مطالعه شرکت میکنند و جمع آوری این جمعیت بزرگ اغلب در عمل با مشکلاتی رو به رو است و گاهی برای تامین این تعداد بیمار لازم است از بیش از یک مرکز پژوهشی استفاده کنیم اگر در همان مراحل اولیه پیش بینی شود که جذب این تعداد شرکت کننده از یکی دو مرکز مشکل است برنامه پژوهشی برای اجرا در چند مرکز پژوهشی مختلف تنظیم میشود.

مرحله چهارم با سه مرحله دیگر تفاوت دارد ممکن است تا سال ها بعد از مصرف یک دارو بعضی از اثرات جانبی آن مثل سرطان زایی بروز پیدا نکند و این مشکل نکته ای است که امروزه به صورت روز افزون مورد توجه قرار گرفته است علاوه بر این ممکن است بروز این آثار ناخواسته یک داروی جدید آنقدر نادر باشد که حتی در این پژوهش نسبتاً بزرگ کارآزمایی بالینی هم مشخص نشود اما وقتی دارو اجازه مصرف گرفت و در مقیاس وسیعی مصرف شد، آثار نامطلوبی که در کار آزمایی مشخص نشده بود اینجا می تواند خودش را نشان دهد؛ بنابراین مرحله چهارم کارآزمایی بالینی که به آن مراقبت پس از معرفی دارو به بازار مصرف می گویند به سه مرحله قبلی اضافه شد پس مثل مرحله 1 و 2 و 3 تصادفی نیست بلکه آثار ناخواسته داروی جدید را بعد از آنکه دارو وارد بازار مصرف شد زیر نظر میگیرند برای آنکه پیگیری این آثار از ارزش مناسب برخوردار باشد یک نظام گزارش دهی با کیفیت بالا نیاز دارد مرحله چهارم اغلب بر گزارش تعداد آثار جانبی و ناخواسته داروی جدید و تعداد بیمارانی که این عارضه را داشته اند متمرکز است پس بنابراین وقتی ما میشنویم که FTA بعد از 10 سال یک دارو را برای یک بیماری تایید کرد یعنی بعد از 10 سال به این نتیجه رسیده که در مصرف در صنعت وسیع در جهان این دارو عوارض جانبی قابل ملاحظه ای ندارد و آنرا برای آن بیماری خاص توصیه میکند.