

کار آزمایی بالینی تصادفی داروی تیناگراست

محصول شرکت آریا تیناژن در مقایسه با داروی مرجع

نئوپوزن محصول شرکت Amgen برای پیشگیری از تب

و نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی

مدیر اجرایی طرح

دکتر سید رضا خاندوزی

فهرست مطالب

۴.....	گروه تحقیق
۵.....	تغییرات حین انجام مطالعه در فرایند ثبت
۵.....	وضعیت کنونی دارو در کشور
۶.....	چکیده
۷.....	بیان مسئله و ضرورت انجام طرح
۱۳.....	سابقه طرح و بررسی متون
۲۱.....	اهداف و فرضیات
۲۳.....	روش تحقیق
۲۴.....	نوع مطالعه
۲۴.....	معیارهای ورود
۲۵.....	معیارهای خروج
۲۵.....	مکان و جمعیت مورد مطالعه
۲۶.....	زمان انجام مطالعه
۲۶.....	مداخله

پیامدهای مورد مطالعه و تعریف آنها.....	۲۶
حجم نمونه کارآزمایی.....	۳۰
نحوه تصادفی سازی.....	۳۱
کور سازی و نحوه انجام آن.....	۳۲
روش اجرای طرح.....	۳۲
جدول ۱- مشخصات پروتکل شیمی درمانی.....	۳۳
جدول شماره ۲ - زمانبندی.....	۳۴
جدول شماره ۳- پیامدهای مطالعه.....	۳۵
نحوه جمع آوری نمونه ها و اطلاعات.....	۳۶
روشهای تجزیه و تحلیل آماری.....	۳۶
ملاحظات اخلاقی.....	۳۷
مطالعات بالینی.....	۳۷
محدودیت های تحقیق.....	۳۸
یافته های حاصل از تجزیه و تحلیل.....	۳۹
بحث و نتیجه گیری.....	۷۸
منابع.....	۸۲

گروه تحقیق

گروه مشاوره و هدایت علمی مطالعه و مسئولیتهای آنان:

نام پزشک	تخصص	مسئولیت
دکتر سید رضا خاندوزی	متخصص رادیوتراپی و انکولوژی	سرپرست
دکتر جمشید انصاری	متخصص رادیوتراپی و انکولوژی	همکار
دکتر عطاالله جهانگیری راد	متخصص رادیوتراپی و انکولوژی	همکار
دکتر حسین فودازی	متخصص رادیوتراپی و انکولوژی	همکار
دکتر رباب انبیایی	متخصص رادیوتراپی و انکولوژی	همکار
دکتر علی یعقوبی جویباری	متخصص رادیوتراپی و انکولوژی	همکار
دکتر احسان حاتمی	متخصص رادیوتراپی و انکولوژی	همکار

پایش و مدیریت داده ها :

دکتر عباسعلی کشتکار	متخصص اپید میولوژی و آمار
---------------------	---------------------------

گروه پایش و مدیریت شرکت کنندگان در مطالعه از نظر عوارض نامطلوب ناشی از دارو و دیگر پیامدهای ناشی از شرکت در مطالعه

نام پزشک	تخصص	مسئولیت
دکتر سید رضا خاندوزی	متخصص رادیوتراپی و انکولوژی	سرپرست
دکتر جمشید انصاری	متخصص رادیوتراپی و انکولوژی	همکار
دکتر عطاالله جهانگیری راد	متخصص رادیوتراپی و انکولوژی	همکار
دکتر حسین فودازی	متخصص رادیوتراپی و انکولوژی	همکار
دکتر رباب انبیایی	متخصص رادیوتراپی و انکولوژی	همکار

همکار	متخصص رادیوتراپی و انکولوژی	دکتر علی یعقوبی جویباری
همکار	متخصص رادیوتراپی و انکولوژی	دکتر احسان حاتمی

پشتیبان مالی مطالعه:

شرکت تحقیقاتی-تولیدی آریا تیناژن سهامی خاص به شماره ثبت ۷۵۵۰ و شناسه ملی ۱۰۱۰۲۷۰۶۴۹۷ در سال ۱۳۸۴ تاسیس گردید و در سال ۱۳۹۲ به بهره برداری رسید و جهت ورود دارو به بازار از این مطالعه پشتیبانی کرده است.

کمیته علمی-اجرایی انتصابی:

نام و نام خانوادگی	تخصص
دکتر مجید شهبازی	متخصص ژنتیک و ایمونولوژی
دکتر شهریار امیدوار	داروساز
دکتر حسین امینی	فارماکولوژیست
دکتر الهه ادیبی	پزشک عمومی
صدیقه تجری	کارشناسی ارشد مهندسی تولیدات گیاهی

تغییرات حین انجام مطالعه در فرایند ثبت دارو:

از آنجایی که شروع مطالعه بالینی قبل از برندینگ دارو صورت گرفت، تغییر نام داروی وارد شده به مطالعه از ATG filgrastim به نام ژنریک دارو Filgrastim با تایید سازمان غذا و دارو طبق نامه ۶۶۵/۱۳۹۴۶۸ در تاریخ ۹۲.۰۴.۱۹ انجام شد. نام دارو در تاریخ ۹۲.۱۱.۲۸ با برند تجاری Tinagrast ثبت شد و بعد از مراحل قانونی وارد مطالعه بالینی شد. تغییر بچ سرنگ های از پیش پر شده داروی تیناگراست از AH001 به AH004 جهت استفاده در مطالعه بالینی که با دریافت تاییدیه اداره کل غذا و دارو به شماره نامه ۴۳۲۴۱ / ۶۶۵ در تاریخ ۹۴.۰۴.۰۱ انجام شد.

وضعیت کنونی دارو در کشور:

بر اساس آمارهای ارائه شده از سال ۸۰ تا ۹۱ مصرف داروی فیلگراستیم روند صعودی را نشان می دهد. داروی تیناگراست با فرمولاسیون کاملاً مشابه خارجی، بعد از انجام مطالعه کارآزمایی بالینی، در فروردین ۹۳ با تاییدیه وزارت بهداشت وارد بازار شد و توانست طی مدت کوتاهی اعتماد پزشکان و بیماران را به خود جلب کند به طوری که با توجه به آمار ۶ ماهه اول ۹۴، ۴۱.۸٪ سهم بازار به خود اختصاص داد.

چکیده

از ابتدای دهه ۱۹۴۰ میلادی، شیمی درمانی بعنوان یکی از راهبردهای درمانی در سرطانها مورد استفاده قرار گرفت متأسفانه در کنار اثرات مفید حاصل از شیمی درمانی (از بین بردن سلولهای سرطانی)، سلولهای طبیعی و زنده بافتها و ارگانهای مختلف بدن، بخصوص سلولهایی که از نظر تقسیم سلولی سریع هستند، نیز به درجات مختلفی تحت این آسیب قرار میگیرند. از منظر تئوریک، همه رژیمهای شیمی درمانی میتوانند سرکوب سیستم ایمنی و مغز استخوان را موجب میگردند. این سرکوب میتواند کاهش گلبولهای سفید، گلبولهای قرمز و پلاکت را موجب گردند. داروی G-CSF نوترکیب با نام ژنریک فیلگراستیم به عنوان یک درمان موثر و مهم در پیشگیری از کاهش نوتروفیلهای خون شناخته میشود. لذا این پژوهش به صورت کار آزمایشی بالینی و با هدف بررسی تاثیر کار آبی فیلگراستیم ساخت شرکت آریا تیناژن با نام تجاری تیناگراست در پیشگیری و درمان نوتروپنی متعاقب شیمی درمانی و مقایسه آن با نمونه خارجی طراحی شده است. این پژوهش به صورت کار آزمایشی بالینی موازی، تصادفی، دو سو کور، چند مرکزی طراحی شده است. به این ترتیب که بیماران با تشخیص سرطان پستان که شرایط ورود به مطالعه را داشته باشند به صورت تصادفی در دو گروه ساماندهی میشوند. ۹۲ بیمار واجد شرایط وارد مطالعه شدند و پس از تخصیص تصادفی ۴۹ بیمار در گروه نئوپوژن، ۴۳ بیمار در گروه تیناگراست قرار گرفتند. هر بیمار ۵ میکروگرم نئوپوژن یا تیناگراست به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه ۲۴ ساعت پس از آغاز هر سیکل شیمی درمانی (هر سیکل شیمی درمانی ۲۱ روز یا سه هفته می باشد) دریافت نمود.

یافته های این کارآزمایی نشان داد که در مقاطع زمانی پیگیریهای اول تا سوم، در دو گروه درمانی، بیش از ۹۵ درصد افراد، به سطوح نوتروفیل طبیعی دست پیدا نمودند (شاخص تعداد مطلق نوتروفیلهای خون بالاتر از ۱۵۰۰ در میلیتر مکعب خون). تنها در پیگیری مقطع زمانی چهارم، شاخص سطوح نوتروفیلی طبیعی در دو گروه درمانی، پایین تر از مقاطع زمانی قبلی بود که البته باز هم در دو گروه تفاوت آماری معنی داری بین این شاخص مشاهده نگردید (در دو گروه Neupogen و Tinagraft به ترتیب ۷۶.۷ و ۷۴.۴ درصد افراد دارای سطوح نوتروفیل نرمال یا طبیعی بودند) ($p>0.05$). در اکثریت مقاطع زمانی از سیکل اول تا چهارم و در اکثریت راهکارهای استفاده شده در آنالیز داده ها، تفاوت معنی داری بین نتیجه درمانی در دو گروه مشاهده نشد و میتوان نتیجه گرفت که انتظار یافته های درمانی در این دو دارو با یکدیگر مشابه میباشد.

بیان مسئله و ضرورت انجام طرح

بر اساس گزارش جهانی سرطان توسط انجمن سرطان آمریکا^۱ در سال ۲۰۱۲، در دو جنس ۱۴.۱ میلیون مورد جدید سرطان بروز داشته که ۸ میلیون نفر (۸۲٪) در کشورهای در حال توسعه می باشد. (این میزان به غیر از سرطان غیر ملانومایی پوست می باشد که آمار آن به صورت دقیق ثبت نشده است)، و دومین علت منجر به مرگ بعد از حوادث قلبی عروقی محسوب می شود. سرطان های دستگاه تنفسی (ریه، نای، برونش) در مردان و سرطان پستان در زنان در رده اول در دنیا قرار دارند. و مرگ ناشی از آن نیز در سال ۲۰۱۲، ۸.۲ میلیون مورد گزارش شده است که از نظر فراوانی نوع سرطان منجر به مرگ، مشابه بروز سرطان می باشد [۱]

از ابتدای دهه ۱۹۴۰ میلادی، شیمی درمانی بعنوان یکی از راهبردهای درمانی در سرطانها مورد استفاده قرار گرفت. از آن زمان در این روش، پیشرفتهای زیادی صورت گرفته، بنحویکه امروزه شیمی درمانی در کنار پرتودرمانی و عمل جراحی، یکی از روشهای معمول در درمان بیماران مبتلا به سرطان از نوع بدخیم می باشد [۲]. متأسفانه در کنار اثرات مفید حاصل از شیمی درمانی (از بین بردن سلولهای سرطانی)، سلولهای طبیعی و زنده بافتها و ارگانهای مختلف بدن، بخصوص سلولهایی که از نظر تقسیم سلولی سریع هستند، نیز به درجات مختلفی تحت این آسیب قرار میگیرند. پروتکلهای مختلف شیمی درمانی در درمان سرطانهای مختلف، بر اساس اصل اساسی به حداکثر رسانی حذف سلولهای سرطانی و به حداقل رسانی اثرات منفی بر روی سلولهای سالم و طبیعی، تدوین میگردد. فلذا بر اساس این اصل، پروتکلهای مختلف شیمی درمانی در درمان سرطانهای مختلف، تدوین شده و این پروتکل ها با پیشرفت داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی بهینه تر میگرددند [۳].

¹American Cancer Society

منطقه مختلف امریکا (بر اساس داده های نظام مراقبت سرطان)، وقوع سرکوب مغز استخوان مرتبط با شیمی درمانی (صرف نظر از اینکه منجر به بستری در بیمارستان بشود یا خیر) بعنوان پیامد اصلی مطالعه، ارزیابی گردید. بر اساس یافته های این مطالعه، میزان بروز نوتروپنی کوتاه مدت (ظرف کمتر از ۳ ماه) در رژیمهای مختلف شیمی درمانی بین ۱۱.۰ تا ۴۷.۷ به ازای هزار شخص سال برای سرطان پستان و بین ۲۵.۲ تا ۸۰.۹ به ازای هر هزار شخص سال برای سرطان تخمدان متفاوت بود. میزان بروز نوتروپنی طولانی مدت (ظرف بیش از ۳ ماه) در رژیمهای مختلف شیمی درمانی در سرطان پستان بین ۱۸.۸ تا ۴۰.۶ به ازای هر هزار شخص سال و برای سرطان تخمدان بین ۳۵.۳ تا ۱۰۹.۱ به ازای هر هزار شخص سال در نوسان بود. همچنین در اکثر رژیمهای شیمی درمانی، رابطه دوز - پاسخ بین مقادیر مختلف یا سیکلهای شیمی درمانی با وقوع توکسیسیته مغز استخوان مشاهده گردید [۸].

از طرفی کاهش دوز شیمی درمانی و یا به تاخیر انداختن سیکل بعدی [۹] در اکثر سرطان ها از جمله سرطان کولورکتال [۱۰] سرطان ریه [۱۱] و سرطان پستان [۱۲] منجر به بدتر شدن پیش آگهی بیمار میشود.

فاکتور محرک رشد کلونی گرانولوسیت^۲، یک گلیکوپروتئین، فاکتور رشد یا سیتوکاین است که توسط سلول های اندوتلیوم، ماکروفاژها و بعضی از سلول های سیستم ایمنی در بدن ترشح می شود و با تحریک مغز استخوان موجب تحریک و تمایز گرانولوسیتها می شوند. همچنین از این فاکتور به عنوان القا کننده قوی حرکت سلولهای بنیادی خونی^۳ یاد می شود و موجب ورود آنها به خون محیطی می شوند.

علاوه بر تاثیرات عمده مذکور، G-CSF یک فاکتور نوروتروپیک است، و با تاثیر بر سیستم عصبی مرکزی می تواند باعث تولید سلول های عصبی جدید^۴ شود و از مرگ برنامه ریزی شده آنها جلوگیری کند. با تکیه بر این ویژگی دانشمندان در تلاشند به راه های جدیدی جهت درمان بیماری های سیستم عصبی دست یابند. [۱۳-۱۵]

G-CSF موشی برای اولین بار در سال ۱۹۸۳ در کشور استرالیا و همچنین شکل انسانی آن نیز در سال ۱۹۸۶ در ژاپن، امریکا و آلمان تولید شد [۱۶-۱۸]

این فاکتور بیش از دو دهه است که به عنوان عامل غیر قابل چشم پوشی جهت پیشگیری و درمان نوتروپنی القا شده به دنبال شیمی درمانی مورد استفاده قرار میگیرد [۱۹] همچنین می تواند باعث کاهش خطر نوتروپنی با یا بدون تب طی انجام شیمی درمانی، کاهش بروز عفونت، کاهش نیاز به آنتی بیوتیک و نیز باعث تسریع بهبود وضعیت نوتروفیل ها^۵ میشود [۲۰-۲۰].

²Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF)

³Hematopoietic Stem Cell (HSCs) mobilization

⁴Neurogenesis

⁵Time to ANC recovery

[۲۴] شایان ذکر است در بیماران دریافت کننده، فاکتور نیاز به کاهش دوز شیمی درمانی و یا تاخیر آن، کاهش می یابد [۲۵].

[۲۶]

پس از تولید انبوه این فاکتور، بتدریج در بازار دارویی کشورهای مختلف وارد شده و بطور روتین در بیماران مختلف سرطانی، بخصوص افرادی که دچار عارضه نوتروپنی متعاقب شیمی درمانی میگردند، مورد استفاده قرار میگیرد. این فاکتور برای اولین بار توسط شرکت Amgen و با نام تجاری Neupogen تولید شد. امروزه چندین فراورده ژنریک این فاکتور در بازار دارویی کشورهای اروپایی و استرالیا وجود دارد. Filgrastim یک شکل نو ترکیب انسانی این فاکتور است که در باکتری E. coli ساخته شده است.

اغلب مطالعات پژوهشی منتشر شده در جهان بر روی Filgrastim (با نام تجاری Neupogen) صورت گرفته است. Neulasta نیز نام تجاری شکل پگیله^۶ یا PEG-Filgrastim میباشد. Neupogen تولید شده توسط Amgen، در سال ۱۹۹۱ توسط سازمان غذا و دارو آمریکا به عنوان داروی پیشگیری از نوتروپنی در بیماران سرطانی بعد از شیمی درمانی مورد قبول قرار گرفت، البته شرکت Roche سوئیس از سال ۱۹۸۹ حق امتیاز فروش این دو دارو را (تحت لیسانس) در کشورهای مختلفی از جمله خاورمیانه به دست گرفته بود که از ژانویه ۲۰۱۴ مجدداً به شرکت Amgen واگذار شد [۲۷، ۲۸].

Lonograstim نیز یک شکل نو ترکیب انسانی دیگر فاکتور محرک رشد گرانولوسیتها است که در سلولهای تخمدان هامستر چینی ساخته شده است [۲۹]. انجمن کلینیکال انکولوژی آمریکا (ASCO) اولین بار در سال ۱۹۹۴ راهنمای استفاده از این فاکتورها را منتشر کرد. دستورالعمل استفاده به صورت پیشگیری اولیه (در سیکل اول) هنگامی که خطر پیش بینی شده بروز تب و نوتروپنی به دنبال شیمی درمانی بیشتر از ۴۰٪ باشد، گزارش شد که این میزان در سال ۲۰۰۶ به ۲۰٪ تغییر کرد [۳۰، ۳۱].

در سال ۲۰۰۷ در مجله کلینیکال انکولوژی آمریکا گزارشی مبنی بر بررسی نتایج ۱۷ مطالعه کارآزمایی کنترل بر روی ۳۴۹۳ بیمار مبتلا به سرطان پس از دریافت شیمی درمانی، اعلام شد که در آن کاهش تب و نوتروپنی و مرگ به دنبال عفونت بعد از مصرف GCSF به منظور پیشگیری را تایید می کرد [۲۵].

^۶ در فرایند پگیله کردن فاکتور محرک رشد گرانولوسیتها، نیمه عمر این فاکتور در بدن افزایش یافته، فلذا فواصل تزریق نسبت به شکل معمولی آن، طولانیتر خواهد بود.

در مقابل در همان سال، مطالعه ای دیگر انجام شد که به بررسی نتایج ۱۴۸ کار آزمایی انجام شده پرداخته بود و هیچ تاثیری برای فاکتور رشد در شرایط مشابه در کاهش مورتالیتی بیماران قائل نبود. در صورتی که کاهش بروز عفونت را به دنبال مصرف این فاکتور را محرز مینداشت [۳۲].

با بررسی های انجام شده بر روی مطالعات مختلف توسط انجمن کلینیکال انکولوژی امریکا از اکتبر ۲۰۰۵ تا سپتامبر ۲۰۱۴، آخرین نسخه به روز رسانی شده در ارتباط با مصرف این فاکتور در جولای ۲۰۱۵ منتشر شد. از مواردی که می توان به آن اشاره کرد استفاده از فاکتورهای محرک رشد کلنی های خونی^۷ به منظور پیشگیری، هنگامی که خطر بروز تب و نوتروپنی بیشتر مساوی ۲۰٪ باشد و هیچ پروتکل درمانی جایگزینی که نیاز به این فاکتور نداشته باشد، موجود نباشد.

همچنین در پیشگیری اولیه هنگامی که با توجه به شرایط بیمار (سن، ماهیت بیماری، رژیم شیمی درمانی مورد نیاز) خطر تب و نوتروپنی بالاست. استفاده در رژیم های شیمی درمانی Dose-Dense که استفاده از این فاکتور لازم است، فقط باید به مطالعه های کارآزماییایی که طراحی مناسب و بجا داشته اند و توسط معلومات و یافته های مفید و اثر بخش حمایت می شوند، محدود شود. همچنین استفاده از این فاکتور جهت بیمارانی که در معرض اشعه مرگبار رادیو تراپی کل بدن^۸ قرار میگیرند مورد تایید می باشد [۳۳].

G-CSF یکی از داروهای در دسترس در ایران است که با کاهش شدت عوارض شیمی درمانی، امکان استفاده از روش ها و برنامه های درمانی جدید را در کشورمان ممکن ساخته و اکنون بعنوان جزء تفکیک ناپذیری از روش های نوین مراقبتی پس از شیمی درمانی مطرح است. تا چندی پیش تنها شکل موجود از G-CSF در ایران Neupogen شرکت Roche بود که با توجه به شیوع بالای سرطان، وسعت استفاده و قیمت بالای دارو، هزینه قابل توجهی را به خانواده بیمار، سازمان های بیمه گر و همچنین به بودجه وزارت بهداشت و درمان کشور تحمیل می ساخت. در حال حاضر G-CSF توسط چندین شرکت داخلی به بازار عرضه شده یا در حال انجام مطالعات کنترل کیفی و بالینی برای دریافت مجوز ورود به بازار می باشد. داروی Tinageast توسط شرکت آریا تیناژن ساخته شده و کلیه کنترل های کیفی تولید بر روی آن انجام گردیده و نتایج آنها موید کیفیت مطلوب و قابل مقایسه آن با فرآورده تجاری مرجع (Neupogen) است. هدف از انجام مطالعه حاضر اثبات برابری اثربخشی آن با فرآورده مرجع در بیماران سرطانی از جنبه میزان بروز نوتروپنی و شدت آن و بروز تب و نوتروپنی پس از شیمی درمانی است.

نوآوری طرح:

این طرح منجر به استفاده از دارویی مشابه ایرانی با قیمت ۱/۴ برند اصلی و باعث صرفجویی ارزی می گردد.

⁷Hematopoietic colony-stimulating factors (CSFs)

⁸Total-body radiotherapy

سابقه طرح و بررسی متون

در جستجوی انجام شده در بانکهای اطلاعاتی بین المللی، به غیر از نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی فازهای ۱ و ۲ فاکتور محرک رشد گرانولوسیتی که در فاصله سالهای ۱۹۸۹ تا ۱۹۹۸ انجام گردید، کارآزماییهای بالینی فاز ۳ بر روی بیماران مبتلا به انواع سرطانها، بطور محدود، تقریباً از سال ۱۹۹۵ آغاز گردید. کاملاً طبیعی است که کارآزماییهای اولیه، بصورت غیر تصادفی یا open-label بوده، لیکن با گذشت زمان، طراحیهای استاندارد تر این کارآزماییها بصورت تصادفی، به همراه گروه کنترل (با دارونما یا بدون آن) و دوسو کور پیشرفت پیدا نمود.

یکی از اولین کارآزماییهای بالینی تصادفی دو سو کور توسط Gogwin و همکاران (۱۹۹۸) [۳۴] بر روی بیماران مسن مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد انجام شد. ۲۵۵ بیمار ۵۵ ساله یا بالاتر مبتلا به این بدخیمی بصورت تصادفی به دو گروه که در یکی از آنها، پروتکل شیمی درمانی به همراه دارونما (گروه کنترل) و در گروه دیگر همان پروتکل به همراه G-CSF با دوز ۴۰۰ میکروگرم به ازای هر متر مربع سطح بدن بصورت انفوزیون وریدی ظرف مدت ۳۰ دقیقه و روزی یکبار در طول مدت درمان شیمی درمانی استفاده شد. از نظر شاخص پاسخ درمانی^۹ کل، دو گروه از نظر آماری تفاوتی نداشتند (در گروه دارونما ۵۰٪ و در گروه G-CSF ۴۱٪)، همچنین از نظر شاخص میانه بقاء کلی^{۱۰} نیز دو گروه وضعیت مشابه شاخص پاسخ درمانی داشتند که از نظر آماری معنی دار نبود (۹ ماه در گروه دارونما در مقابل ۶ ماه در گروه G-CSF)، لیکن از نظر شاخص مدت زمان مورد نیاز تا بهبود وضعیت نوتروفیلها، در گروه G-CSF ۱۵ درصد کوتاهتر از گروه دارونما بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود. هر چند استفاده از G-CSF بروز کل عفونتها و همچنین بروز عفونت کشنده را کاهش نداد، لیکن طول مدت ابتلاء به عفونت و نیاز به آنتی بیوتیک در گروه G-CSF نسبت به گروه دارونما کمتر بود که این تفاوتها از نظر آماری معنی دار بود.

Thatcher و همکاران (۲۰۰۰) [۳۵] در قالب کارآزمایی بالینی چند مرکزی شورای پژوهش پزشکی بریتانیا، اثربخشی G-CSF از نوع Lenograstim را در بهبود بقاء بیماران مبتلا به سرطان سلولهای کوچک ریوی (small cell lung cancer) مورد ارزیابی قرار دادند. در این کارآزمایی، ۴۰۳ بیمار مبتلا به این سرطان را بصورت تصادفی به دو گروه کنترل (گروه C) و گروه G-CSF (گروه G) تقسیم نمودند. گروه C تحت درمان با پروتکل سه دارویی شیمی درمانی دوکسوروبیسین، سیکلوفسفاماید و اتوپوسید هر سه هفته یکبار بمدت ۶ سیکل و گروه G تحت درمان با همان پروتکل البته با ۵۰ درصد دوز بالاتر، هر دو هفته بعلاوه Lenograstim قرار گرفتند.

^۹Complete Response

^{۱۰}Overall Survival

یافته های این مطالعه چند مرکزی نشان داد که میزان پاسخ درمانی کل در گروه G حدود ۴۰ درصد و در گروه C ۲۸ درصد بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری داشت. همچنین میزان بقاء بیماران نیز در گروه G نسبت به گروه C بهتر بود (نسبت خطر یا hazard ratio برابر با ۰.۸۰ با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین ۰.۶۵ تا ۰.۹۹).

Garsia-Carbonero و همکاران (۲۰۰۱) [۳۶] در یک کارآزمایی بالینی چند مرکزی بر روی بیماران سرطانی مبتلا به تب و نوتروپنی پر خطر، اثربخشی درمانی G-CSF را مورد ارزیابی قرار دادند. ۲۱۰ بیمار دارای یکی از انواع تومورهای solid که متعاقب پروتکل های مرسوم شیمی درمانی مبتلا به تب و نوتروپنی درجه ۴ گردیده بودند، بطور تصادفی به یکی از دو گروه آنتی بیوتیک Ceftazidime به اضافه Amikacine بدون G-CSF (گروه کنترل) و به همراه G-CSF با دوز ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم بصورت روزانه (گروه مداخله) تقسیم شدند. میانگین مدت زمان نوتروپنی درجه ۴ در گروه G-CSF دو روز و در گروه کنترل ۳ روز بود ($p < 0.05$). همچنین میانگین مدت زمان بستری نیز در گروه G-CSF حدود ۵ روز و در گروه کنترل حدود ۶ روز بود که این تفاوت نیز از نظر آماری معنی دار بود.

Del Giglio و همکاران (۲۰۰۸) [۳۷] در فاز سوم یک مطالعه کارآزمایی بالینی، به بررسی ارجحیت داروی XM02 نسبت به دارونما و برابری اثر بخشی با داروی نئوپوژن در کاهش بروز نوتروپنی شدید، تب و نوتروپنی در مبتلایان به سرطان پستان دریافت کننده رژیم doxorubicin/ docetaxel پرداختند.

۳۴۸ بیمار در ۱۰ کشور و ۵۲ مرکز در ۳ گروه به نسبت (۲.۲.۱) در سه گروه دارونما (۷۲ نفر) نئوپوژن (۱۳۶ نفر) و XM02 (۱۴۰ نفر) تقسیم شدند. فیلگراستیم با دوز $5\mu\text{g/kg/day}$ از یک روز بعد شیمی درمانی حداقل به مدت ۵ روز و حداکثر ۱۴ روز تزریق می شد. پیامد متغیر اولیه، مدت زمان نوتروپنی شدید در سیکل اول بود که در هر ۲ گروه XM02 (۱.۱ روز) و نئوپوژن (۱.۱ روز) تقریباً $\frac{1}{3}$ گروه دارونما (۳.۹ روز) بود. تفاوت این متغیر، بین دو گروه درمانی (۰.۲۸ روز) بود که این میزان در محدوده یکسان قرار داشت.

بروز تب و نوتروپنی در سیکل اول در گروه نئوپوژن (۱۲.۵٪)، XM02 (۱۲.۱٪) تقریباً برابر بود و حدوداً $\frac{1}{3}$ گروه دارونما (۳۶.۱٪) بود. روند افزایش و افت شمارش مطلق نوتروفیل^{۱۱} نیز در ۲ گروه دارو مشابه بود. جهت بررسی ایمنی^{۱۲} دارو، عوارض دارویی بین سه گروه مورد مطالعه قرار گرفت که دردهای استخوانی و سستی و ضعف با فراوانی بیشتر گزارش شد که بروز آن در ۲ گروه دارویی مشابه بود.

بیماران در گروه دارونما بعد از اتمام سیکل اول شیمی درمانی داروی XM02 را دریافت کردند و میزان نوتروپنی شدید، افت شمارش نوتروفیل^{۱۳} ها و میانگین زمان بهبود وضعیت نوتروفیل ها با عنوان پیامد متغیر ثانویه مورد مقایسه قرار گرفت که در تمامی موارد، زیست برابری دارو را با داروی مرجع تأیید می کرد.

Waller و همکاران (۲۰۱۰) [۳۸] در فاز سوم مطالعه کارآزمایی بالینی، دوسوکور، چند مرکزی در اروپا به بررسی برابری داروی Nivestim ساخت شرکت Hospira در مقابل فیلگراستیم Amgen در مبتلایان به سرطان پستان دریافت کننده شیمی درمانی پرداخت. در این مطالعه ۲۷۹ بیمار وارد شدند که به نسبت (۲۰۱) در ۲ گروه Nivestim (۱۸۴ نفر) و گروه نئوپوژن (۹۵ نفر) قرار گرفتند. فیلگراستیم با دوز $5\mu\text{g/kg/day}$ از روز دوم تا حداکثر ۱۴ روز در هر سیکل به صورت زیر جلدی تزریق شد.

پیامد متغیر اولیه، زمان نوتروپنی شدید در سیکل اول تعریف شده بود که در گروه نئوپوژن ۱.۳ روز و گروه Nivestim ۱.۶ روز محاسبه شد (CI: ۹۵٪) که برابری دارو با یکدیگر را ثابت میکرد. به عنوان پیامدهای متغیر ثانویه مطالعه، مدت زمان نوتروپنی شدید در سیکل دوم و سوم، مدت زمان بهبود وضعیت نوتروفیل ها و میزان بروز تب و نوتروپنی در سیکل اول تا سوم مورد محاسبه قرار گرفتند.

هیچ تغییرات قابل ذکری در پارامترهای آزمایشگاهی در ۲ گروه وجود نداشت. نتایج از نظر بررسی تب و نوتروپنی تقریباً برابر بود (۱۲.۵۷٪ - ۱۲.۶۳٪) به ترتیب در گروه Nivestim و نئوپوژن، همچنین از نظر عوارض دارویی با درصد مشابهی (۸۶.۹٪ در مقابل ۸۴.۲٪) به ترتیب در گروه Nivestim و نئوپوژن روبرو شدند.

¹¹ANC: Absolute Neutrophil Count

¹²Safty

¹³ ANC nadir

میزان بستری شدن به علت تب و نوتروپنی نیز هیچ تفاوت آماری بین ۲ گروه وجود نداشت و از آن جایی که هیچ آنتی بادی نوترالیزه بر علیه دارو در هیچ بیماری یافت نشد در سال ۲۰۱۰ این دارو مانند تمامی موارد مصرف فیلگراستیم مرجع توسط EMA^{۱۴} مورد قبول قرار گرفت

Beksac و همکاران (۲۰۱۱) [۳۹] در کارآزمایی بالینی چند مرکزی open-label خود که در قالب مطالعه لوکمی ترکیه انجام گردیده بود، ۲۶۰ بیمار مبتلا به لوکمی میلوئید حاد که نوتروفیل کمتر از ۵۰۰ در هر میلیتر مکعب داشتند را بطور تصادفی به دو گروه با درمان شیمی درمانی معمول induction (گروه کنترل) یا همان درمان شیمی درمانی induction بعلاوه Filgrastim یا Neupogen ساخت شرکت Roche (گروه مداخله) تقسیم بندی نمودند. متغیرهای زمینه ای دو گروه در ابتدای مطالعه مشابه یکدیگر بود. پاسخ درمانی کل نیز بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت. هر چند میانه مدت زمان بستری در بیمارستان در گروه Neupogen ۴ روز کمتر از گروه کنترل بود (۳۱ روز در مقابل ۳۵ روز) لیکن این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. در پیگیریهای هفتگی بیماران، شمارش گلبولهای سفید خون در پایان هفته اول در دو گروه مشابه بود (میانه ۷۰۰ در هر میلیتر مکعب خون)، لیکن در پایان هفته دوم، سوم و چهارم وضعیت این شاخص در گروه Neupogen بهتر از گروه کنترل بود و در آخرین پیگیری یا همان هفته چهارم تفاوت میانه گلبولهای سفید در دو گروه از نظر آماری معنی دار بود (۳۲۰۰ در میلیتر مکعب در گروه Neupogen در مقابل ۱۸۰۰ در گروه کنترل)

Ruiz و همکاران (۲۰۱۱) [۴۰] در کشور کوبا، طی فاز چهارم یک کارآزمایی بالینی، غیر تصادفی و openable به بررسی اثربخشی و ایمنی داروی leukoCIM در بیماران نوتروپنیک به دنبال شیمی درمانی پرداختند. ۴۷ بیمار که طی درمان، ۹۵ دوره نوتروپنیک را تجربه کرده بودند وارد مطالعه شدند (مطالعه مشاهده ای گذشته نگر). آنها بیماران را بر اساس فیلگراستیم دریافتی به صورت درمانی یا پیشگیری به ۲ گروه تقسیم کردند. در این مطالعه تأخیر یا عدم تأخیر سیکل بعدی شیمی درمانی به عنوان متغیر اصلی پاسخ تعریف شده بود. از نظر آماری هیچ رابطه ای بین متغیر اصلی پاسخ و نوع گروه (پیشگیری یا درمانی) وجود نداشت (۸۰.۷٪ - ۸۴.۲٪).

¹⁴ European Medicine Agency

میزان متوسط شمارش مطلق نوتروفیل ها در شروع و پایان به ترتیب ($1.490 - 5.51$ /ml) و حداکثر زمان جهت بهبود وضعیت نوتروفیل ها یک هفته محاسبه شد. بنابراین ۸۲.۱٪ بیماران سیکل بعدی شیمی درمانی را بدون تأخیر دریافت کردند. بدین صورت اثربخشی این محصول مانند سایر محرک های رشد گرانولوسیت، گزارش شد. ایمنی محصول نیز از طریق بررسی عوارض جانبی مورد بررسی قرار گرفت که به ترتیب بیشترین عوارض دارویی گزارش شده تب (۱۱.۲۲٪) و درد استخوانی (۱۱.۲۲٪) بود، که جزء عوارض شناخته شده و معمول فیلگراستیم محسوب می شود.

Sagara و همکاران (۲۰۱۳) [۴۱] در کشور ژاپن در یک مطالعه چند مرکزی و غیر تصادفی به بررسی ایمنی، اثر بخشی داروی Fsk0808 (فیلگراستیم) در مبتلایان به سرطان پستان پرداختند. طی این مطالعه ۱۰۴ بیمار در طی ۶ سیکل شیمی درمانی (مجموع سیکل ها ۴۱۳) وارد مطالعه شدند که پیامد متغیر اولیه، میانگین زمان نوتروپنی گرید ۳ در طی سیکل دوم تعریف شده بود که معادل ۲.۲ روز محاسبه شد ($SD: 1.05$) (۹۷٪ CI یک طرفه ۲.۲ روز).

متغیر پیامد ثانویه میزان بروز تب و نوتروپنی و ردیابی آنتی بادی Anti GCSF تعریف شده بود که به ترتیب (۳۴.۶٪) و (۰) گزارش شد. میزان بروز تب و نوتروپنی در این مطالعه نسبت به مطالعات مشابه قبلی نسبتاً بالا گزارش شده است که اگرچه دقیقاً علت آن مشخص نبود ولی دلیل آن را، به مصرف دارو جهت درمان (به جای پیشگیری) تب و نوتروپنی نسبت داده اند. بیشترین عوارض جانبی ثبت شده به ترتیب درد پشت (۶۰.۶٪) و دردهای استخوانی (۹.۶٪) ذکر شد. یافته های این مطالعه نشان داد که این دارو به خوبی توسط بیماران تحمل می شود و به صورت مؤثر منجر به تحریک بهبود وضعیت نوتروفیل ها در بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت شیمی درمانی می شود.

Blackwell و همکاران (۲۰۱۵) [۴۲] در مطالعه ای به مقایسه داروی EP2006 و نئوپوزن در مبتلایان به سرطان پستان دریافت کننده رژیم شیمی درمانی جهت پیشگیری از نوتروپنی حاصل از آن، پرداختند. مطالعه فاز سوم یک کارآزمایی بالینی، دوسوکور و تصادفی بود که در ۲۵ مرکز بر روی ۲۱۸ نفر از بیماران انجام شد. بیماران در ۴ گروه به نسبت (۱.۱.۱.۱) دو گروه متناوب و دو گروه غیر متناوب قرار گرفتند. بیماران در گروه غیر متناوب در تمامی سیکل های شیمی درمانی نئوپوزن یا EP2006 را دریافت میکردند و در گروه متناوب داروی دریافتی در هر سیکل تغییر می کرد. فیلگراستیم از روز دوم هر سیکل تا حداکثر ۱۴ روز با دوز $5\mu\text{g/kg/day}$ تزریق می شد.

مدت زمان نوتروپنی شدید (پیامد متغیر اولیه ی اثر بخشی دارو) در گروه نئوپوژن^{۱۵} (با ۱۰۵ بیمار) یا گروه EP2006^{۱۶} (با ۱۰۱ بیمار) به ترتیب (1.20 ± 1.02 و 1.17 ± 1.11) (97% CI) گزارش شد که تفاوت معنی دار را نشان نمی داد. بی خطری دارو از طریق بررسی عوارض دارویی و تولید آنتی بادی Anti GCSF مورد بررسی قرار گرفت. در سیکل اول عوارض جانبیکه به صورت محتمل مربوط به فیلگراستیم مصرفی بود بین گروه Neupogen (۱۹.۶٪) و EP2006 (۲۰.۶٪) مشابه گزارش شدند. تولید آنتی بادی نیز صفر گزارش شد.

این دارو در مارس ۲۰۱۵ توسط سازمان غذا و دارو امریکا مورد قبول قرار گرفت و به عنوان اولین داروی بیوسیمیلار Neupogen در امریکا معرفی شد [۴۳]

مطالعات چاپ شده در داخل کشور:

در جستجوی انجام شده در بین منابع اطلاعاتی داخل کشور، دو گزارش از کارآزمایی بالینی در مورد این فاکتور رشد، یافت شد. معافی و همکاران [۴۴] در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور با طراحی متقاطع یا Cross-over، اثرات درمانی و عوارض فاکتور رشد محرک گرانولوسیتی ساخت یک شرکت تولیدی داخل کشور با نام PD-Grastim را با Neupogen ساخت کارخانه Amgen (بعنوان درمان استاندارد) در کودکان ۱-۱۵ ساله مبتلا به انواع سرطانها مقایسه نمودند. در هر یک از گروههای درمانی ۳۰ کودک واجد شرایط بمدت ۴ روز در پایان درمان رایج شیمی درمانی خود، یکی از درمانهای PD-Grastim یا Neupogen را دریافت نموده و با توجه به ماهیت طراحی متقاطع این کارآزمایی، در دوره بعدی شیمی درمانی، درمان دیگر در مورد هر کودک اعمال گردید. میانگین تعداد گلبولهای سفید خون، درصد نوتروفیلها و میانگین تعداد مطلق نوتروفیلها در دو گروه تقریباً یکسان و از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت. بستری بعلت تب و نوتروپنی شدید در ۳ بیمار گروه Neupogen و ۴ بیمار گروه PD-Grastim رخ داد که بین این دو گروه نیز تفاوت آماری معنی داری مشاهده نگردید. در این مطالعه اشاره ای به اعمال دوره wash-out، بمنظور پاکسازی اثر

^{۱۵} گروه نئوپوژن (گروهی که در تمامی سیکل ها نئوپوژن دریافت کرده و همچنین گروه متناوبی که در سیکل شروع، نئوپوژن دریافت کرده است).

^{۱۶} گروه EP2006 (گروهی که در تمامی سیکل ها EP2006 دریافت کرده و همچنین گروه متناوبی که در سیکل شروع، EP2006 دریافت کرده است).

اولین داروی مورد استفاده و سپس آغاز دوره درمانی بعدی، نگردیده، که این امر مرتبط است با اصل کلی پاکسازی اثر دارو از بدن در مدت ۷ برابر نیمه عمر هر دارو [۴۵] که نیمه عمر داروی فیلگراستیم، ($T_{1/2}=3-4\text{ h}$) است [۴۶]. مطالعه مشابه دیگر که در سال ۸۵ توسط احسانی و همکاران [۴۷] در بیمارستان کودکان بهرامی در ۸ کودک زیر ۱۶ سال مبتلا به نوروبلاستوم انجام شد به مقایسه کار آیی و عوارض جانبی دو داروی فیلگراستیم ساخت کارخانه Amgen آمریکا (Neupogen) با مشابه ایرانی آن PD-Grastim پرداخته است.

سایر مطالعات ثبت شده در پایگاه کارآزمایی های بالینی در داخل کشور:

نحوه اجرای این کارآزمایی ها به صورت خلاصه بدین صورت بیان شده است. [۴۸]

دکتر یوسفیان و همکاران در مطالعه ای متقاطع به مقایسه تاثیر فیلگراستیم و پگ فیلگراستیم در درمان ۳۳ بیمار نوتروپنیک زیر ۱۶ سال می پردازد. به عنوان پیامد متغیر مطالعه، شمارش مطلق نوتروفیل ها یک هفته بعد از مداخله با دارو و عوارض جانبی طی ۷ روز مورد ارزیابی قرار می گیرند.

در مطالعه دیگر دکتر همایی و همکاران، به مقایسه اثربخشی و عوارض دارویی فیلگراستیم تولید شده در داخل کشور و نئوپوژن پرداخته اند. ۱۶۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان به دو گروه تقسیم شدند و مطالعه بصورت موازی طراحی شد. عوارض دارویی، مدت نوتروپنی و فراوانی نوتروپنی بین دو گروه مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفتند.

دکتر رضوی و همکاران به بررسی اثربخشی، ایمنی و تحمل پذیری داروی فیلگراستیم و پگ فیلگراستیم محصول داخل کشور در مقایسه با داروی نئوپوژن در پیشگیری از نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی پرداختند. ۲۱۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان به صورت تصادفی به ۳ گروه مساوی تقسیم شدند. پارامترهای مختلفی از جمله تعداد روزهای ابتلا به نوتروپنی شدید، نوتروپنی تب دار، اختلال تست های آزمایشگاهی، عوارض جانبی ... مورد ارزیابی قرار گرفتند.

دکتر سلیمی و همکاران به مقایسه اثرات درمانی و عوارض جانبی فیلگراستیم ساخت شرکتی داخل کشور و مشابه خارجی آن نئوپوژن در بیماران مبتلا به کانسر معده پرداختند. ۶۰ بیمار وارد مطالعه شد و اندازه گیری گلبول های سفید، هموگلوبین، پلاکت بعد از مداخله با دارو به عنوان پیامد متغیر اولیه تعریف شد.

اهداف و فرضیات

هدف کلی طرح:

مقایسه اثرات درمانی و پروفیلاکسی Tinageast با Neupogen بر روی تب و نوتروپنی متعاقب شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان

اهداف اختصاصی طرح:

- مقایسه اثرات درمانی و پروفیلاکسی Tinageast با Neupogen از نظر شاخص بروز نوتروپنی شدید در مبتلایان سرطان پستان
- مقایسه اثرات درمانی و پروفیلاکسی Tinageast با Neupogen از نظر شاخص بروز نوتروپنی تب دار (Febrile Neutropenia) در مبتلایان سرطان پستان
- مقایسه اثرات درمانی و پروفیلاکسی Tinageast با Neupogen از نظر سایر شاخصهای هماتولوژیک (تعداد گلبولهای سفید خون و نوتروفیلها در مبتلایان به سرطان پستان)
- مقایسه اثرات درمانی و پروفیلاکسی Tinageast با Neupogen از نظر شاخص بروز نوتروپنی شدید در مبتلایان سرطان پستان بر حسب متغیرهای زمینه ای سن، شدت بیماری و ...
- مقایسه اثرات درمانی و پروفیلاکسی Tinageast با Neupogen از نظر شاخص بروز نوتروپنی تب دار (Febrile Neutropenia) در مبتلایان سرطان پستان بر حسب متغیرهای زمینه ای سن، شدت بیماری و ...
- مقایسه اثرات درمانی و پروفیلاکسی Tinageast با Neupogen از نظر سایر شاخصهای هماتولوژیک (تعداد گلبولهای سفید خون و نوتروفیلها) در مبتلایان به سرطان پستان بر حسب متغیرهای زمینه ای سن، شدت بیماری و ...
- مقایسه بروز عوارض شدید در دو گروه درمانی Tinageast با Neupogen
- مقایسه بروز عوارض شدید در دو گروه درمانی Tinageast با Neupogen بر حسب متغیرهای زمینه ای سن، شدت بیماری و ...

فرضیات پژوهش:

- اثرات درمانی و پروفیلاکسی Tinageast و Neupogen بر اساس شاخصهای پیامد اولیه و ثانویه تفاوتی با یکدیگر ندارند.
- بروز عوارض شدید و خطرناک Tinageast با Neupogen، تفاوتی با یکدیگر ندارند.

روش تحقیق

نوع مطالعه: کارآزمایی بالینی با طراحی موازی، تصادفی و دوسوکور انجام شد. میزان تخصیص^{۱۷} بیماران در گروه ها به

نسبت ۱:۱ می باشد.

معیارهای ورود

۱. درجه بالینی بیماری سرطان پستان stage ۲ و بالاتر
۲. سن بالای ۱۸ سال
۳. ECOG PS = 0,1,2¹⁸
۴. عدم ابتلا سرطان قبلی
۵. عدم دریافت شیمی درمانی قبلی
۶. فعالیت مغز قرمز استخوان کافی که به صورت زیر تعریف می گردد.

leukocytes $\geq 3,000/\mu\text{l}$

absolute neutrophil count $\geq 1,500/\mu\text{l}$

hemoglobin $\geq 8.0\text{g/dl}$

platelets $\geq 100,000/\mu\text{l}$

۷. اجکشن فراكشن بالای پنجاه درصد بطن چپ

left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$ (توسط اکو کاردیو گرافی)

۸. عملکرد مناسب کبدی

alanine and aspartate aminotransferases $< 2.5 \times$ upper limit of normal

۹. عملکرد مناسب کلیوی.

serum creatinine must be $< 1.5\text{ mg/dl}$

¹⁷ Allocation ratio

¹⁸ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status

معیارهای خروج:

۱. سن بالای ۶۵ سال و کمتر از ۱۸ سال
۲. همزمانی با اختلالات یا بیماری شدید دیگر
۳. ECOG PS=3,4
۴. بیماران باردار یا در حال شیردهی به کودک خود.
۵. اجکشن فراکشن بطن چپ در حد ضعیف یا بینابین
۶. تشنجات کنترل نشده یا وضعیت ضعیف ذهنی
۷. بیماری عفونی فعال
۸. سابقه ابتلا به سرطان در گذشته
۹. سابقه دریافت شیمی درمانی در گذشته
۱۰. قرار گرفتن تحت عمل جراحی بزرگی (به علت غیر از بیماری فعلی) طی ۴ هفته گذشته

جمعیت و مکان مورد مطالعه :

افراد مورد مطالعه بیماران مبتلا به سرطان پستان بودند که جهت شیمی درمانی به مراکز انکولوژی واقع در بیمارستان های پنجم آذر تحت نظر دانشگاه علوم پزشکی گلستان و امام حسین تحت نظر دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و فیاض بخش تحت نظر دانشگاه علوم پزشکی تهران و آیت الله خوانساری اراک تحت نظر دانشگاه علوم پزشکی اراک ارجاع شده بودند.

زمان انجام مطالعه :

از تیر ماه ۱۳۹۲ لغایت آذر ۱۳۹۴

مداخله:

در این کار آزمایی بالینی مداخله عبارت است از فاکتور محرک رشد گرانولوسیتی. **Tinagrast**: فاکتور محرک رشد گرانولوسیتی بصورت نو ترکیب ساخت شرکت آریا تیناژن که به صورت سرنگ از پیش پر شده با دوز ۳۰۰ میکرو گرم در ۰.۵ سی سی موجود است و به صورت زیر جلدی با دوز ۵ میکرو گرم به ازای هر کیلو گرم روزانه به مدت ۶ روز در گروه مداخله استفاده شد.

Neupogen: فاکتور محرک رشد گرانولوسیتی بصورت نو ترکیب ساخت Amgen که به صورت سرنگ از پیش پر شده با دوز ۳۰۰ میکرو گرم در ۰.۵ سی سی موجود است و به صورت زیر جلدی با دوز ۵ میکرو گرم به ازای هر کیلو گرم روزانه، ۲۴ ساعت بعد از شیمی درمانی به مدت ۶ روز در گروه کنترل استفاده شد.

پیامدهای مورد مطالعه و تعریف آنها:

پیامد اولیه بصورت زیر تعریف گردید:

بروز نوتروپنی در بیماران مورد مطالعه در طول شیمی درمانی که از طریق آزمایش خون ارزیابی و به صورت زیر طبقه بندی شد:

- درجه صفر $ANC < 1500$
- درجه یک $1500 < ANC < 1000$
- درجه دو $1000 < ANC < 500$ (نوتروپنی خفیف)
- درجه سه $500 < ANC < 200$ (نوتروپنی متوسط)
- درجه چهار $ANC < 200$ (نوتروپنی شدید)

تعداد نوتروفیل بر اساس نمونه گیری خون و شمارش سلولی اندازه گیری شده و در روز نهم هر سیکل شیمی درمانی، در جدول تهیه شده ثبت شده است. (جدول شماره ۳)

پیامدهای ثانویه نیز بصورت زیر تعریف گردید:

۱- بروز نوتروپنی تبار (تب بیش از ۳۸ درجه سانتی گراد برای مدت حداقل یک ساعت بعلاوه نوتروپنی کمتر از ۵۰۰ در هر میلیمتر مکعب در همان روزیکه تب رخ میدهد) که از طریق آزمایش خون ارزیابی و به صورت زیر طبقه بندی شد:

- درجه صفر بدون تب
- درجه یک ۳۸-۳۹
- درجه دو ۳۹.۱-۴۰
- درجه سه ۴۰ > به مدت کمتر از ۲۴ ساعت
- درجه چهار ۴۰ > به مدت بیشتر از ۲۴ ساعت

۲- بروز تب بدون نوتروپنی و شدت آن که به صورت زیر طبقه بندی شد :

- درجه صفر بدون تب
- درجه یک ۳۸-۳۹
- درجه دو ۳۹.۱-۴۰
- درجه سه ۴۰ > به مدت کمتر از ۲۴ ساعت
- درجه چهار ۴۰ > به مدت بیشتر از ۲۴ ساعت

۳- بروز اختلالات خونی نظیر آنمی و شدت آن که از طریق آزمایش خون مورد ارزیابی قرار گرفت و به صورت زیر طبقه بندی شد:

- درجه صفر $Hb=NI$
- درجه یک $11 \leq Hb < 12$
- درجه دو $10 \leq Hb < 11$
- درجه سه $9 \leq Hb < 10$
- درجه چهار $9 < Hb$

۴- بروز ترومبوسیتوپنی و خونریزی شدت آن که از طریق آزمایش خون مورد ارزیابی قرار گرفت و به صورت زیر طبقه بندی شد:

- درجه صفر میزان پلاکت نرمال
- درجه یک ترومبوسیتوپنی خفیف بدون نیاز به ترانسفیوژن
- درجه دو ترومبوسیتوپنی متوسط بدون نیاز به ترانسفیوژن
- درجه سه ترومبوسیتوپنی شدید بدون و نیاز به ترانسفیوژن
- درجه چهار ترومبوسیتوپنی تهدید کننده حیات و نیاز فوری به ترانسفیوژن

۵- بروز تهوع و شدت آن که از طریق شرح حال گیری از بیمار ثبت و به صورت زیر طبقه بندی شد

- درجه صفر بدون علامت
- درجه یک تغذیه دهانی نرمال
- درجه دو کاهش تغذیه دهانی
- درجه سه عدم تغذیه دهانی و نیازمند انفوزیون
- درجه چهار عدم تغذیه دهانی و نیازمند انفوزیون فوری

۶- بروز استفراغ و شدت آن که از طریق شرح حال گیری از بیمار ثبت و به صورت زیر طبقه بندی شد

- درجه صفر بدون علامت
- درجه یک یک اپیزود در ۲۴ ساعت
- درجه دو دو تا پنج اپیزود در ۲۴ ساعت بدون درمان
- درجه سه شش اپیزود یا بیشتر و نیازمند انفوزیون
- درجه چهار کلاپس همودینامیک و نیازمند انفوزیون فوری

۷- بروز اسهال و شدت آن که از طریق شرح حال گیری از بیمار ثبت و به صورت زیر طبقه بندی شد

- درجه صفر بدون علامت
- درجه یک دفع کمتر از ۴ نوبت در ۲۴ ساعت
- درجه دو دفع ۴ تا ۶ نوبت در ۲۴ ساعت
- درجه سه دفع ۷ نوبت یا بیشتر در ۲۴ ساعت و نیازمند انفوزیون
- درجه چهار کلاپس همودینامیک و نیازمند انفوزیون فوری

۸- ابتلاء یا وقوع درد های استخوانی مرتبط با فاکتور محرک رشد گرانولوسیتی و تعیین شدت آن که از طریق شرح حال گیری از بیمار ثبت و به صورت زیر در طبقه بندی شد.

- درجه صفر بدون درد
- درجه یک درد بدون نیاز به مسکن
- درجه دو کنترل درد با مسکن
- درجه سه کنترل درد با مسکن ولی تکرار شونده
- درجه چهار عدم کنترل درد

۹- ابتلاء یا وقوع درد های عضلانی مرتبط با فاکتور محرک رشد گرانولوسیتی و تعیین شدت آنکه از طریق شرح حال گیری از بیمار ثبت و به صورت زیر طبقه بندی شد

- درجه صفر بدون درد
- درجه یک درد بدون نیاز به مسکن
- درجه دو کنترل درد با مسکن
- درجه سه کنترل درد با مسکن ولی تکرار شونده
- درجه چهار عدم کنترل درد

۱۰- واکنش های موضعی در محل تزریق فیلگراستیم و شدت آن باتوجه به ساینز واکنش حاصل، از طریق مشاهده توسط پزشک معالج ثبت و به صورت زیر طبقه بندی شد

- درجه صفر بدون واکنش
- درجه یک ۵-۲۰۵ سانتی متر
- درجه دو ۱۰-۵۰۱ سانتی متر
- درجه سه سانتی متر > 10 اندازه واکنش
- درجه چهار سانتی متر نکروز محل یا درماتیت اکسفولیاتیو

پیامد های ثانویه نیز در روز نهم هر سیکل شیمی درمانی توسط پزشک مربوطه مورد ارزیابی و در جدول شماره ۳ ثبت شد.

بیماران به صورت مستقیم با پزشکان معالج در ارتباط بودند و در صورت بروز عارضه ای در هر زمان از مطالعه گزارشات لازم را به آنها انتقال می دادند. تصمیمات لازم جهت ادامه درمان یا قطع مصرف دارو توسط پزشک معالج اتخاذ میگردید. همچنین فرم های ADR در اختیار پزشکان قرار داده شده بود که در صورت بروز حوادث نامطلوب وخیم، اطلاعات لازم را ثبت نمایند و علاوه بر آن، بخش فارماکوویزیلانس شرکت پشتیبان را نیز باخبر سازند.

حجم نمونه کارآزمایی:

از آنجا که طراحی این کارآزمایی بر اساس اهداف مطالعه، یک کارآزمایی برابری (Equivalence Trial) میباشد، فلذا از فرمولهای حجم نمونه مربوط به این کارآزماینها استفاده شد. فرمول زیر از رفرنس [۴۹] استخراج گردیده است.

$$n = 2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \Delta^2$$

در این فرمول دلتا، انحراف معیار تفاوت بین دو گروه میباشد و n حجم نمونه در هر گروه میباشد.

حال با توجه به رفرنس [۵۰]، با استفاده از جدول ۳ این مقاله، میانگین و انحراف معیار مدت زمان نوتروپنی گرید ۴ در دو گروه بترتیب 0.9 ± 1.1 و 1.1 ± 1.1 روز بوده است که با محاسبه انحراف معیار تفاوت بین دو گروه که 1.63 روز بدست می آید و جایگذاری در فرمول فوق، حجم نمونه در هر گروه حدود ۴۵ نفر بدست آمده که با در نظر گرفتن حدود ۱۰ درصد loss to follow-up به ۵۰ نفر در هر گروه (با توجه به طراحی کارآزمایی موازی به ۱۰۰ نفر مجموعاً) نیازمندیم.

نحوه تصادفی سازی:

در این کارآزمایی بالینی، شیوه تخصیص تصادفی آزمودنیها، روش Randomization Block Balanced با استفاده از بلوکهای چهار تایی A و B بود. تولید ترتیب تصادفی گروههای درمانی و بکارگیری این روش در عمل بشرح ذیل میباشد: بدیهی است با استفاده از دو حرف فوق، میتوان شش بلوک چهارتایی ABBA، BABA، ABAB، BBAA، AABB و BAAB تولید نمود. به هر یک از بلوکهای ششگانه فوق، بترتیب از راست به چپ، شماره ۱ تا ۶ را اختصاص خواهیم داد. سپس به منظور تولید ترتیب تصادفی کدهای A و B، می توان ۲۵ عدد تصادفی (از تقسیم عدد حجم نمونه کل یا ۱۰۰ به تعداد حروف در هر بلوک یعنی عدد ۴، بدست می آید) بین اعداد ۱ تا ۶ (با استفاده از جدول اعداد تصادفی یا نرم افزارهای آماری) انتخاب نماییم. اعداد ۱ تا ۶ انتخاب شده در واقع بلوک چهارتایی متناظر با آن عدد را مشخص نموده، فلذا ۲۵ بلوک چهارتایی از راست به چپ تولید شده که ترتیب گروههای درمانی را مشخص خواهند نمود. بدیهی است ۲۵ بلوک چهارتایی، تولید ۱۰۰ توالی را نموده که میتوان بر این اساس، به بیماران، به ترتیب ورود به مطالعه، گروه درمانی مربوطه را تخصیص داد. با توجه به ماهیت موازی بودن کارآزمایی، کلیه بیماران درمان A یا B را گرفتند. تولید لیست توالی بلوکها و گروههای درمانی، توسط مشاور آماری طرح صورت گرفته و این لیست نزد ایشان مخفی خواهد بود. قبل از آغاز فاز اجرایی مطالعه، کارتهایی که حروف A یا B روی آنها درج شده، تهیه و این کارتها در پاکتهای دربسته ای قرار خواهد گرفت. ترتیب چیدمان کارتها توسط مشاور آماری طرح، مطابق با ترتیب بلوکها میباشد. پزشکان همکار مطالعه که از ابتدای ورود بیماران به مطالعه، فرایند درمانی بیماران و ارزیابی پیامدها را انجام خواهند داد، در زمان ورود هر بیمار به مطالعه، از لیست پاکتهای چیده شده فوق، بترتیب از راست به چپ، پاکتها را به هر بیمار اختصاص میدهند. همچنین به فرد مسئول تزریق (پرستار) نیز فاکتورهای رشد را فقط بر حسب کدهای A و B تحویل داده و این فرد، تنها کسی است که از ماهیت کدها مطلع است. زیرا او مسئولیت پوشاندن سرنگها با کاغذ سفید را عهده دار می باشد و هیچ گونه دخالتی در ثبت اطلاعات و ارزیابی پیامدها نداشت.

کور سازی و نحوه انجام آن: در این کار آزمایشی بالینی، کور سازی بصورت دو سو کور صورت گرفت. به عبارت دیگر، هم بیماران تحت درمان و هم پزشکانی که وظیفه ارزیابی پیامدها را عهده دار میباشند، نسبت به ماهیت فاکتور رشد تزریق شده به بیماران و همچنین ماهیت واقعی کدهای A و B اطلاعی نداشتند. زیرا خوشبختانه شکل سرنگهای از قبل پر شده Neupogen و Tinageast و همچنین دوز و دوره مصرف و نحوه تجویز آنها کاملاً مشابه یکدیگر بودند، همچنین پرستار، جهت جلوگیری از رویت برچسب سرنگ توسط بیمار قبل از تزریق دارو، سرنگ را با کاغذ سفید پوشانده سپس تزریق را انجام میداد.

روش اجرای طرح:

در این کار آزمایشی گروهی که در آن داروی تینا گراست مورد استفاده قرار گرفت گروه A نامیده شد، و گروه دوم که نقش گروه مقایسه یا گروه کنترل را داشت و از داروی نئوپوژن استفاده شد گروه B نامیده شد.

در ابتدای مقطع زمانی مطالعه و پس از تخصیص تصادفی بیماران به دو گروه A و B، تحت درمان ۴ سیکل شیمی درمانی (۳ هفته در هر سیکل) با رژیم TAC قرار گرفتند (جدول شماره ۱).

توزیع تعداد بیماران در دو گروه درمانی و به تفکیک چهار مرحله درمان در جدول شماره ۲ مشاهده میگردد. برای هر بیمار در شروع درمان آزمایش CBC انجام شد سپس شیمی درمانی شروع گردید (روز اول)، ۲۴ ساعت بعد شیمی درمانی (روز ۲) داروی فیلگراستیم هر روز با دوز پنج میکرو گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بیمار (یک سرنگ) تزریق گردید تا روز هفتم (۶ روز)، روز ۸ استراحت بود، روز نهم مجدد آزمایش CBC انجام شد که بیماران با شمارش نوتروفیل های کمتر از ۵۰۰ بنا بر تشخیص پزشک معالج، همچنان برای روز های بعدی (حداکثر برای ۵ روز اضافی) نیز فاکتور رشد را

دریافت نمودند یا بدون دریافت فیلگراستیم تحت نظارت پزشک قرار گیرند. روند آزمایشات و تزریق فیلگراستیم تا سیکل چهارم شیمی درمانی تکرار شد.

روزهای شیمی درمانی بیماران در روزهای ۱ و 22 ± 1 و 43 ± 1 و 64 ± 1 انجام شد و پیگیری بیماران در روزهای 9 ± 1 و 31 ± 1 و 52 ± 1 و 73 ± 1 صورت گرفت. (جدول شماره ۲)

برای کلیه بیماران (در هر دو گروه A و B) نمونه خون برای تعیین WBC، ANC، Platelet Hemoglobin یک نوبت قبل شیمی درمانی و پس از آن روز نهم درمان مورد ارزیابی قرار گرفتند. بیماران در هر سیکل ۲ بار (روز اول و روز نهم) توسط پزشک متخصص رادیوتراپی مورد ارزیابی قرار میگیرند.

عوارضی نظیر تب^{۱۹}، اسهال، تهوع و استفراغ، دردهای عضلانی، استخوانی، واکنش های موضعی در محل تزریق یا هر گونه عارضه دیگری نظیر افت شمارش سلول های خونی در جدول شماره ۳ و در روز نهم هر سیکل توسط پزشک معالج ثبت شدند.

جدول ۱- مشخصات پروتکل شیمی درمانی TAC

TREATMENT: Drug	Dose	BCCA Administration Guideline
<u>Doxorubicin (Adriamycin)</u>	50 mg/m ²	IV push
<u>Cyclophosphamide</u>	500 mg/m ²	IV in 100-250 mL NS or D5W over 20-60 minutes
<u>Docetaxel (Taxoter)</u>	75 mg/m ²	IV in 250 ml NS over 60 min (use non-PVC equipment)
<u>Filgrastim (G-CSF)</u>	5mcg/kg/day (1 syringe) Day: 2-7	SC

^{۱۹} تب به صورت درجه حرارت بیشتر از ۳۸ درجه سانتیگراد به مدت بیشتر از یک ساعت که به فاصله ۴ ساعت دو بار تکرار شد

جدول شماره ۲ - زمانبندی:

FLOW CHART

Visit No	1	2	3	4	5	6	7	8
Day	1	9±1	22±1	31±1	43±1	52±1	64±1	73±1
Activity	Screening /Treatment	visit	Treatment	visit	treatment	visit	Treatment	visit
Consent	X							
History	X							
Pathology	X (a)							
Pathological and Clinical Staging (b)	X							
Drug dispensing	X		X		X		X	
Blood sample (c)	X	X	X	X	X	X	X	X
Whole body bone scan	X							
CT scan of Thorax and abdomen	X							
Concomitant Medication	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X

a) One pathological result is enough – the historic data will be used.

b) Size of tumor according to greatest diameter, Extension and Number of lesions (T stage), their location, presence of distant metastases, and regional lymphadenopathy.

c) Blood samples of screening day, days 1,9,22,31,43,52,64and 73 are used for safety (CBC)

جدول شماره ۳- پیامدهای مطالعه

Adverse Events					
Adverse Event	0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Absolut Neutrophil count	NL $\bigcirc$ 1500<ANC	ANC 1000-1500 $\bigcirc$	ANC 500-1000 $\bigcirc$	ANC 200-500 $\bigcirc$	ANC <200 $\bigcirc$
WBC/mm ³	NL $\bigcirc$ 3000<	2000-3000 $\bigcirc$	1500-2000 $\bigcirc$	1000-1500 $\bigcirc$	<1000 $\bigcirc$
Platelet	NL $\bigcirc$ 150000<	150000 $\bigcirc$ $\leq$ 75000	75000 $\bigcirc$ $\leq$ 50000	50000 $\bigcirc$ $\leq$ 10000	< 10000 $\bigcirc$
Haemoglobin	NL $\bigcirc$	11 $\geq$ Hb > 12 $\bigcirc$	10 $\geq$ Hb > 11 $\bigcirc$	9 $\geq$ Hb > 10 $\bigcirc$	9 < Hb $\bigcirc$
Thrombocyto penia & bleeding	None $\bigcirc$	Mild no need to transfusion $\bigcirc$	Moderate no need to transfusion $\bigcirc$	Sever need to transfusion $\bigcirc$	Life treating need emergency transfusion $\bigcirc$
Fever & Neutropenia	None $\bigcirc$	38° - 39° C $\bigcirc$	39°.1-40° C $\bigcirc$	T>40° C less than 24h $\bigcirc$	T>40° C more than 24h $\bigcirc$
Fever without Neutropenia	None $\bigcirc$	38° - 39° C $\bigcirc$	39°.1-40° C $\bigcirc$	T>40° C less than 24h $\bigcirc$	T>40° C more than 24h $\bigcirc$
Nausea	None $\bigcirc$	Normal oral feeding $\bigcirc$	Oral feeding decreased $\bigcirc$	No oral feeding need infusion $\bigcirc$	No oral feeding need emergency infusion emergency $\bigcirc$
Vomiting	None $\bigcirc$	1 episode in 24h $\bigcirc$	2-5 episode in 24h no treatment $\bigcirc$	6 and More episode need infusion therapy $\bigcirc$	Hemodynamic claps need emergency infusion therapy $\bigcirc$
Diarrhea	None $\bigcirc$	Less than 4 times stools in 24h $\bigcirc$	4-6 times stools in 24h $\bigcirc$	7 times more stools in 24 h need infusion therapy $\bigcirc$	Hemodynamic claps need emergency infusion therapy $\bigcirc$
Bone pain	None $\bigcirc$	No need sedative $\bigcirc$	Controlled with sedative $\bigcirc$	controlled with sedative but repeatable $\bigcirc$	Do not controlled with sedative $\bigcirc$
Muscle pain	None $\bigcirc$	No need sedative $\bigcirc$	Controlled with sedative $\bigcirc$	controlled with sedative but repeatable $\bigcirc$	Do not controlled with sedative $\bigcirc$
side of injection Erythema/ Redness Reaction	None $\bigcirc$	2.5 - 5 cm $\bigcirc$	5.1 - 10 cm $\bigcirc$	10cm < $\bigcirc$	Necrosis or exfoliative dermatitis $\bigcirc$

نحوه جمع آوری نمونه‌ها و اطلاعات:

اطلاعات بیماران اعم از سن، وزن، قد، staging، معاینات، پیامدهای اولیه و ثانویه و...، در فرم گزارش مورد²⁰ توسط پزشکان ثبت شده است.

روشهای تجزیه و تحلیل آماری:

در این کار آزمایی بالینی، پس از بازبینی یکایک فرمهای گزارش بیماران یا آزمودنیهای مطالعه، بمنظور اطمینان از ورود کلیه داده های مورد ارزیابی و همچنین صحت آنها، داده های مذکور وارد نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ گردید. چک متغیرها و ارزیابی توزیع آنها در این نرم افزار صورت گرفت. تحلیل آماری داده ها با استفاده از نرم افزار STATA ویرایش ۱۲ صورت گرفت. ارزیابی نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنف انجام شد. برای توصیف متغیرها از جداول و همچنین نمودارهای error bar (برای مقایسه توزیع متغیرهای کمی در مقاطع زمانی پایه و چهار مقطع پیگیری) استفاده گردید.

مقایسه متغیرهای زمینه ای در فاز پایه با استفاده از آزمونهای t دو گروهی مستقل و یا کای اسکویر انجام شد و در صورت عدم برقراری توزیع نرمال در هر متغیر کمی، از آزمون ناپارامتری معادل (آزمون آماری U مان ویتنی) استفاده شد.

برای ارزیابی تغییرات متغیرهای کمی (اندکسهای سلولهای خونی) در طول مقاطع زمانی پیگیری و در دو گروه درمانی مورد نظر از آزمون آنالیز واریانس یا داده های تکراری یا Repeated Measures ANOVA استفاده گردید. کلیه مقایسه های دو بدو چندگانه با روش Scheffe انجام شد (این روش پدیده افزایش خطای نوع اول که حاصل از آزمونهای مقایسه ای متعدد است را تصحیح مینماید).

بمنظور مقایسه اثرات درمانی دو دارو در مقاطع زمانی چهارگانه، ابتدا شاخص موفقیت درمان تعریف گردید. این شاخص حاصل تقسیم تعداد افراد با سطح نرمال نوتروفیلها در هر مقطع زمانی به کل افراد تحت مطالعه در گروه درمانی مورد نظر بود. مقایسه این شاخص بین دو گروه با استفاده از اندازه های Risk Ratio (تقسیم دو شاخص موفقیت درمان در گروه

²⁰ CRF :Case Report Form

درمانی Neupogen به همان شاخص در همان مقطع زمانی در گروه Tinagrast و Risk Difference (تفاضل دو شاخص موفقیت درمان مورد اشاره در هر مقطع زمانی) و برآورد فاصله اطمینان ۹۵ درصد مربوطه، انجام شد. محاسبه اندازه های فوق در دو گروه درمانی و مقایسه آنها با رویکردهای مختلف Per Protocol و Intention To Treat (ITT) و همچنین سناریوهای مختلف برای جایگزینی داده های از دست رفته در مقاطع پیگیری مختلف انجام گردید.

کلیه فرضیات بصورت دو طرفه آزمون گردید و سطح معنی داری کلیه آزمونهای آماری ۰.۰۵ تعیین گردید.

ملاحظات اخلاقی:

با توجه به ماهیت این مطالعه و همچنین نیاز به اخذ نمونه های بیولوژیک (خون یا سرم)، رضایت نامه مکتوب قبل از آغاز مطالعه، توسط مجریان تدوین گردیده و به آگاهی و اطلاع بیماران رسید و از آنها خواسته شد که فرم را بدقت خوانده و پس از رضایت، آنرا امضاء نمایند. بیماران مختار بودند هر زمان تمایل داشتند از مطالعه خارج شوند. به بیماران در مورد محرمانه ماندن اطلاعاتشان نزد مجریان این مطالعه، اطمینان داده شد.

پروتکل مطالعه در کمیته اخلاق و پژوهش دانشگاه علوم پزشکی گلستان با کد 77392032906 و علوم پزشکی اراک با کد IR.ARAKMU.REC.1394.180 تصویب گردید.

مطالعات بالینی:

مطالعه کارآزمایی بالینی با شماره IRCT2013062613776N1 در پایگاه کارآزمایی بالینی ایران ثبت شد.

محدودیت‌های تحقیق:

بالا بودن هزینه مواد و امکانات و تعداد زیاد نمونه سبب بروز مشکل در انجام آزمایشات شده است، خصوصاً با توجه به اینکه تهیه داروی مشابه خارجی در شروع مطالعه بسیار دشوار بود. حجم بسیار بالای نمونه و پی گیری درمان در چهار مرحله، کار را مشکل و پیشبرد طرح را نسبت به جدول زمانبندی طرح کندتر کرد، همچنین با توجه به تغییراتی که در رژیم های ارجح در دستورالعمل NCCN در سال ۲۰۱۴ صورت گرفت، رژیم درمانی TAC از رژیم های ارجح به سایر درمان ها در صورت شیمی درمانی بعد از جراحی تغییر کرد، بنابراین جهت تطابق با پروتکل تحقیق و همچنین دستورالعمل به روز رسانی شده بین المللی سرطان، زین پس سعی شد بیماران انتخاب شده برای شیمی درمانی ترجیحاً از بیماران قبل از جراحی باشند، در این صورت علاوه بر رعایت کردن پروتکل تحقیق، بیماران طبق استانداردهای تعریف شده جهانی تحت درمان قرار میگیرند. ناگزیر این موضوع نیز، تاخیر در بیمارگیری را به همراه داشت.

یافته های حاصل از تجزیه و تحلیل کارآزمایی بالینی داروی Tinagrast

الف) توزیع متغیرهای زمینه‌ای و متغیرهای مهم در فاز پایه (Baseline) یا قبل از آغاز درمان به تفکیک گروه‌های درمانی مطابق با استاندارد CONSORT، پیشنهاد می‌گردد که جدول ۱ در هر کارآزمایی بالینی به مقایسه توزیع متغیرهای زمینه‌ای و سایر متغیرهای مرتبط با پاسخ درمانی، اختصاص یابد. این جدول علاوه بر اینکه یکی از مهمترین مولفه‌های تاثیرگذار بر نتیجه گیری این مطالعات، را روشن مینماید، بطور غیرمستقیم نشان میدهد که آیا کارکرد پدیده Random Allocation در تخصیص دو یا چند نوع درمان به بیماران تحت مطالعه موفق بوده است یا خیر؟

لازم به ذکر است که نتیجه گیری این جدول بر اساس معنی دار بودن تفاوتها نبوده، بلکه بر عکس تفاوت میانگینها یا فراوانیها مهم است. حال با این توضیحات به جدول ۱ زیر توجه فرمایید:

در جدول شماره ۱ توزیع تعداد بیماران در دو گروه درمانی، به تفکیک متغیرهای زمینه‌ای و سایر متغیرهای مهم تاثیرگذار در درمان، خلاصه گردیده است.

جدول ۱) توزیع بیماران تحت درمان با دو داروی Neupogen و Tinagrast به تفکیک متغیرهای زمینه ای و سایر متغیرهای مهم در تصمیم گیری پاسخ درمانی در بیماران

متغیرها	درمان با Neupogen (n=49)	درمان با Tinagrast (n=43)	P value
سن بیماران	۴۲.۸ ± ۱۰.۱	۴۵.۹ ± ۱۱.۵	†۰.۱۷
وزن بیماران	۷۲.۰ ± ۱۳.۹	۶۸.۰ ± ۱۰.۸	†۰.۱۳
وضعیت Stage کانسر بیماران*	۲۵ (۵۵.۶) ۱۷ (۳۷.۸) ۳ (۶.۶)	۲۲ (۵۲.۴) ۱۱ (۲۶.۲) ۹ (۲۱.۴)	\$۰.۱۱
گلبولهای سفید خون*	۶۸۵۱ ± ۱۷۸۸	۷۰۴۴ ± ۲۱۸۰	†۰.۶۴
شمارش مطلق نوتروفیل*	۴۱۷۸ ± ۱۳۷۸	۴۳۹۳ ± ۱۶۶۷	†۰.۴۹
گلبولهای قرمز خون (×۱۰۰۰)*	۴۳۴۳ ± ۴۳۵	۴۳۴۶ ± ۸۲۲	&۰.۳۸
شمارش پلاکت (×۱۰۰۰)*	۲۷۸.۳ ± ۸۴.۰	۳۱۵.۴ ± ۱۱۹.۵	†۰.۰۹

*چند بیمار در وضعیت پایه وضعیت staging مشخص نداشتند (۴ نفر در گروه Neupogen و ۱ نفر در گروه Tinagrast). همچنین در مورد شاخصهای CBC نیز فقط ۱ نفر در گروه Neupogen فاقد این آزمایشات پاراکلینیک بود. †: بر اساس آزمون t مستقل، \$: بر اساس آزمون Chi square، &: بر اساس آزمون ناپارامتری مان ویتنی (بعلت عدم نرمال بودن توزیع گلبولهای قرمز (رجوع شود به نمودار ۳)

تفسیر جدول ۱:

جدول ۱ در هر کارازمایی بالینی، یکی از مهمترین اجزاء یافته ها در این مطالعات بوده و توجه به توزیع متغیرهای زمینه ای و همچنین متغیرهای تاثیر گذار بر پاسخ درمانی، میتواند نتیجه گیری نهایی در هر کارازمایی را تحت تاثیر قرار دهد. بعنوان مثال اگر توزیع یک متغیر تاثیر گذار بر پاسخ درمانی (مثلا شمارش مطلق نوتروفیلها در این مطالعه) در دو گروه درمانی در

وضعیت پایه (baseline) یا قبل از آغاز درمان با داروهای مورد نظر، تفاوت فاحشی داشته باشد (البته همانطور که قبلاً نیز اشاره گردید، تفاوت معنی دار آماری مد نظر نبوده و در واقع میتوان گفت تفاوت کلینیکی مد نظر است)، نمیتوان با اطمینان اثر مشاهده شده در پایان درمان را به اثر داروی مورد نظر در کارآزمایی نسبت داد. بعنوان مثال اگر در مطالعه ما، میانگین نوتروفیلها در هر میلیمتر مکعب در دو گروه Neupogen و Tinagrastr در وضعیت پایه، بترتیب ۲۵۰۰ و ۴۵۰۰ باشد، آیا میتوانیم در صورت بهتر بودن وضعیت میانگین همین شاخص خونی (یعنی شمارش مطلق نوتروفیلها) در پایان دوره چهارم درمانی، این شرایط را به اثر Tinagrastr نسبت داد؟

از طرف دیگر، یکی دیگر از کاربردهای این جدول، چگونگی کارکرد پدیده random allocation است. روشهای مختلفی برای تخصیص تصادفی دو یا چند نوع درمان در کارآزماییهای بالینی وجود دارد. حال اگر بخواهیم از منظر عملی و صرف نظر از اینکه بطور تئوریک بخواهیم بگوییم که کدامیک از روشهای تخصیص تصادفی بهتر است، توزیع یکسان متغیرهای زمینه ای و سایر متغیرهای تاثیرگذار بر پاسخ درمانی نیز خود نشان از کارکرد مناسب این پدیده در کارآزمایی بالینی مورد ارزیابی دارد.

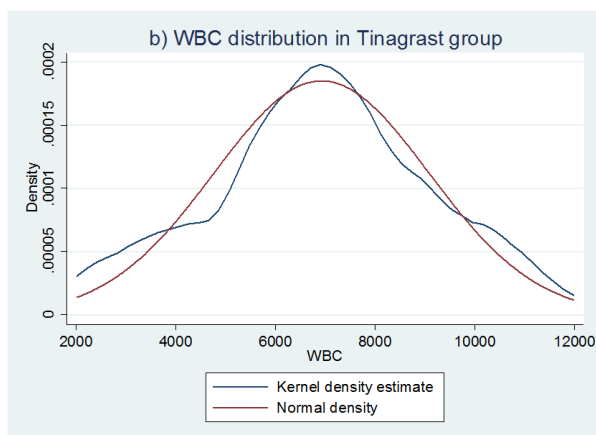
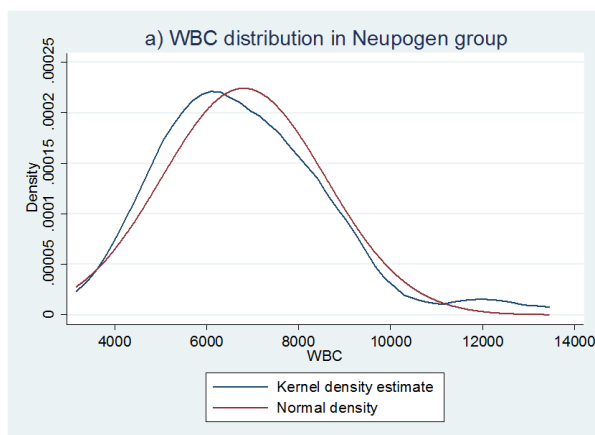
بنابراین با مرور دقیق متغیرهای توصیف شده در جدول ۱ میتوان دریافت که کارکرد روش تخصیص تصادفی در این کارآزمایی مناسب است. حتی چنانچه به تفاوت موجود در برخی از متغیرها بطور دقیق اشاره نماییم، متوجه میشویم که تفاوتها عمدتاً به نفع درمان Neupogen (گروه مقایسه در این کارآزمایی) و همچنین به ضرر گروه درمانی با Tinagrastr (گروه درمان جدید در این کارآزمایی) میباشد، چرا که در گروه Tinagrastr، سهم بیماران سرطانی با stage چهار بیش از گروه مقایسه میباشد (حدود ۱۵ درصد سهم بیماران stage 4 بیشتر است). همچنین از نظر دو متغیر زمینه ای سن و وزن نیز در وضعیت پایه، میانگین سن بیماران در گروه Neupogen، ۳ سال جوانتر از بیماران گروه Tinagrastr و از نظر وزنی نیز، میانگین وزن گروه درمانی Neupogen حدود ۴ کیلوگرم بیشتر از میانگین وزن در گروه دیگر بود. البته لازم به ذکر است، همانطور که در جدول ۱ مشاهده میگردد، هیچکدام از تفاوتهای ذکر شده از نظر آماری معنی دار نبود. البته در توزیع شاخصهای خونی یا وضعیت CBC که متغیرهای مهمی هستند که میتوانند پاسخ درمانی را نیز تحت تاثیر قرار دهند، وضعیت کمی با وضعیت توزیع متغیرهای زمینه ای در دو گروه متفاوت بود. به عبارت دیگر در این چهار متغیر، توزیع متغیرهای CBC به نفع درمان Tinagrastr میباشد، چرا که در وضعیت پایه، میانگین این سلولها در این گروه بیش از گروه درمانی Neupogen بود. لازم به ذکر است که در تجزیه و تحلیلهای بعدی، اثر این تفاوتها را نیز در مدل آماری وارد نموده، فلذا تلاش نموده تا نتیجه نهایی عاری از سوگرایی باشد.

ب) ارزیابی توزیع آماری (نرمالیتی) پارامترهای هماتولوژیک در فاز پایه به تفکیک دو گروه درمانی
آزمونهای آماری پارامتریک و در سرده آنها آزمونهای خانواده T test و همچنین آزمونهای خانواده آنالیز واریانس (ANOVA) دارای پیش فرضهای تقریباً مشابهی میباشند. این پیش فرضها عبارتند از:

۱- متغیر کمی مورد مطالعه در دو یا چند گروه درمانی توزیع نرمال داشته باشد.

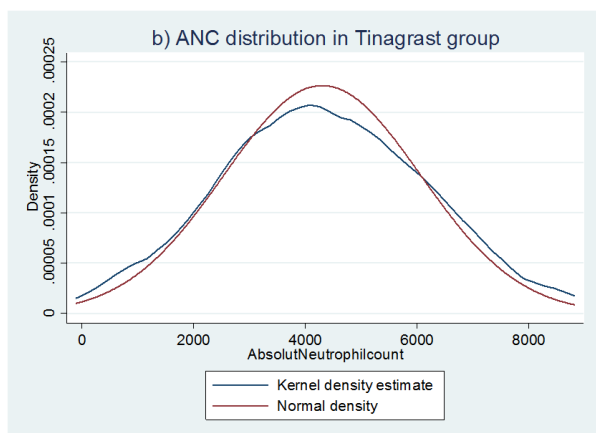
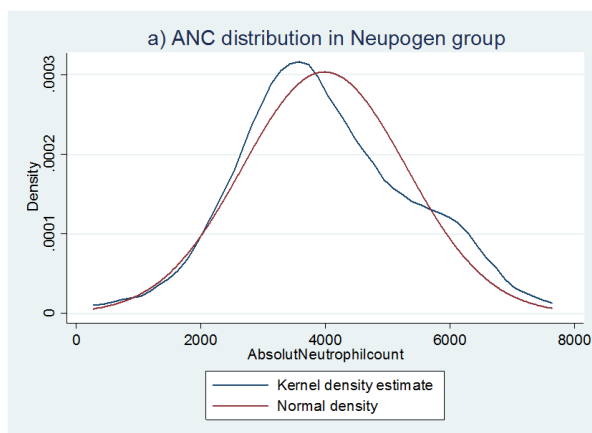
۲- واریانس (یا انحراف معیار) این متغیر کمی در دو یا چند گروه درمانی برابر باشد.

ارزیابی نرمالیتی پارامتر گلبولهای سفید خون در فاز پایه در دو گروه درمانی در نمودار ۱ مشاهده میگردد.



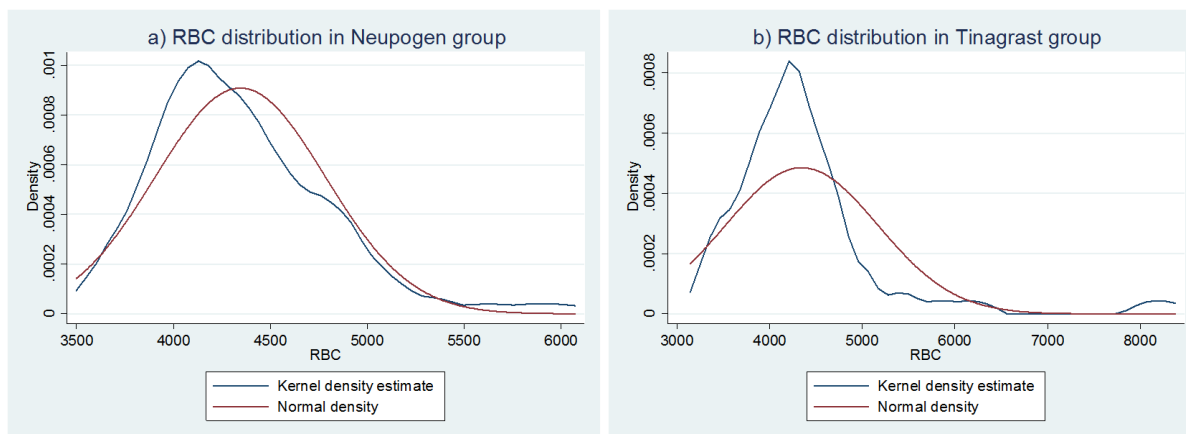
نمودار ۱) ارزیابی نرمالیتی متغیر تعداد گلبولهای سفید خون (در میلیتر مکعب) در فاز پایه به تفکیک گروههای درمانی

b) Tinagraft و a) Neupogen



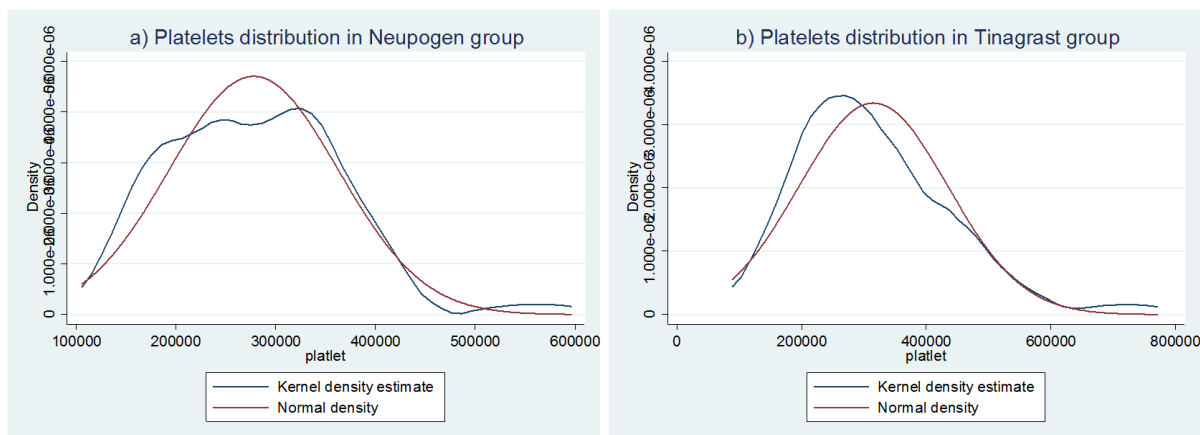
نمودار ۲) ارزیابی نرمالیتی متغیر تعداد مطلق نوتروفیلها (در میلیمتر مکعب) در فاز پایه به تفکیک گروههای درمانی

b) Tinagrastr و a) Neupogen



نمودار ۳) ارزیابی نرمالیتی متغیر تعداد گلبولهای قرمز خون (در میلیمتر مکعب) در فاز پایه به تفکیک گروههای درمانی

b) Tinagrastr و a) Neupogen



نمودار ۴) ارزیابی نرمالیتی متغیر تعداد پلاکتهای خون (در میلیمتر مکعب) در فاز پایه به تفکیک گروههای درمانی

b) Tinagrastr و a) Neupogen

تفسیر نمودارهای ۱ تا ۴:

همانطور که از نمودارهای چهارگانه فوق مشخص است، سه متغیر گلبولهای سفید خون، شمارش تعداد نوتروفیلها و پلاکتهای خونی، دارای توزیع نرمال بوده (آزمون نرمالیتی کولموگروف اسمیرنوف نیز معنی دار نبود)، لیکن متغیر تعداد گلبولهای قرمز خون، بخصوص در گروه درمانی Tinagraست غیرنرمال بود، فلذا همانطور که قبلا نیز در جدول ۱ مشاهده گردید، برای مقایسه میانگین یا توزیع گلبولهای قرمز خون در دو گروه درمانی، از آزمون t استفاده نشده و بجای آن از آزمون ناپارامتری معادل آن، یعنی مان ویتنی استفاده شد.

ج) توزیع پیامدهای تحت مطالعه در دو گروه و در طول دوره‌های درمانی:

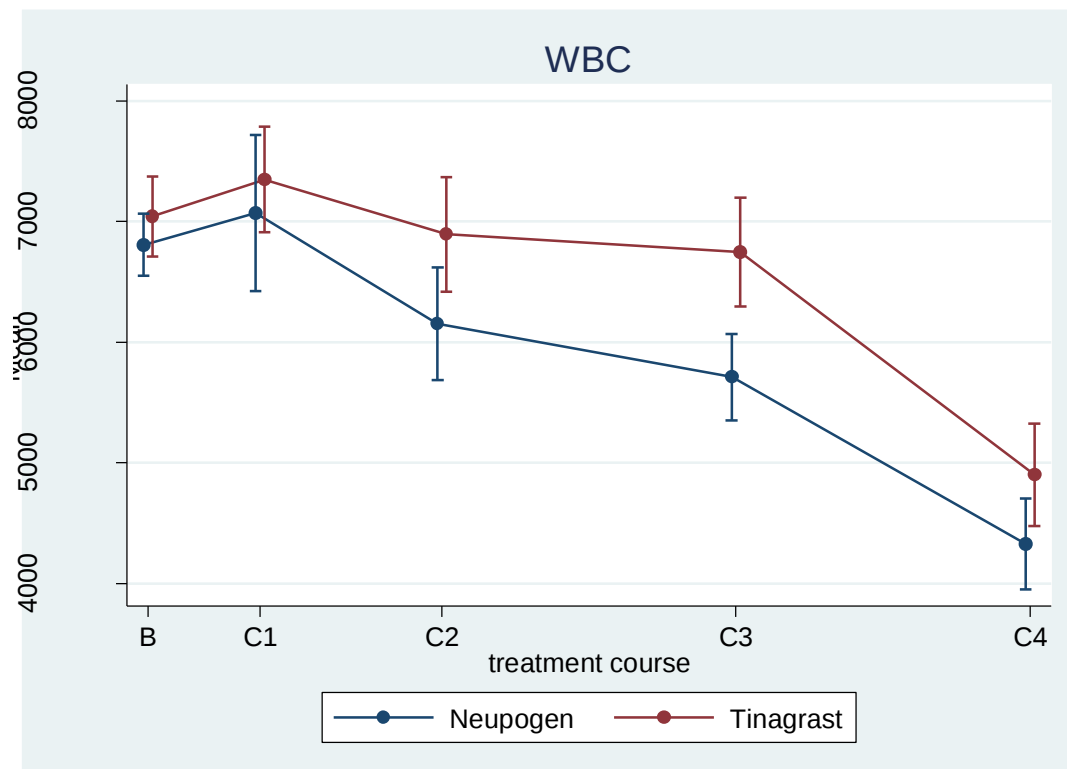
مطابق با پروتکل اجرایی این مطالعه، دو گروه تحت درمان با Neupogen و Tinagraست ابتدا در روز ۱ تحت ارزیابی یا غربالگری بالینی و پاراکلینیک قرار گرفتند. کلیه بیماران در دو گروه درمانی، مجموعاً ۴ دوره تزریق ۱ هفته ای داشته و در روزهای ۹، ۲۲، ۴۳ و ۶۴ که بترتیب برابر با پایان سیکل‌ها یا کورسهای درمانی اول، دوم، سوم و چهارم بود، نیز مورد ارزیابی بالینی و پاراکلینیک قرار گرفتند.

ابتدا در نمودارهای ۵ تا ۸، توزیع پارامترهای هماتولوژیک گلبولهای سفید خون، شمارش مطلق نوتروفیلها، گلبولهای قرمز خون و پلاکتها در طول این ۵ مقطع زمانی یاد شده بر حسب روز مورد ارزیابی قرار گرفت. بمنظور تجزیه و تحلیل آماری این یافته ها یا به عبارت دیگر ارزیابی تغییرات میانگین این اندکسهای خونی، از آزمون آماری تحلیل واریانس با سنجشهای تکراری یا Repeated Measures ANOVA استفاده گردید. این روش آماری علاوه بر ارزیابی نقش درمانهای مورد استفاده، تغییرات زمان یا تکرارهای رخ داده در طول مطالعه را نیز به ارزیابی صورت گرفته اضافه مینماید. به عبارت دیگر در این روش و با کمک آزمونهای متعاقبی یا Post-hoc از نوع Scheffe و کنترل افزایش خطای نوع اول ناشی از مقایسه های چندگانه، امکان مقایسه دو بدوی کلیه میانگینها (تفاوت میانگین هر اندکس خونی در داخل هر گروه درمانی بین هر مقطع زمانی با مقطع زمانی پایه و همچنین مقایسه بین میانگین دو گروه درمانی در هر مقطع زمانی) وجود دارد. لازم به ذکر است که به ازای هر نمودار (نمودارهای ۵ تا ۸) یک جدول به توصیف توزیع هر اندکس خونی در سیکلهای درمانی

و بین دو گروه درمانی، اختصاص یافته که گزارش دقیق میانگین و خطا معیار میانگین مربوطه را به ازای هر مقطع زمانی (مجموعاً ۱۰ میانگین و خطا معیار مربوطه برای ۱۰ نقطه زمانی که حاصل ۵ مقطع زمانی در دو گروه درمانی است) ممکن ساخته و همچنین در هر جدول گزارش معنی دار بودن تفاوت بین میانگینها بصورت دو به دو (مجموعاً ۱۳ تفاوت دو به دو به همراه ۱۳ p value مربوطه به این مقایسه های دو به دو) نیز آمده است.

از آنجا که در دو گروه درمانی، چهار سیکل یک هفته‌ای از درمان مورد استفاده قرار گرفت و در پایان هر سیکل نیز، ارزیابی بالینی و پاراکلینیکی اندکسهای خونی نیز انجام شد، فلذا بهتر است تغییرات این مارکرها را در طول این چهار مقطع زمانی به تفکیک دو گروه مورد بررسی قرار دهیم. البته در مورد اصلی ترین پیامدهای تحت مطالعه (تعداد گلبولهای سفید و تعداد مطلق نوتروفیلها)، چون سنجش روز اول یا اندازه گیری پایه نیز به این سنجشها اضافه گردید. بنابراین در مجموع تغییرات این اندکسها را در ۵ مقطع زمانی مورد ارزیابی قرار خواهیم داد.

برای دستیابی به هدف مورد اشاره در پاراگراف قبلی، بهترین ابزار توصیفی همان نمودار error bar است که تغییرات مورد نظر را به ما نشان خواهد داد. نمودار ۵ و جدول ۲، تغییرات WBC، نمودار ۶ و جدول ۳، تغییرات ANC، نمودار ۷ و جدول ۴، تغییرات RBC و نمودارهای ۸ و جدول ۵، تغییرات پلاکتها را در دو گروه درمانی و در طول دوره درمان (۵ مقطع زمانی مورد اشاره) نشان میدهد.



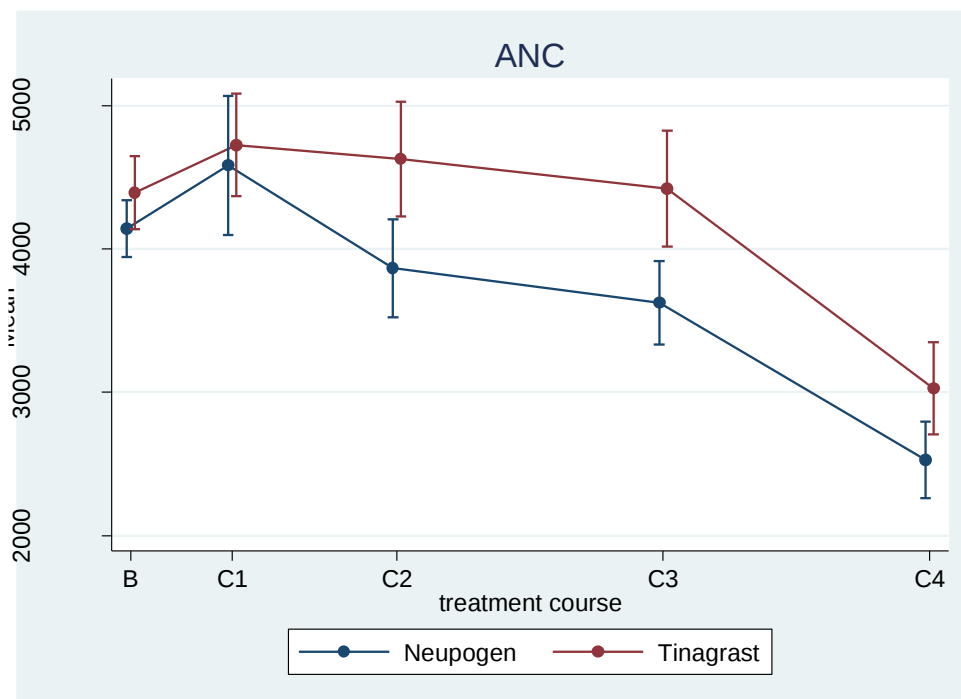
نمودار ۵) توزیع گلبولهای سفید خون در طول دوره درمانی بیماران تحت مطالعه به تفکیک گروههای درمانی،
B: دوره پایه (روز ۱)، **C1:** پایان سیکل درمانی اول (روز ۹)، **C2:** پایان سیکل درمانی دوم (روز ۲۲)، **C3:** پایان سیکل درمانی سوم
 (روز ۴۳)، **C4:** پایان سیکل درمانی چهارم (روز ۶۴)

جدول ۲) توزیع میانگین تعداد گلبولهای سفید خون در مقاطع مختلف زمانی در طول دوره درمان و به تفکیک دو گروه درمانی به همراه نتایج سنجش تفاوت میانگینها

مقطع زمانی	درمان Neupogen	P value درون گروهی [†]	درمان Tinagrast	P value درون گروهی [†]	P value بین دو گروهی ^{&}
پایه (روز ۱)	۶۸۵۱±۲۵۵	–	۷۰۴۴±۳۳۲	–	۰.۷۰
پایان سیکل ۱ (روز ۹)	۶۹۸۷±۶۲۳	۰.۷۰	۷۳۴۸±۴۳۸	۰.۵۵	۰.۶۵
پایان سیکل ۲ (روز ۲۲)	۶۱۵۳±۴۶۸	۰.۱۳	۶۸۹۶±۴۷۵	۰.۷۷	۰.۲۳
پایان سیکل ۳ (روز ۴۳)	۵۷۱۲±۳۵۸	۰.۰۱	۶۷۴۸±۴۴۹	۰.۵۷	۰.۱۰
پایان سیکل ۴ (روز ۶۴)	۴۳۳۰±۳۷۶	<۰.۰۰۱	۴۹۰۱±۴۲۶	<۰.۰۰۱	۰.۳۶

[†]: مقادیر p value، مربوط به مقایسه میانگین اندکس خونی هر مقطع زمانی (پایان سیکلهای درمانی چهارگانه) به مقطع زمانی پایه، در هر گروه درمانی میباشد

[&]: مقادیر p value، مربوط به مقایسه میانگین اندکس خونی بین دو گروه درمانی در هر مقطع زمانی پنجگانه (مقطع پایه و پایان چهار سیکل درمانی) میباشد.



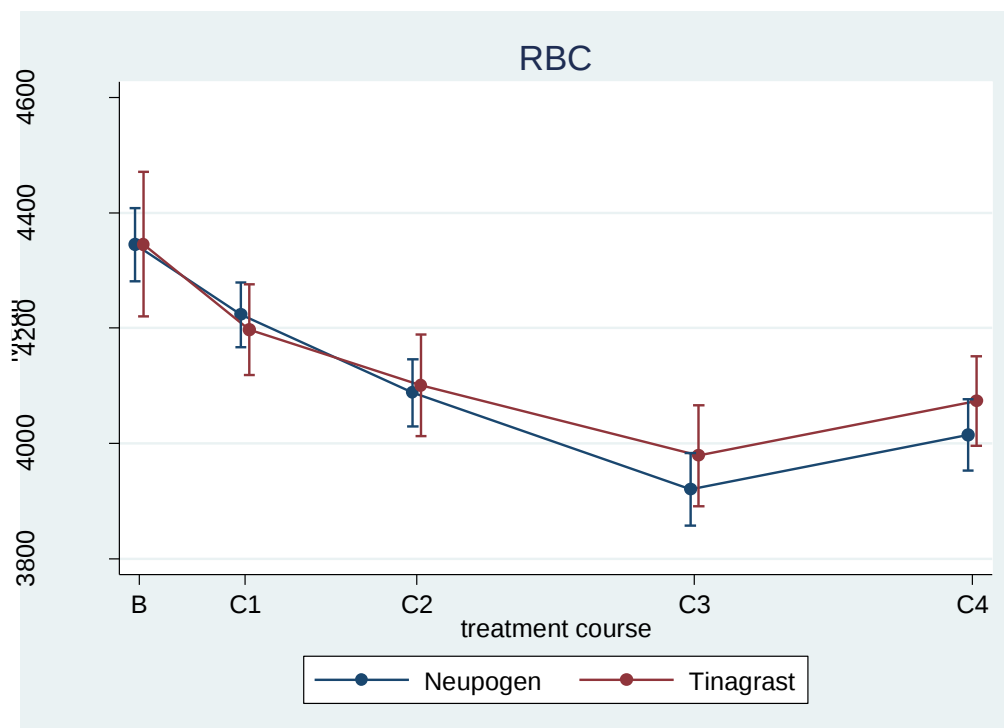
نمودار ۶) توزیع تعداد مطلق نوتروفیل‌های خون در طول دوره درمانی بیماران تحت مطالعه به تفکیک گروه‌های درمانی، **B**: دوره پایه (روز ۱)، **C1**: پایان سیکل درمانی اول (روز ۹)، **C2**: پایان سیکل درمانی دوم (روز ۲۲)، **C3**: پایان سیکل درمانی سوم (روز ۴۳)، **C4**: پایان سیکل درمانی چهارم (روز ۶۴)

جدول ۳) توزیع میانگین تعداد مطلق نوتروفیل‌های خون در مقاطع مختلف زمانی در طول دوره درمان و به تفکیک دو گروه درمانی به همراه نتایج سنجش تفاوت میانگینها

مقطع زمانی	درمان Neupogen	P value درون گروهی [†]	درمان Tinagrastr	P value درون گروهی [†]	P value بین دو گروهی ^{&}
پایه (روز ۱)	۴۱۷۸±۱۹۷	-	۴۳۹۳±۲۵۴	-	۰.۶۰
پایان سیکل ۱ (روز ۹)	۴۴۸۲±۴۷۱	۰.۳۵	۴۷۲۷±۳۵۸	۰.۴۲	۰.۷۷
پایان سیکل ۲ (روز ۲۲)	۳۸۶۶±۳۴۲	۰.۳۶	۴۶۲۷±۴۰۲	۰.۵۷	۰.۱۲
پایان سیکل ۳ (روز ۴۳)	۳۶۲۴±۲۹۰	۰.۱۱	۴۴۲۱±۴۰۳	۰.۹۵	۰.۱۰
پایان سیکل ۴ (روز ۶۴)	۲۵۲۸±۲۶۸	<۰.۰۰۱	۳۰۲۷±۳۲۱	۰.۰۰۱	۰.۳۱

[†]: مقادیر p value، مربوط به مقایسه میانگین اندکس خونی هر مقطع زمانی (پایان سیکل‌های درمانی چهارگانه) به مقطع زمانی پایه، در هر گروه درمانی میباشد

[&]: مقادیر p value، مربوط به مقایسه میانگین اندکس خونی بین دو گروه درمانی در هر مقطع زمانی پنجگانه (مقطع پایه و پایان چهار سیکل درمانی) میباشد.



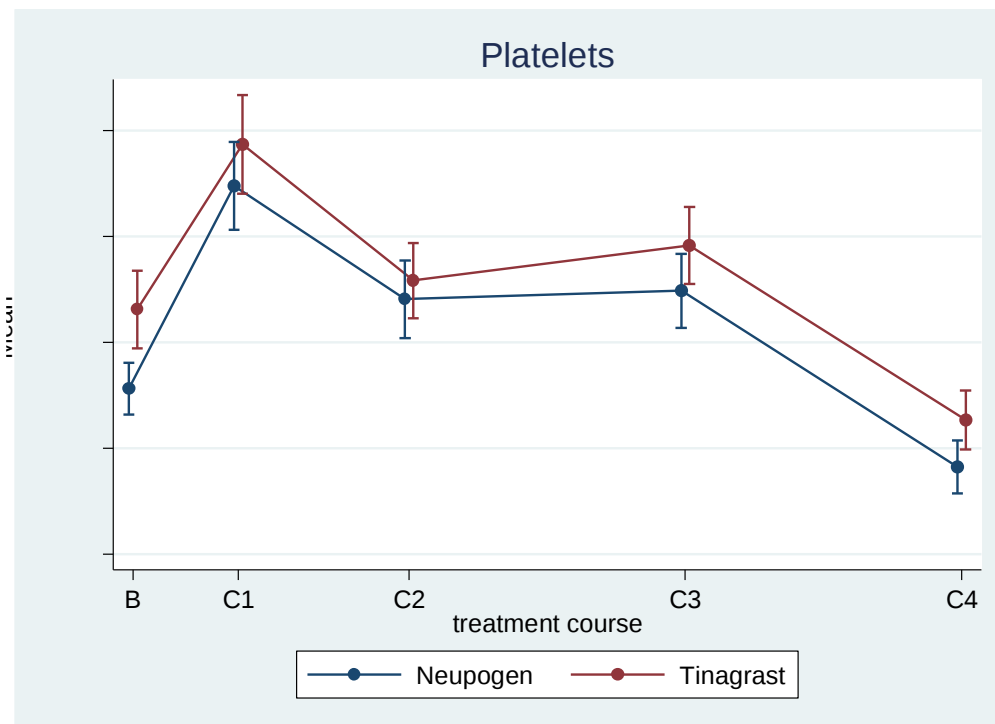
نمودار ۷) توزیع گلبولهای قرمز خون در طول دوره درمانی بیماران تحت مطالعه به تفکیک گروههای درمانی،
B: دوره پایه (روز ۱)، **C1:** پایان سیکل درمانی اول (روز ۹)، **C2:** پایان سیکل درمانی دوم (روز ۲۲)، **C3:** پایان سیکل درمانی سوم
 (روز ۴۳)، **C4:** پایان سیکل درمانی چهارم (روز ۶۴)

جدول ۴) توزیع میانگین تعداد گلبولهای قرمز خون ($\times 1000$) در مقاطع مختلف زمانی در طول دوره درمان و به تفکیک دو گروه درمانی به همراه نتایج سنجش تفاوت میانگینها

مقطع زمانی	درمان Neupogen	P value درون گروهی [†]	درمان Tinagrast	P value درون گروهی [†]	P value بین دو گروهی ^{&}
پایه (روز ۱)	4343 ± 62	—	4346 ± 125	—	۰.۹۹
پایان سیکل ۱ (روز ۹)	4219 ± 55	۰.۰۳	4197 ± 79	۰.۰۱	۰.۸۱
پایان سیکل ۲ (روز ۲۲)	4088 ± 58	< 0.001	4101 ± 88	< 0.001	۰.۹۱
پایان سیکل ۳ (روز ۴۳)	3920 ± 63	< 0.001	3979 ± 88	< 0.001	۰.۶۰
پایان سیکل ۴ (روز ۶۴)	4014 ± 62	< 0.001	4073 ± 78	< 0.001	۰.۶۱

†: مقادیر p value، مربوط به مقایسه میانگین اندکس خونی هر مقطع زمانی (پایان سیکلهای درمانی چهارگانه) به مقطع زمانی پایه، در هر گروه درمانی میباشد

&: مقادیر p value، مربوط به مقایسه میانگین اندکس خونی بین دو گروه درمانی در هر مقطع زمانی پنجگانه (مقطع پایه و پایان چهار سیکل درمانی) میباشد.



نمودار ۸) توزیع پلاکتهای خون در طول دوره درمانی بیماران تحت مطالعه به تفکیک گروههای درمانی، B: دوره پایه (روز ۱)، C1: پایان سیکل درمانی اول (روز ۹)، C2: پایان سیکل درمانی دوم (روز ۲۲)، C3: پایان سیکل درمانی سوم (روز ۴۳)، C4: پایان سیکل درمانی چهارم (روز ۶۴)

جدول ۵) توزیع میانگین تعداد پلاکتهای خون ($\times 1000$) در مقاطع مختلف زمانی در طول دوره درمان و به تفکیک دو گروه درمانی به همراه نتایج سنجش تفاوت میانگینها

مقطع زمانی	درمان Neupogen	P value درون گروهی [†]	درمان Tinagrastr	P value درون گروهی [†]	P value بین دو گروهی ^{&}
پایه (روز ۱)	278 ± 12	–	315 ± 18	–	۰.۱۳
پایان سیکل ۱ (روز ۹)	366 ± 21	< 0.001	393 ± 23	< 0.001	۰.۴۳
پایان سیکل ۲ (روز ۲۲)	320 ± 18	۰.۰۲	329 ± 18	۰.۴۵	۰.۷۲
پایان سیکل ۳ (روز ۴۳)	324 ± 18	۰.۰۱	346 ± 18	۰.۱۰	۰.۴۰
پایان سیکل ۴ (روز ۶۴)	241 ± 12	۰.۰۲	263 ± 14	۰.۰۰۴	۰.۳۸

[†]: مقادیر p value، مربوط به مقایسه میانگین اندکس خونی هر مقطع زمانی (پایان سیکلهای درمانی چهارگانه) به مقطع زمانی پایه، در هر گروه درمانی میباشد

[&]: مقادیر p value، مربوط به مقایسه میانگین اندکس خونی بین دو گروه درمانی در هر مقطع زمانی پنجگانه (مقطع پایه و پایان چهار سیکل درمانی) میباشد.

د) توزیع پیامدهای مطالعه و عوارض در دو گروه درمانی و در پایان سیکل‌های درمانی ۱ تا ۴:

حال به ارزیابی توزیع پیامدهای مطالعه بصورت طبقه بندی شده (سطوح مختلف گلبولهای سفید و سطوح مختلف تعداد نوتروفیلها) و همچنین عوارض مورد بررسی به تفکیک مقاطع زمانی چهارگانه منطبق بر پایان سیکل‌های درمانی ۱ تا ۴، میپردازیم:

خوشبختانه در اولین مقطع پیگیری بیماران در هیچیک از دو گروه درمانی، موردی از عدم دسترسی به بیماران یا loss to follow-up وجود نداشت و تجزیه و تحلیل یافته‌ها بر روی کل بیمارانی که وارد مرحله تخصیص تصادفی درمانها گردیدند (در دو گروه Neupogen و Tinagraft بترتیب ۴۹ و ۴۳ نفر) انجام شد. این یافته‌ها در جدول ۶ خلاصه گردیده است.

همانطور که در جدول ۶ مشاهده میگردد، کلیه پیامدها و عوارض در دو گروه درمانی با یکدیگر تفاوت معنی داری ندارند ($p>0.05$)، غیر از استفراغ و درد عضلانی که فراوانی وقوع این دو عارضه در گروه درمانی Tinagraft بطور معنی داری از گروه Neupogen کمتر است ($p<0.05$).

در مقطع زمانی پیگیری دوم یا همان پایان سیکل درمانی دوم که تقریباً منطبق بر روز ۲۲ پس از آغاز درمان است، اطلاعات ۳ نفر در گروه Neupogen بعلت عدم دسترسی به آنها، وجود نداشته، به عبارت دیگر در دو گروه درمانی، بترتیب ۴۶ و ۴۳ نفر وجود داشتند. مطابق با اصول و استانداردهای تحلیل داده‌ها در کارآزماییهای بالینی در شرایط -loss to follow-up یا داده‌های missing، میتوان از راهکارهای مختلفی از قبیل Intention To Treat (ITT) یا Per-Protocol (PP) استفاده نمود.

در راهکار ITT، کلیه افرادی که در دو گروه درمانی وارد شده و تخصیص تصادفی در مورد آنها اتفاق افتاده، وارد تجزیه و تحلیل آماری شده و به عبارت دیگر مخرج کسر محاسبه شاخصهای وقوع یا بروز پیامد یا عارضه در این راهکار، کل افراد تخصیص پیدا کرده (صرف نظر از اینکه چه اتفاقی در آینده برای این افراد رخ دهد و همچنین صرف نظر از اینکه این افراد بعلت پدیده loss to follow-up از مطالعه خارج یا حذف شوند) میباشد.

اما در راهکار PP، برخلاف راهکار قبلی، ملاک تجزیه و تحلیل داده‌ها، تکمیل یا به پایان رساندن مطالعه (یا رسیدن به یک مقطع زمانی خاص پیگیری، بعنوان مثال مقطع پیگیری دوم یا سوم) بوده وافرادیکه به هر دلیل مطالعه را به پایان نبرند یا در یک مقطع زمانی خاصی، loss to follow-up پیدا نمایند، از تحلیل داده‌ها حذف خواهند گردید.

در جدول ۷، تحلیل داده‌های این مطالعه در مقطع پیگیری دوم، بر اساس راهکار PP خلاصه گردیده است (تجزیه و تحلیل دو گروه درمانی Neupogen با ۴۶ نفر و گروه درمانی Tinagrast با ۴۳ نفر). بدیهی است که تحلیل داده‌ها بر اساس راهکار ITT در ادامه و برای مقاطع زمانی پیگیری دوم، سوم و چهارم، خواهد آمد.

جدول ۶) توزیع پیامدهای مهم و عوارض جانبی در دو گروه بیماران تحت مطالعه با Neupogen و Tinagrastr به تفکیک سطوح مختلف در مقطع زمانی پیگیری اول (روز ۹ پس از آغاز درمان)

پیامد / عارضه	سطوح	گروه Neupogen (n=49)	گروه Tinagrastr (n=43)	کل بیماران دو گروه (n=92)	مقدار p
ANC در mm ³	گرید ۰ / نرمال (بالای ۱۵۰۰)	۴۸ (۹۸.۰)	۴۳ (۱۰۰.۰)	۹۱ (۹۸.۹)	۰.۵۳ [†]
	گرید ۱ (۱۰۰۰-۱۵۰۰)	۱ (۲.۰)	۰ (۰.۰)	۱ (۱.۱)	
	گرید ۲ (۵۰۰-۱۰۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۳ (۲۰۰-۵۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۴ (کمتر از ۲۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
WBC در mm ³	گرید ۰ / نرمال (بالای ۳۰۰۰)	۴۸ (۹۸.۰)	۴۲ (۹۷.۷)	۹۰ (۹۷.۸)	۰.۹۳ [†]
	گرید ۱ (۲۰۰۰-۳۰۰۰)	۱ (۲.۰)	۱ (۲.۳)	۲ (۲.۲)	
	گرید ۲ (۱۵۰۰-۲۰۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۳ (۱۰۰۰-۱۵۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۴ (کمتر از ۱۰۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
PLT ×1000 mm ³	گرید ۰ / نرمال (بالای ۱۵۰)	۴۵ (۹۱.۸)	۳۹ (۹۰.۷)	۸۴ (۹۱.۳)	۰.۸۵ [§]
	گرید ۱ (۷۵-۱۵۰)	۴ (۸.۲)	۴ (۹.۳)	۸ (۸.۷)	
	گرید ۲ (۵۰-۷۵)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۳ (۱۰-۵۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۴ (کمتر از ۱۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
Hb Mg/dl	گرید ۰ / نرمال (بالای ۱۲)	۲۳ (۴۶.۹)	۱۸ (۴۱.۹)	۴۱ (۴۴.۶)	۰.۹۳ [§]
	گرید ۱ (۱۱-۱۲)	۱۲ (۲۴.۵)	۱۴ (۳۲.۵)	۲۶ (۲۸.۳)	
	گرید ۲ (۱۰-۱۱)	۷ (۱۴.۳)	۶ (۱۴.۰)	۱۳ (۱۴.۱)	
	گرید ۳ (۹-۱۰)	۵ (۱۰.۲)	۳ (۷.۰)	۸ (۸.۷)	
	گرید ۴ (کمتر از ۹)	۲ (۴.۱)	۲ (۴.۶)	۴ (۴.۳)	
ترومبوسیتوپنی و خونریزی	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۴۹ (۱۰۰.۰)	۴۳ (۱۰۰.۰)	۹۲ (۱۰۰.۰)	-
	گرید ۱ (خفیف، نیاز به خون ندارد)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۲ (متوسط، نیاز به خون ندارد)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۳ (شدید، نیاز به خون)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	

دارد				
گرید ۴ (نیاز اورژانس به خون)	• (••)	• (••)	• (••)	
تب و گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۴۸ (۹۸.۰)	۴۲ (۹۷.۷)	۹۰ (۹۷.۸)	
نوتروپنی گرید ۱ (۳۸-۳۹°C)	۱ (۲.۰)	۱ (۲.۳)	۲ (۲.۲)	
گرید ۲ (۳۹.۱-۴۰°C)	• (••)	• (••)	• (••)	
گرید ۳ (بالای ۴۰°C کمتر از ۱ روز)	• (••)	• (••)	• (••)	۰.۹۳ [†]
گرید ۴ (بالای ۴۰°C بیش از ۱ روز)	• (••)	• (••)	• (••)	
تب بدون گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۴۹ (۱۰۰.۰)	۴۳ (۱۰۰.۰)	۹۲ (۱۰۰.۰)	
نوتروپنی گرید ۱ (۳۸-۳۹°C)	• (••)	• (••)	• (••)	
گرید ۲ (۳۹.۱-۴۰°C)	• (••)	• (••)	• (••)	
گرید ۳ (بالای ۴۰°C کمتر از ۱ روز)	• (••)	• (••)	• (••)	-
گرید ۴ (بالای ۴۰°C بیش از ۱ روز)	• (••)	• (••)	• (••)	

تهوع	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۳۳ (۶۷.۴)	۲۷ (۶۲.۸)	۶۰ (۶۵.۲)
	گرید ۱ (تغذیه دهانی نرمال)	۱۲ (۲۴.۵)	۱۳ (۳۰.۲)	۲۵ (۲۷.۲)
	گرید ۲ (کاهش تغذیه دهانی)	۳ (۶.۱)	۳ (۷.۰)	۶ (۶.۵)
	گرید ۳ (بدون تغذیه دهانی، نیاز به سرم)	۱ (۲.۰)	۰ (۰.۰)	۱ (۱.۱)
	گرید ۴ (بدون تغذیه دهانی، نیاز اورژانس به سرم)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
استفراغ	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۴۱ (۸۳.۷)	۴۱ (۹۵.۳)	۸۲ (۸۹.۱)
	گرید ۱ (۱ بار در روز)	۷ (۱۴.۳)	۰ (۰.۰)	۷ (۷.۶)
	گرید ۲ (۵-۲ بار در روز، نیاز به درمان ندارد)	۱ (۲.۰)	۲ (۴.۷)	۳ (۳.۳)
	گرید ۳ (۶ بار و بیشتر، نیاز به درمان دارد)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
	گرید ۴ (نیاز اورژانس به انفوزیون)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
اسهال	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۳۴ (۶۹.۴)	۳۶ (۸۳.۷)	۷۰ (۷۶.۱)
	گرید ۱ (کمتر از ۴ بار در روز)	۵ (۱۰.۲)	۴ (۹.۳)	۹ (۹.۸)
	گرید ۲ (۶-۴ بار در روز)	۹ (۱۸.۴)	۲ (۴.۷)	۱۱ (۱۲.۰)
	گرید ۳ (۷ بار و بیشتر، نیاز به انفوزیون دارد)	۱ (۲.۰)	۱ (۲.۳)	۲ (۲.۱)
	گرید ۴ (نیاز اورژانس به انفوزیون)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
درد استخوانی	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۲۳ (۴۶.۹)	۲۸ (۶۵.۱)	۵۱ (۵۵.۴)
	گرید ۱ (بدون نیاز به مسکن)	۱۴ (۲۸.۶)	۱۲ (۲۷.۹)	۲۶ (۲۸.۳)
	گرید ۲ (با مسکن کنترل میشود)	۱۰ (۲۰.۴)	۲ (۴.۷)	۱۲ (۱۳.۰)
	گرید ۳ (درد مکرر قابل کنترل با مسکن)	۲ (۴.۱)	۱ (۲.۳)	۳ (۳.۳)
	گرید ۴ (غیرقابل کنترل با مسکن)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
درد عضلانی	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۲۳ (۴۶.۹)	۳۰ (۶۹.۸)	۵۳ (۵۷.۶)
	گرید ۱ (بدون نیاز به مسکن)	۱۵ (۳۰.۷)	۱۲ (۲۷.۹)	۲۷ (۲۹.۴)

عوارض	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۴۵ (۹۱.۹)	۴۲ (۹۷.۷)	۸۷ (۹۴.۵)
	گرید ۱ (۵-۲.۵ سانتیمتر)	۳ (۶.۱)	۱ (۲.۳)	۴ (۴.۴)
	گرید ۲ (۱۰-۵.۱ سانتیمتر)	۱ (۲.۰)	۰ (۰.۰)	۱ (۱.۱)
	گرید ۳ (بیش از ۱۰ سانتیمتر)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
	گرید ۴ (نکروز / درماتیت با پوسته ریزی)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
محل				
تزریق				
(قرمزی، واکنش جلدی)				
گرید ۲ (با مسکن کنترل میشود)	۸ (۱۶.۳)	۰ (۰.۰)	۸ (۸.۷)	.۶۲ [†]
گرید ۳ (درد مکرر قابل کنترل با مسکن)	۳ (۶.۱)	۱ (۲.۳)	۴ (۴.۳)	
گرید ۴ (غیرقابل کنترل با مسکن)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	

\$: با استفاده از آزمون Pearson Chi square، †: با استفاده از آزمون دقیق فیشر

جدول ۷) توزیع پیامدهای مهم و عوارض جانبی در دو گروه بیماران تحت مطالعه با Neupogen و Tinagrast به تفکیک سطوح مختلف در مقطع زمانی پیگیری دوم (روز ۲۲ پس از آغاز درمان)

پیامد/عارضه	سطوح	گروه Neupogen (n=46)	گروه Tinagrast (n=43)	کل بیماران دو گروه (n=89)	مقدار p
ANC در mm ³	گرید ۰/۰ نرمال (بالای ۱۵۰۰)	۴۵ (۹۷.۸)	۴۳ (۱۰۰.۰)	۸۸ (۹۸.۹)	۰.۵۲ [†]
	گرید ۱ (۱۰۰۰-۱۵۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۲ (۵۰۰-۱۰۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۳ (۲۰۰-۵۰۰)	۱ (۲.۲)	۰ (۰.۰)	۱ (۱.۱)	
	گرید ۴ (کمتر از ۲۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
WBC در mm ³	گرید ۰/۰ نرمال (بالای ۳۰۰۰)	۴۲ (۹۱.۳)	۴۲ (۹۷.۷)	۸۴ (۹۴.۴)	۰.۶۳ [†]
	گرید ۱ (۲۰۰۰-۳۰۰۰)	۳ (۶.۵)	۱ (۲.۳)	۴ (۴.۵)	
	گرید ۲ (۱۵۰۰-۲۰۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۳ (۱۰۰۰-۱۵۰۰)	۱ (۲.۲)	۰ (۰.۰)	۱ (۱.۱)	
	گرید ۴ (کمتر از ۱۰۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
PLT ×1000 mm ³	گرید ۰/۰ نرمال (بالای ۱۵۰)	۴۴ (۹۵.۶)	۴۲ (۹۷.۷)	۸۶ (۹۶.۶)	۰.۶۰ ^{\$}
	گرید ۱ (۷۵-۱۵۰)	۲ (۴.۴)	۱ (۲.۳)	۳ (۳.۴)	
	گرید ۲ (۵۰-۷۵)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۳ (۱۰-۵۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۴ (کمتر از ۱۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
Hb Mg/dl	گرید ۰/۰ نرمال (بالای ۱۲)	۱۴ (۳۰.۴)	۱۶ (۳۷.۲)	۳۰ (۳۳.۷)	۰.۵۰ ^{\$}
	گرید ۱ (۱۱-۱۲)	۱۴ (۳۰.۴)	۱۰ (۲۳.۳)	۲۴ (۲۷.۰)	
	گرید ۲ (۱۰-۱۱)	۱۳ (۲۸.۳)	۹ (۲۰.۹)	۲۲ (۲۴.۷)	
	گرید ۳ (۹-۱۰)	۳ (۶.۵)	۷ (۱۶.۳)	۱۰ (۱۱.۲)	
	گرید ۴ (کمتر از ۹)	۲ (۴.۴)	۱ (۲.۳)	۳ (۳.۴)	
ترومبوسیتوپنی و خونریزی	گرید ۰/۰ نرمال (ندارد)	۴۶ (۱۰۰.۰)	۴۳ (۱۰۰.۰)	۸۹ (۱۰۰.۰)	-
	گرید ۱ (خفیف، نیاز به خون ندارد)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۲ (متوسط، نیاز به خون ندارد)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۳ (شدید، نیاز به خون)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	

دارد			
گرید ۴ (نیاز اورژانس به خون)	• (•••)	• (•••)	• (•••)
تب و گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۴۶ (۱۰۰۰)	۴۲ (۹۷.۷)	۸۸ (۹۸.۹)
نوتروپنی گرید ۱ (۳۸-۳۹°C)	• (•••)	۱ (۲.۳)	۱ (۱.۱)
گرید ۲ (۳۹.۱-۴۰°C)	• (•••)	• (•••)	• (•••)
گرید ۳ (بالای ۴۰°C کمتر از ۱ روز)	• (•••)	• (•••)	• (•••)
گرید ۴ (بالای ۴۰°C بیش از ۱ روز)	• (•••)	• (•••)	• (•••)
تب بدون گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۴۶ (۱۰۰۰)	۴۳ (۱۰۰۰)	۸۹ (۱۰۰۰)
نوتروپنی گرید ۱ (۳۸-۳۹°C)	• (•••)	• (•••)	• (•••)
گرید ۲ (۳۹.۱-۴۰°C)	• (•••)	• (•••)	• (•••)
گرید ۳ (بالای ۴۰°C کمتر از ۱ روز)	• (•••)	• (•••)	• (•••)
گرید ۴ (بالای ۴۰°C بیش از ۱ روز)	• (•••)	• (•••)	• (•••)
تهوع گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۳۰ (۶۵.۲)	۲۶ (۶۰.۵)	۵۶ (۶۲.۹)
گرید ۱ (تغذیه دهانی نرمال)	۹ (۱۹.۶)	۱۵ (۳۴.۹)	۲۴ (۲۷.۰)
گرید ۲ (کاهش تغذیه دهانی)	۷ (۱۵.۲)	۱ (۲.۳)	۸ (۹.۰)
گرید ۳ (بدون تغذیه دهانی، نیاز به سرم)	• (•••)	۱ (۲.۳)	۱ (۱.۱)
گرید ۴ (بدون تغذیه دهانی، نیاز اورژانس به سرم)	• (•••)	• (•••)	• (•••)
استفراغ گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۳۸ (۸۲.۶)	۳۸ (۸۸.۴)	۷۶ (۸۵.۴)
گرید ۱ (۱ بار در روز)	۴ (۸.۷)	۵ (۱۱.۶)	۹ (۱۰.۱)
گرید ۲ (۲-۵ بار در روز، نیاز به درمان ندارد)	۴ (۸.۷)	• (•••)	۴ (۴.۵)
گرید ۳ (۶ بار و بیشتر، نیاز به درمان دارد)	• (•••)	• (•••)	• (•••)

گريد ۴ (نیاز اورژانس به انفوزیون)				
اسهال	گريد ۰ / نرمال (ندارد)	۴۰ (۸۷.۰)	۴۲ (۹۷.۷)	۸۲ (۹۲.۱)
	گريد ۱ (کمتر از ۴ بار در روز)	۵ (۱۰.۹)	۰ (۰.۰)	۵ (۵.۶)
	گريد ۲ (۴-۶ بار در روز)	۱ (۲.۱)	۱ (۲.۳)	۲ (۲.۳)
۰.۰۶ [†]	گريد ۳ (۷ بار و بیشتر، نیاز به انفوزیون دارد)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
	گريد ۴ (نیاز اورژانس به انفوزیون)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
درد	گريد ۰ / نرمال (ندارد)	۲۷ (۵۸.۷)	۲۹ (۶۷.۴)	۵۶ (۶۲.۹)
استخوانی	گريد ۱ (بدون نیاز به مسکن)	۱۲ (۲۶.۱)	۱۰ (۲۳.۳)	۲۲ (۲۴.۷)
	گريد ۲ (با مسکن کنترل میشود)	۵ (۱۰.۹)	۳ (۷.۰)	۸ (۹.۰)
۰.۸۵ [†]	گريد ۳ (درد مکرر قابل کنترل با مسکن)	۲ (۴.۳)	۱ (۲.۳)	۳ (۳.۴)
	گريد ۴ (غیرقابل کنترل با مسکن)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
درد	گريد ۰ / نرمال (ندارد)	۲۷ (۵۸.۷)	۳۳ (۷۶.۷)	۶۰ (۶۷.۴)
عضلانی	گريد ۱ (بدون نیاز به مسکن)	۱۰ (۲۱.۷)	۷ (۱۶.۳)	۱۷ (۱۹.۱)
	گريد ۲ (با مسکن کنترل میشود)	۶ (۱۳.۰)	۲ (۴.۷)	۸ (۹.۰)
۰.۲۹ [†]	گريد ۳ (درد مکرر قابل کنترل با مسکن)	۳ (۶.۵)	۱ (۲.۳)	۴ (۴.۵)
	گريد ۴ (غیرقابل کنترل با مسکن)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
عوارض	گريد ۰ / نرمال (ندارد)	۴۴ (۹۵.۷)	۴۲ (۹۷.۷)	۸۶ (۹۶.۶)
محل	گريد ۱ (۵-۲.۵ سانتیمتر)	۲ (۴.۳)	۰ (۰.۰)	۲ (۲.۳)
تزیق	گريد ۲ (۱۰-۵.۱ سانتیمتر)	۰ (۰.۰)	۱ (۲.۳)	۱ (۱.۱)
(قرمزی،	گريد ۳ (بیش از ۱۰ سانتیمتر)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
واکنش	گريد ۴ (نکروز / درماتیت با پوسته ریزی)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
جلدی)				

\$: با استفاده از آزمون Pearson Chi square، †: با استفاده از آزمون دقیق فیشر

همانطور که در جدول ۷ مشاهده میگردد، از نظر پیامدهای مهم فراوانی سطوح گلبولهای سفید نرمال نرمال، فراوانی سطوح تعداد مطلق نوتروفیلهای نرمال و سطوح پلاکت نرمال، بین دو گروه تفاوت معنی داری مشاهده نمیگردد ($p>0.05$)، هر چند که فراوانی سطوح نرمال در گروه Tinagrast در هر سه پیامد بیش از گروه درمانی neupogen بود. از نظر عوارض نیز دو گروه تفاوت آماری معنی داری نشان ندادند ($p>0.05$)، غیر از عارضه تهوع که فراوانی گریدهای ۲ و ۳ تهوع در گروه Neupogen حدود ۳ برابر گروه درمانی Tinagrast بود و این تفاوت با آزمون دقیق فیشر، از نظر آماری معنی دار بود ($p=0.05$).

در مقطع زمانی سوم پیگیری یا پایان سیکل سوم درمانی (روز ۴۳ پس از آغاز درمان)، ۲ مورد از دست دادن افراد در گروه درمانی Neupogen به ۳ مورد قبلی اضافه گردید و به عبارت دیگر، در مجموع در این مقطع زمانی پیگیری، ۵ مورد missing وجود داشت که بدین ترتیب در دو گروه درمانی کل افراد تحت مطالعه به ۴۴ و ۴۳ نفر (مجموعاً ۸۷ نفر) تقلیل پیدا نمود.

در جدول ۸ خلاصه توزیع سطوح مختلف پیامدهای و همچنین عوارض مختلف مورد بررسی، مشاهده میگردد. تقریباً بیش از ۹۵ درصد افراد در دو گروه درمانی از نظر سطوح گلبولهای سفید، شمارش مطلق نوتروفیلها و سطوح پلاکتی در گروه نرمال قرار میگیرند. البته فراوانی سطوح نرمال یا مطلوب در این سلولهای خونی در دو گروه درمانی با یکدیگر تفاوت معنی دار آماری نشان نداد ($p>0.05$). از نظر فراوانی عوارض نیز، برخی عوارض در هیچیک از افراد دو گروه مشاهده نگردید (مانند تب به همراه نوتروپنی یا بدون نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و خونریزی). همچنین از نظر سایر عوارض، در دو گروه تفاوت آماری معنی داری مشاهده نگردید ($p>0.05$).

در آخرین مقطع پیگیری یا پایان سیکل چهارم درمانی (تقریباً برابر با روز ۶۴ پس از آغاز درمان)، ۱ نفر دیگر در گروه Neupogen، فقط برای سنجشهای سلولهای خونی (گلبولهای سفید، شمارش مطلق نوتروفیلها و پلاکتها) و ۲ نفر برای سنجش عوارض مورد بررسی، علاوه بر موارد قبلی از پیگیری خارج شده و به عبارت دیگر، تعداد موارد missing یا loss to follow-up در این گروه درمانی به ۶ نفر (و ۷ نفر) افزایش نشان داد. فلذا در این فاز، تعداد افراد در دو گروه

درمانی به ۴۳ نفر (مجموعاً ۸۶ نفر / ۸۵ نفر) کاهش پیدا نمود. با توجه به این کاهش، یافته‌های حاصل از مقایسه پیامدها و عوارض در دو گروه درمانی در این مقطع، مطابق با راهکار PP در جدول ۹ خلاصه گردیده است.

در این مقطع زمانی پیگیری، بیش از ۷۰ درصد دو گروه درمانی از نظر پیامدهای اصلی سلولهای خونی، در وضعیت نرمال قرار داشتند و بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری مشاهده نگردید ($p > 0.05$). از نظر عوارض نیز بجز استفراغ که وضعیت افراد در گروه Tinagrast بطور معنی داری بهتر از گروه Neupogen بود، در بقیه عوارض دو گروه اختلاف معنی دار آماری با یکدیگر نداشتند ($p > 0.05$).

جدول ۸) توزیع پیامدهای مهم و عوارض جانبی در دو گروه بیماران تحت مطالعه با Neupogen و Tinagraft به تفکیک سطوح مختلف در مقطع زمانی پیگیری سوم (روز ۴۳ پس از آغاز درمان)

پیامد / عارضه	سطوح	گروه Neupogen (n=44)	گروه Tinagraft (n=43)	کل بیماران دو گروه (n=87)	مقدار p
ANC در mm ³	گريد ۰ / نرمال (بالای ۱۵۰۰)	۴۳ (۹۷.۷)	۴۲ (۹۷.۷)	۸۵ (۹۷.۶)	۱.۰۰ [†]
	گريد ۱ (۱۰۰۰-۱۵۰۰)	۱ (۲.۳)	۰ (۰.۰)	۱ (۱.۲)	
	گريد ۲ (۵۰۰-۱۰۰۰)	۰ (۰.۰)	۱ (۲.۳)	۱ (۱.۲)	
	گريد ۳ (۲۰۰-۵۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گريد ۴ (کمتر از ۲۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
WBC در mm ³	گريد ۰ / نرمال (بالای ۳۰۰۰)	۴۲ (۹۵.۵)	۴۲ (۹۷.۷)	۸۴ (۹۶.۶)	۰.۵۱ [†]
	گريد ۱ (۲۰۰۰-۳۰۰۰)	۲ (۴.۵)	۱ (۲.۳)	۳ (۳.۴)	
	گريد ۲ (۱۵۰۰-۲۰۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گريد ۳ (۱۰۰۰-۱۵۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گريد ۴ (کمتر از ۱۰۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
PLT ×1000 mm ³	گريد ۰ / نرمال (بالای ۱۵۰)	۴۴ (۱۰۰.۰)	۴۲ (۹۷.۷)	۸۶ (۹۸.۹)	۰.۴۹ [†]
	گريد ۱ (۷۵-۱۵۰)	۰ (۰.۰)	۱ (۲.۳)	۱ (۱.۱)	
	گريد ۲ (۵۰-۷۵)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گريد ۳ (۱۰-۵۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گريد ۴ (کمتر از ۱۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
Hb Mg/dl	گريد ۰ / نرمال (بالای ۱۲)	۱۱ (۲۵.۰)	۱۰ (۲۳.۳)	۲۱ (۲۴.۱)	۰.۷۳ [§]
	گريد ۱ (۱۱-۱۲)	۱۴ (۳۱.۸)	۱۲ (۲۷.۹)	۲۶ (۲۹.۹)	
	گريد ۲ (۱۰-۱۱)	۱۲ (۲۷.۳)	۹ (۲۰.۹)	۲۱ (۲۴.۱)	
	گريد ۳ (۹-۱۰)	۶ (۱۳.۶)	۱۱ (۲۵.۶)	۱۷ (۱۹.۶)	
	گريد ۴ (کمتر از ۹)	۱ (۲.۳)	۱ (۲.۳)	۲ (۲.۳)	
ترومبوسیتوپنی و خونریزی	گريد ۰ / نرمال (ندارد)	۴۲ (۱۰۰.۰)	۴۳ (۱۰۰.۰)	۸۵ (۱۰۰.۰)	-
	گريد ۱ (خفیف، نیاز به خون ندارد)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	

	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۲ (متوسط، نیاز به خون ندارد)	
	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۳ (شدید، نیاز به خون دارد)	
	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۴ (نیاز اورژانس به خون)	
تب و نوتروپنی	۸۵ (۱۰۰۰۰)	۴۳ (۱۰۰۰۰)	۴۲ (۱۰۰۰۰)	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	
	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۱ (۳۸-۳۹°C)	
	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۲ (۳۹.۱-۴۰°C)	
-	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۳ (بالای ۴۰°C کمتر از ۱ روز)	
	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۴ (بالای ۴۰°C بیش از ۱ روز)	
تب بدون نوتروپنی	۸۷ (۱۰۰۰۰)	۴۳ (۱۰۰۰۰)	۴۴ (۱۰۰۰۰)	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	
	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۱ (۳۸-۳۹°C)	
	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۲ (۳۹.۱-۴۰°C)	
-	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۳ (بالای ۴۰°C کمتر از ۱ روز)	
	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۴ (بالای ۴۰°C بیش از ۱ روز)	

تهوع	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۳۱ (۷۰.۴)	۲۶ (۶۰.۵)	۵۷ (۶۵.۵)
	گرید ۱ (تغذیه دهانی نرمال)	۸ (۱۸.۲)	۱۵ (۳۴.۹)	۲۳ (۲۶.۴)
	گرید ۲ (کاهش تغذیه دهانی)	۴ (۹.۱)	۱ (۲.۳)	۵ (۵.۸)
	گرید ۳ (بدون تغذیه دهانی، نیاز به سرم)	۱ (۲.۳)	۱ (۲.۳)	۲ (۲.۳)
	گرید ۴ (بدون تغذیه دهانی، نیاز اورژانس به سرم)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
استفراغ	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۳۸ (۸۶.۴)	۳۹ (۹۰.۷)	۷۷ (۸۸.۵)
	گرید ۱ (۱ بار در روز)	۴ (۹.۱)	۴ (۹.۳)	۸ (۹.۲)
	گرید ۲ (۲-۵ بار در روز، نیاز به درمان ندارد)	۲ (۴.۵)	۰ (۰.۰)	۲ (۲.۳)
	گرید ۳ (۶ بار و بیشتر، نیاز به درمان دارد)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
	گرید ۴ (نیاز اورژانس به انفوزیون)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
اسهال	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۳۹ (۸۸.۶)	۳۸ (۸۸.۴)	۷۷ (۸۸.۵)
	گرید ۱ (کمتر از ۴ بار در روز)	۵ (۱۱.۴)	۳ (۷.۰)	۸ (۹.۲)
	گرید ۲ (۴-۶ بار در روز)	۰ (۰.۰)	۲ (۴.۶)	۲ (۲.۳)
	گرید ۳ (۷ بار و بیشتر، نیاز به انفوزیون دارد)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
	گرید ۴ (نیاز اورژانس به انفوزیون)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
درد استخوانی	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۲۴ (۵۴.۶)	۳۰ (۶۹.۸)	۵۴ (۶۲.۱)
	گرید ۱ (بدون نیاز به مسکن)	۱۵ (۳۴.۱)	۱۰ (۲۳.۳)	۲۵ (۲۸.۷)
	گرید ۲ (با مسکن کنترل میشود)	۵ (۱۱.۴)	۲ (۴.۷)	۷ (۸.۱)
	گرید ۳ (درد مکرر قابل کنترل با مسکن)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
	گرید ۴ (غیرقابل کنترل با مسکن)	۰ (۰.۰)	۱ (۲.۳)	۱ (۱.۱)
درد عضلانی	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۱۹ (۴۳.۲)	۲۸ (۶۵.۱)	۴۷ (۵۴.۰)
	گرید ۱ (بدون نیاز به مسکن)	۲۰ (۴۵.۵)	۱۲ (۲۷.۹)	۳۲ (۳۶.۸)

	گرید ۲ (با مسکن کنترل میشود)	۴ (۹.۰)	۲ (۴.۷)	۶ (۶.۹)
	گرید ۳ (درد مکرر قابل کنترل با مسکن)	۱ (۲.۳)	۱ (۲.۳)	۲ (۲.۳)
	گرید ۴ (غیرقابل کنترل با مسکن)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
	عوارض	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۴۱ (۹۳.۲)	۴۱ (۹۵.۴)
	محل	گرید ۱ (۵-۲.۵ سانتیمتر)	۲ (۴.۶)	۲ (۴.۷)
۰.۴۴ [†]	تزریق	گرید ۲ (۱۰-۵.۱ سانتیمتر)	۱ (۲.۳)	۰ (۰.۰)
	(قرمزی، واکنش	گرید ۳ (بیش از ۱۰ سانتیمتر)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
	جلدی)	گرید ۴ (نکروز / درماتیت با پوسته ریزی)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)

\$: با استفاده از آزمون Pearson Chi square، †: با استفاده از آزمون دقیق فیشر

جدول ۹) توزیع پیامدهای مهم و عوارض جانبی در دو گروه بیماران تحت مطالعه با Neupogen و Tinagrast به تفکیک سطوح مختلف در مقطع زمانی پیگیری چهارم (روز ۶۴ پس از آغاز درمان)

پیامد / عارضه	سطوح	گروه Neupogen (n=43)	گروه Tinagrast (n=43)	کل بیماران دو گروه (n=86)	مقدار p
ANC در mm ³	گرید ۰ / نرمال (بالای ۱۵۰۰)	۳۳ (۷۶.۷)	۳۲ (۷۴.۴)	۶۵ (۷۵.۶)	۰.۷۹ [†]
	گرید ۱ (۱۰۰۰-۱۵۰۰)	۳ (۷.۰)	۴ (۹.۳)	۷ (۸.۱)	
	گرید ۲ (۵۰۰-۱۰۰۰)	۳ (۷.۰)	۵ (۱۱.۶)	۸ (۹.۳)	
	گرید ۳ (۲۰۰-۵۰۰)	۴ (۹.۳)	۲ (۴.۷)	۶ (۷.۰)	
	گرید ۴ (کمتر از ۲۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
WBC در mm ³	گرید ۰ / نرمال (بالای ۳۰۰۰)	۳۳ (۷۶.۷)	۳۲ (۷۴.۴)	۶۵ (۷۵.۶)	۱.۰۰ [†]
	گرید ۱ (۲۰۰۰-۳۰۰۰)	۶ (۱۳.۹)	۷ (۱۶.۳)	۱۳ (۱۵.۱)	
	گرید ۲ (۱۵۰۰-۲۰۰۰)	۲ (۴.۷)	۳ (۷.۰)	۵ (۵.۸)	
	گرید ۳ (۱۰۰۰-۱۵۰۰)	۲ (۴.۷)	۱ (۲.۳)	۳ (۳.۵)	
	گرید ۴ (کمتر از ۱۰۰۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
PLT ×1000 mm ³	گرید ۰ / نرمال (بالای ۱۵۰)	۴۱ (۹۵.۳)	۳۸ (۸۸.۴)	۷۹ (۹۱.۹)	۰.۴۳ [†]
	گرید ۱ (۷۵-۱۵۰)	۲ (۴.۷)	۴ (۹.۳)	۶ (۷.۰)	
	گرید ۲ (۵۰-۷۵)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۳ (۱۰-۵۰)	۰ (۰.۰)	۱ (۲.۳)	۱ (۱.۱)	
	گرید ۴ (کمتر از ۱۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
Hb Mg/dl	گرید ۰ / نرمال (بالای ۱۲)	۹ (۲۱.۴)	۱۰ (۲۳.۳)	۱۹ (۲۲.۴)	۰.۹۱ [§]
	گرید ۱ (۱۱-۱۲)	۱۰ (۲۳.۸)	۸ (۱۸.۶)	۱۸ (۲۱.۲)	
	گرید ۲ (۱۰-۱۱)	۱۴ (۳۳.۳)	۱۳ (۳۰.۲)	۲۷ (۳۱.۷)	
	گرید ۳ (۹-۱۰)	۷ (۱۶.۷)	۸ (۱۸.۶)	۱۵ (۱۷.۶)	
	گرید ۴ (کمتر از ۹)	۲ (۴.۸)	۴ (۹.۳)	۶ (۷.۱)	
ترومبوسیتوپنی و خونریزی	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۴۴ (۱۰۰.۰)	۴۳ (۱۰۰.۰)	۸۷ (۱۰۰.۰)	-
	گرید ۱ خفیف، نیاز به خون (ندارد)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	
	گرید ۲ متوسط، نیاز به خون (ندارد)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	

	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۳ (شدید، نیاز به خون دارد)
	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۴ (نیاز اورژانس به خون)
تب	۸۷ (۱۰۰.۰)	۴۳ (۱۰۰.۰)	۴۴ (۱۰۰.۰)	و گرید ۰ / نرمال (ندارد)
نوتروپنی	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۱ (۳۸-۳۹°C)
	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۲ (۳۹.۱-۴۰°C)
-	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۳ (بالای ۴۰°C کمتر از ۱ روز)
	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۴ (بالای ۴۰°C بیش از ۱ روز)
تب بدون	۸۴ (۹۸.۸)	۴۳ (۱۰۰.۰)	۴۱ (۹۷.۶)	گرید ۰ / نرمال (ندارد)
نوتروپنی	۱ (۱.۲)	• (•••)	۱ (۲.۳)	گرید ۱ (۳۸-۳۹°C)
	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۲ (۳۹.۱-۴۰°C)
۰.۴۹ [†]	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۳ (بالای ۴۰°C کمتر از ۱ روز)
	• (•••)	• (•••)	• (•••)	گرید ۴ (بالای ۴۰°C بیش از ۱ روز)

تهوع	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۳۰ (۷۱.۴)	۲۹ (۶۷.۴)	۵۹ (۶۹.۴)
	گرید ۱ (تغذیه دهانی نرمال)	۹ (۲۱.۴)	۱۱ (۲۵.۶)	۲۰ (۲۳.۵)
	گرید ۲ (کاهش تغذیه دهانی)	۲ (۴.۸)	۲ (۴.۷)	۴ (۴.۷)
	گرید ۳ (بدون تغذیه دهانی، نیاز به سرم)	۱ (۲.۴)	۱ (۲.۳)	۲ (۲.۴)
	گرید ۴ (بدون تغذیه دهانی، نیاز اورژانس به سرم)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
استفراغ	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۳۳ (۷۸.۶)	۴۱ (۹۵.۴)	۷۴ (۸۷.۱)
	گرید ۱ (۱ بار در روز)	۷ (۱۶.۶)	۱ (۲.۳)	۸ (۹.۴)
	گرید ۲ (۲-۵ بار در روز، نیاز به درمان ندارد)	۲ (۴.۸)	۱ (۲.۳)	۳ (۳.۵)
	گرید ۳ (۶ بار و بیشتر، نیاز به درمان دارد)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
	گرید ۴ (نیاز اورژانس به انفوزیون)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
اسهال	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۳۷ (۸۸.۱)	۳۶ (۸۳.۷)	۷۳ (۸۵.۹)
	گرید ۱ (کمتر از ۴ بار در روز)	۵ (۱۱.۹)	۶ (۱۴.۰)	۱۱ (۱۲.۹)
	گرید ۲ (۴-۶ بار در روز)	۰ (۰.۰)	۱ (۲.۳)	۱ (۱.۲)
	گرید ۳ (۷ بار و بیشتر، نیاز به انفوزیون دارد)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
	گرید ۴ (نیاز اورژانس به انفوزیون)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
درد استخوانی	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۲۵ (۵۹.۵)	۲۶ (۶۰.۵)	۵۱ (۶۰.۰)
	گرید ۱ (بدون نیاز به مسکن)	۱۳ (۳۱.۰)	۷ (۱۶.۳)	۲۰ (۲۳.۵)
	گرید ۲ (با مسکن کنترل میشود)	۳ (۷.۱)	۵ (۱۱.۶)	۸ (۹.۴)
	گرید ۳ (درد مکرر قابل کنترل با مسکن)	۱ (۲.۴)	۵ (۱۱.۶)	۶ (۷.۱)
	گرید ۴ (غیرقابل کنترل با مسکن)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)
درد عضلانی	گرید ۰ / نرمال (ندارد)	۲۳ (۵۴.۸)	۳۰ (۶۹.۸)	۵۳ (۶۲.۴)
	گرید ۱ (بدون نیاز به مسکن)	۱۴ (۳۳.۳)	۸ (۱۸.۶)	۲۲ (۲۵.۹)

	۷ (۸.۲)	۲ (۴.۶)	۵ (۱۱.۹)	گرید ۲ (با مسکن کنترل میشود)
	۳ (۳.۵)	۳ (۷.۰)	۰ (۰.۰)	گرید ۳ (درد مکرر قابل کنترل با مسکن)
	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	گرید ۴ (غیرقابل کنترل با مسکن)
	۸۴ (۹۸.۸)	۴۲ (۹۷.۷)	۴۲ (۱۰۰.۰)	عوارض گرید ۰ / نرمال (ندارد)
	۱ (۱.۲)	۱ (۲.۳)	۰ (۰.۰)	محل گرید ۱ (۵-۲.۵ سانتیمتر)
	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	تزریق گرید ۲ (۱۰-۵.۱ سانتیمتر)
۰.۵۱ [†]	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	(قرمزی، گرید ۳ (بیش از ۱۰ سانتیمتر)
	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	واکنش گرید ۴ (نکروز / درماتیت با پوسته ریزی)
	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	۰ (۰.۰)	جلدی)

\$: با استفاده از آزمون Pearson Chi square، †: با استفاده از آزمون دقیق فیشر

ه) توزیع پیامدهای اصلی مطالعه در دو گروه درمانی به تفکیک سیکل‌های درمانی ۱ تا ۴ بر اساس راهکار تجزیه و تحلیل ITT:

با توجه به مطالب پیشگفت در خصوص دو راهکار اصلی آنالیز داده‌ها در کارآزمایی‌های بالینی که در طول اجرای مطالعه به هر دلیلی انحراف از پروتکل مطالعه در آنها رخ می‌دهد (این انحراف می‌تواند loss to follow-up، جابجایی بین دو گروه درمانی بعثت ایجاد یک عارضه و ... باشد)، حال به تحلیل داده‌ها بر اساس راهکار ITT می‌پردازیم:

بمنظور تحلیل دقیقتر این داده‌ها و ارزیابی جامع‌تر میزان اثرگذاری پدیده loss to follow-up بر روی یافته‌های این مطالعه، در تحلیل داده‌ها با این راهکار از چند سناریو استفاده گردید:

در سناریوی ۱، مخرج کسر یا تعداد کل افراد در گروه Neupogen را کل افراد تحت مطالعه در فاز پایه (و همچنین مقطع پیگیری اول چون تا این مقطع نیز missing رخ نداده بود) در نظر گرفته و میزان موفقیت درمانی را از تقسیم تعداد افراد دارای وضعیت نرمال سلولهای خونی به کل افراد تعریف نمودیم. به عبارت دیگر مخرج کسر شاخص میزان موفقیت درمانی در دو گروه Neupogen و Tinagraft به ترتیب ۴۹ نفر و ۴۳ نفر در نظر گرفته شد.

در سناریوی ۲، از راهکار برخورد با مشکل missing داده‌ها با استفاده از راهکار جایگزینی با آخرین وضعیت در مقاطع پیگیری یا Last Observation Carried Forward (LOCF) استفاده نمودیم. در این راهکار، وضعیت پیامد در فرد از دست رفته یا miss شده را با آخرین وضعیت پیامد (مقطع زمانی قبلی پیگیری)، جایگزین مینماییم. بعنوان مثال اگر فردی در مقطع دوم پیگیری، در دسترس نباشد و داده پیامد اصلی این فرد missing باشد، اما در مقطع پیگیری اول، تعداد گلبولهای سفید این فرد در گرید ۱ (تعداد گلبولهای سفید ۳۰۰۰-۲۰۰۰ در میلیمتر مکعب خون) باشد، در مقطع زمانی missing، این پیامد را جایگزین مینماییم.

در سناریوی ۳، از راهکار برخورد با مشکل missing داده‌های پیامد اصلی با استفاده از راهکار جایگزینی با بدترین یا نامطلوبترین وضعیت پیامد یا Worst Outcome Imputation (WOI) استفاده نمودیم. در این راهکار برخلاف راهکار قبلی، جایگزینی داده از دست رفته در پیامد، با آخرین وضعیت قبلی جایگزین نشده، بلکه بدترین یا نامطلوبترین وضعیت پیامد را جایگزین این داده مینماییم.

جدول ۱۰) مقایسه سهم پیامدهای موفقیت درمان مبتنی بر سطح تعداد مطلق نوتروفیلها به تفکیک مقاطع زمانی مختلف

مطالعه با راهکار PP

گروه درمانی	مقطع زمانی B تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	مقطع C1 تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	مقطع C2 تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	مقطع C3 تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	مقطع C4 تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)
Neupogen	۴۹ / ۴۹ (۱.۰)	۴۸ / ۴۹ (۰.۹۸)	۴۵ / ۴۶ (۰.۹۸)	۴۳ / ۴۴ (۰.۹۸)	۳۳ / ۴۳ (۰.۷۷)
Tinagrast	۴۲ / ۴۳ (۰.۹۸)	۴۳ / ۴۳ (۱.۰)	۴۳ / ۴۳ (۱.۰)	۴۲ / ۴۳ (۰.۹۸)	۳۲ / ۴۳ (۰.۷۴)
شاخص Risk Ratio	۱.۰۲ (۰.۹۸-۱.۰۷)	۰.۹۸ (۰.۹۴-۱.۰۲)	۰.۹۸ (۰.۹۴-۱.۰۲)	۱.۰۰ (۰.۹۴-۱.۰۷)	۱.۰۳ (۰.۸۱-۱.۳۱)
شاخص Risk Difference	۰.۰۲ (-۰.۰۲_۰.۰۷)	-۰.۰۲ (-۰.۰۶_۰.۰۲)	-۰.۰۲ (-۰.۰۶_۰.۰۲)	۰.۰۰ (-۰.۰۷_۰.۰۷)	۰.۰۲ (-۰.۱۵_۰.۲۱)

جدول ۱۱) مقایسه سهم پیامدهای موفقیت درمان مبتنی بر سطح تعداد مطلق نوتروفیلها به تفکیک مقاطع زمانی مختلف مطالعه با

راهکار ITT (سناریوی ۱)

گروه درمانی	مقطع زمانی B تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	مقطع C1 تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	مقطع C2 تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	مقطع C3 تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	مقطع C4 تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)
Neupogen	۴۹ / ۴۹ (۱.۰)	۴۸ / ۴۹ (۰.۹۸)	۴۵ / ۴۹ (۰.۹۲)	۴۳ / ۴۹ (۰.۸۸)	۳۳ / ۴۹ (۰.۶۷)
Tiagrast	۴۲ / ۴۳ (۰.۹۸)	۴۳ / ۴۳ (۱.۰)	۴۳ / ۴۳ (۱.۰)	۴۲ / ۴۳ (۰.۹۸)	۳۲ / ۴۳ (۰.۷۴)
شاخص Risk Ratio	۱.۰۲ (۰.۹۸-۱.۰۷)	۰.۹۸ (۰.۹۴-۱.۰۲)	۰.۹۲ (۰.۸۵-۱.۰۰)	۰.۹۰ (۰.۸۰-۱.۰۱)	۰.۹۱ (۰.۷۰-۱.۱۸)
شاخص Risk Difference	۰.۰۲ (-۰.۰۲_۰.۰۷)	-۰.۰۲ (-۰.۰۶_۰.۰۲)	-۰.۰۸ (-۰.۱۶_۰.۰۱)	-۰.۱۰ (-۰.۲۰_۰.۰۳)	-۰.۰۷ (-۰.۲۶_۰.۱۱)

جدول ۱۲) مقایسه سهم پیامدهای موفقیت درمان مبتنی بر سطح تعداد مطلق نوتروفیلها به تفکیک مقاطع زمانی مختلف

مطالعه با راهکار ITT (سناریوی ۲)

گروه درمانی	مقطع زمانی B	مقطع C1	مقطع C2	مقطع C3	مقطع C4
	تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)
Neupogen	۴۹ / ۴۹ (۱.۰)	۴۸ / ۴۹ (۰.۹۸)	۴۸ / ۴۹ (۰.۹۸)	۴۸ / ۴۹ (۰.۹۸)	۴۸ / ۴۹ (۰.۹۸)
Tinagrast	۴۲ / ۴۳ (۰.۹۸)	۴۳ / ۴۳ (۱.۰)	۴۳ / ۴۳ (۱.۰)	۴۲ / ۴۳ (۰.۹۸)	۳۲ / ۴۳ (۰.۷۴)
شاخص Risk Ratio	۱.۰۲ (۰.۹۸-۱.۰۷)	۰.۹۸ (۰.۹۴-۱.۰۲)	۰.۹۸ (۰.۹۴-۱.۰۲)	۱.۰۰ (۰.۹۴-۱.۰۷)	۱.۳۲ (۱.۱۰-۱.۵۸)
شاخص Risk Difference	۰.۰۲ (-۰.۰۲_۰.۰۷)	-۰.۰۲ (-۰.۰۶_۰.۰۲)	-۰.۰۲ (-۰.۰۶_۰.۰۲)	۰.۰۰۳ (-۰.۰۶_۰.۰۶)	۰.۲۴ (۰.۱۰_۰.۳۷)

جدول ۱۳) مقایسه سهم پیامدهای موفقیت درمان مبتنی بر سطح تعداد مطلق نوتروفیلها به تفکیک مقاطع زمانی مختلف مطالعه با

راهکار ITT (سناریوی ۳)

گروه درمانی	مقطع زمانی B	مقطع C1	مقطع C2	مقطع C3	مقطع C4
	تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)	تعداد کل / افراد نرمال (ریسک)
Neupogen	۴۹ / ۴۹ (۱.۰)	۴۸ / ۴۹ (۰.۹۸)	۴۸ / ۴۹ (۰.۹۸)	۴۸ / ۴۹ (۰.۹۸)	۴۸ / ۴۹ (۰.۹۸)
Tinagrast	۴۲ / ۴۳ (۰.۹۸)	۴۳ / ۴۳ (۱.۰)	۴۳ / ۴۳ (۱.۰)	۴۲ / ۴۳ (۰.۹۸)	۳۲ / ۴۳ (۰.۷۴)
شاخص Risk Ratio	۱.۰۲ (۰.۹۸-۱.۰۷)	۰.۹۸ (۰.۹۴-۱.۰۲)	۰.۹۸ (۰.۹۴-۱.۰۲)	۱.۰۰ (۰.۹۴-۱.۰۷)	۱.۳۲ (۱.۱۰-۱.۵۸)
شاخص Risk Difference	۰.۰۲ (-۰.۰۲_۰.۰۷)	-۰.۰۲ (-۰.۰۶_۰.۰۲)	-۰.۰۲ (-۰.۰۶_۰.۰۲)	۰.۰۰۳ (-۰.۰۶_۰.۰۶)	۰.۲۴ (۰.۱۰_۰.۳۷)

توضیح اینکه سناریوی ۲ و ۳ در راهکار ITT، به یافته های یکسانی منتهی گردید.

به هر حال در اکثریت مقاطع زمانی و در اکثریت راهکارها، تفاوت معنی داری بین نتیجه درمانی در دو گروه مشاهده نشد و میتوان نتیجه گرفت که انتظار یافته های درمانی در این دو دارو با یکدیگر مشابه میباشد.

بحث و نتیجه گیری

این کارآزمایی بالینی تصادفی شده با هدف ارزیابی مقایسه‌ای اثرات Tinagrast با Neupogen بر روی تب و نوتروپنی متعاقب شیمی‌درمانیهای رایج در مبتلایان به سرطان پستان، طراحی و اجراء گردید. یافته‌های این کارآزمایی نشان داد که در مقاطع زمانی پیگیریهای اول تا سوم، در دو گروه درمانی، بیش از ۹۵ درصد افراد، به سطوح نوتروفیل طبیعی دست پیدا نمودند (شاخص تعداد مطلق نوتروفیل‌های خون بالاتر از ۱۵۰۰ در میلی‌متر مکعب خون). تنها در پیگیری مقطع زمانی چهارم، شاخص سطوح نوتروفیلی طبیعی در دو گروه درمانی، پایین تر از مقاطع زمانی قبلی بود که البته باز هم در دو گروه تفاوت آماری معنی داری بین این شاخص مشاهده نگردید (در دو گروه Neupogen و Tinagrast به ترتیب ۷۶.۷ و ۷۴.۴ درصد افراد دارای سطوح نوتروفیل نرمال یا طبیعی بودند) ($p > 0.05$).

هر چند بعثت ماهیت آینده‌نگر این کارآزمایی بالینی، مشابه بسیاری از کارآزماییهای بالینی دیگر، پدیده از دست رفتن برخی افراد تحت مطالعه یا Loss to follow-up، احتمال رخداد سوگرایی انتخاب در این مطالعات افزایش پیدا خواهد نمود. اما این پدیده تحت تاثیر دو عامل میزان افراد از دست رفته یا lost و همچنین رابطه این افراد با متغیرهای تعیین کننده پاسخ درمانی، خواهد بود. خوشبختانه از نظر عامل اول یا سهم افراد Lost، وجود ۶ نفر در بین گروه درمانی Neupogen تا پایان پیگیری چهارم، سهم بالایی نمیباشد (۱۲.۴ درصد نسبت به حجم نمونه اولیه در گروه درمانی Neupogen). همچنین از نظر موضوع دوم، توزیع متغیرهای زمینه‌ای سن، staging و همچنین متغیرهای مهمی از قبیل توزیع گلبولهای سفید یا شاخص تعداد مطلق نوتروفیلها در فاز پایه، در دو گروه افراد lost و افراد بدون این پدیده (افرادیکه اطلاعات آنها تا آخرین مقطع پیگیری در دسترس بوده)، با یکدیگر تفاوت معنی دار آماری نشان نداد. بنابراین میتوان این چنین نتیجه گرفت که پدیده loss to follow-up اثر قابل توجهی بر روی یافته‌های این کارآزمایی، بجا نگذاشته است.

در این کارآزمایی بالینی از رویکردهای مختلف تجزیه و تحلیل توصیه شده در منابع علمی کارآزماییهای بالینی، یعنی دو رویکرد اصلی Per Protocol (PP) و Intention To Treat (ITT) استفاده گردید، حتی تلاش گردید که فراتر از این دو رویکرد مورد اشاره، از جایگزینی داده‌های از دست رفته (Missing data) در افراد lost نیز با دو راهکار جایگزینی با آخرین مشاهده قبلی (یا مقطع قبلی پیگیری) یا جایگزینی با بدترین یا نامطلوبترین وضعیت قبلی، استفاده گردد. با نگاه به یافته‌های حاصل از این تجزیه و تحلیلها برای مقایسه پیامد اصلی مطالعه (وضعیت طبیعی شمارش نوتروفیلها)، در

آخرین پیگیری یا پایان سیکل چهارم درمانی، مشخص می‌گردد که دو رویکرد PP و ITT (سناریوی ۱)، به یافته‌های یکسانی منتهی گردیده است. در این دو رویکرد، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه درمانی از نظر شاخص پیامد اصلی در هیچیک از مقاطع پیگیری مشاهده نگردید. ضمناً از آنجا که در اکثریت منابع، رویکرد ITT را رویکرد مناسب‌تر و معتبرتر برای نتیجه‌گیری یافته‌ها میدانند، همانطور که در جدول ۱۱ مشاهده می‌گردد، موفقیت درمانی در مقطع زمانی پیگیری چهارم یا پایانی در گروه Tinagrast ۷ درصد بیش از گروه Neupogen است (۷۴ درصد در مقابل ۶۷ درصد با $p > 0.05$).

از محدودیتهای این مطالعه، علاوه بر پدیده Loss to follow-up، میتوان به حجم نمونه پایین آن نیز اشاره نمود. هر چند، این مطالعه توانسته است به حجم نمونه برآورد شده در پروپوزال یا پروتکل خود دست پیدا نماید، لیکن اگر این مطالعه کارآزمایی بالینی را، یک مطالعه کارآزمایی از نوع کارآزمایی با هدف برابری درمانهای مورد بررسی (Equivalence Trial) در نظر بگیریم، لازم است در شرایط موجود، محاسبه توان مطالعه برای پیدا کردن یک اختلاف معنی دار از نظر بالینی (Clinical Significant) انجام شود. اما نکته قابل توجه این است که در شرایط این مطالعه و با بررسی متون انجام شده، سطح معنی داری بالینی برای تفاوت بین پیامد اصلی مطالعه، تعریف نگردیده است، تا بتوان با استفاده از این شاخص مهم، محاسبه توان مطالعه در شرایط انجام شده، صورت گیرد. به عبارت دیگر و بعنوان مثال، پاسخ سوال زیر برای داشتن این ادعا که دو نوع درمان در برطرف نمودن مشکل نوتروپنی (یا تب و نوتروپنی) با یکدیگر برابرند، مشخص نیست:

تا چه اندازه تفاوت در میانگین تعداد مطلق نوتروفیلها، بین دو گروه را میتوان بمنزله عدم تفاوت در اثر درمانی بین دو گروه تلقی نمود؟ آیا تفاوت میانگین ۲۰۰ یا ۴۰۰، بمنزله برابری اثر درمانی است؟ یا ...؟؟

در پایان به نظر میرسد این کارآزمایی بالینی با توجه به ماهیت تخصیص تصادفی درمانهای مورد بررسی به افراد تحت مطالعه و همچنین اعمال کور سازی دو جانبه (Double Blind) در بیماران و پزشکان ارزیابی کننده پیامدها، که تقریباً بهترین و معتبرترین طراحی در کارآزماییهای بالینی است، توانسته است به هدف مورد نظر خود با مطلوبترین شکل ممکن، دست یابد. همچنین با توجه به ماهیت تکراری سنجش پیامدها در چهار مقطع زمانی و پیگیری نسبتاً منظم بیماران و تعدد پیامدهای مختلف مورد بررسی (پیامدهای اصلی و فرعی تعریف شده) و رویکردهای مختلف بکار گرفته شده در تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها، برابری یا اثرات مشابه در دو گروه درمانی را میتوان پذیرفت و جایگزینی درمان بیماران سرطانی کشور با Tinagrast منطقی است، بخصوص اگر فاکتور هزینه تحمیل شده به بیمار و موضوعات اقتصادی را نیز به این مقایسه

اضافه نماییم. هر چند در صورت امکان تکرار مطالعه با حجم نمونه بالاتر و پیگیریهای طولانیتر (با مقاطع زمانی بیشتر) و بخصوص اجرای کارآزمایی بالینی فاز چهارم یا کارآزمایی پس از ورود به بازار یا Post-marketing Surveillance قویا توصیه میگردد تا امکان قضاوت معتبر و علمی، در مورد عوارض احتمالی نادر و یا طولانی مدت داروی جدید Tinagrast فراهم شود.

References:

1. *Global Cancer Facts & Figures American Cancer Society* 2012; 3:[Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acs-cspc-044738.pdf>.
2. *Chemotherapy, Wikipedia, the Free Encyclopedia*. 24 October 2015; Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Chemotherapy#Dosage>.
3. *Chemotherapy Protocols: How Does Chemotherapy Work?* ; Available from: <http://chemocare.com/chemotherapy/what-is-chemotherapy/chemotherapy-protocols.aspx>.
4. Du, X. and J.S. Goodwin, *Patterns of use of chemotherapy for breast cancer in older women: findings from Medicare claims data*. Journal of Clinical Oncology, 2001. **19**(5): p. 1455-1461.
5. Harlan, L.C., et al., *Community-based use of chemotherapy and hormonal therapy for early-stage breast cancer: 1987-2000*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(6): p. 872-877.
6. Du, X.L., C. Osborne, and J.S. Goodwin, *Population-based assessment of hospitalizations for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer*. Journal of clinical oncology, 2002. **20**(24): p. 4636-4642.
7. Nurgalieva, Z., C.-C. Liu, and X.L. Du, *Risk of hospitalizations associated with adverse effects of chemotherapy in a large community-based cohort of elderly women with ovarian cancer*. International Journal of Gynecological Cancer, 2009. **19**(8): p. 1314-1321.
8. Nurgalieva, Z., C.-C. Liu, and X.L. Du, *Chemotherapy use and risk of bone marrow suppression in a large population-based cohort of older women with breast and ovarian cancer*. Medical Oncology, 2011. **28**(3): p. 716-725.
9. Aapro, M., J. Crawford, and D. Kamioner, *Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now?* Supportive care in cancer, 2010. **18**(5): p. 529-541.
10. Jakobsen, A., et al., *Dose-effect relationship of bolus 5-fluorouracil in the treatment of advanced colorectal cancer*. Acta Oncologica, 2002. **41**(6): p. 525-531.
11. Radosavljevic, D., et al., *Do the time to chemotherapy response and the dose intensity have an impact on patient outcome in advanced non-small cell lung*

cancer? Journal of BU ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology, 2008. **14**(2): p. 203-209.

12. Pettengell, R., et al., *Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study*. Supportive care in cancer, 2008. **16**(11): p. 1299-1309.
13. Thomas, J., F. Liu, and D.C. Link, *Mechanisms of mobilization of hematopoietic progenitors with granulocyte colony-stimulating factor*. Current opinion in hematology, 2002. **9**(3): p. 183-189.
14. Schneider, A., et al., *The hematopoietic factor G-CSF is a neuronal ligand that counteracts programmed cell death and drives neurogenesis*. Journal of Clinical Investigation, 2005. **115**(8): p. 2083.
15. Pitzer, C., et al., *Granulocyte-colony stimulating factor improves outcome in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis*. Brain, 2008. **131**(12): p. 3335-3347.
16. Metcalf, D., *The granulocyte-macrophage colony-stimulating factors*. Science, 1985. **229**(4708): p. 16-22.
17. Nagata, S., et al., *Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor*. 1986. **319**(6052): p. 415-8.
18. Souza, L.M., et al., *Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells*. Science, 1986. **232**(4746): p. 61-65.
19. Dale, D.C., *Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients*. Drugs, 2002. **62**(1): p. 1-15.
20. Crawford, J., et al., *Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer*. New England Journal of Medicine, 1991. **325**(3): p. 164-170.
21. Kuderer, N.M., et al., *Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients*. Cancer, 2006. **106**(10): p. 2258-2266.
22. Sheridan, W., et al., *Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation*. The Lancet, 1989. **334**(8668): p. 891-895.
23. Trillet-Lenoir, V., et al., *Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy*. European Journal of Cancer, 1993. **29**(3): p. 319-324.
24. Aapro, M., et al., *2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced*

febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. European journal of cancer, 2011. 47(1): p. 8-32.

25. Kuderer, N.M., et al., *Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. Journal of Clinical Oncology, 2007. 25(21): p. 3158-3167.*
26. Lyman, G.H., N.M. Kuderer, and B. Djulbegovic, *Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. The American journal of medicine, 2002. 112(5): p. 406-411.*
27. Amgen, *Wikipedia, the free encyclopedia*. 30 October 2015; Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Amgen>.
28. *Amgen acquires sales rights to Roche's Neupogen and Neulasta in 100 markets. 2013; Available from: <http://www.pharmaceutical-technology.com/news/newsamgen-acquires-sales-rights-roches-neupogen-neulasta-100-markets>.*
29. *Granulocyte colony-stimulating factor, Wikipedia, the free encyclopedia. 12 November 2015; Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Granulocyte_colony-stimulating_factor.*
30. Bennett, C.L., et al., *Use of hematopoietic colony-stimulating factors: comparison of the 1994 and 1997 American Society of Clinical Oncology surveys regarding ASCO clinical practice guidelines. Journal of clinical oncology, 1999. 17(11): p. 3676-3681.*
31. Smith, T.J., et al., *2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. Journal of Clinical Oncology, 2006. 24(19): p. 3187-3205.*
32. Sung, L., et al., *Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. Annals of internal medicine, 2007. 147(6): p. 400-411.*
33. Smith, T.J., et al., *Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Journal of Clinical Oncology, 2015. 33(28): p. 3199-3212.*
34. Godwin, J.E., et al., *A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study (9031). Blood, 1998. 91(10): p. 3607-3615.*
35. Thatcher, N., et al., *Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with*

- granulocyte colony-stimulating factor support: Results of a British Medical Research Council multicenter randomized trial. Journal of clinical oncology, 2000. 18(2): p. 395-395.*
36. García-Carbonero, R., et al., *Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. Journal of the National Cancer Institute, 2001. 93(1): p. 31-38.*
 37. Del Giglio, A., et al., *XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen™ in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. BMC cancer, 2008. 8(1): p. 332.*
 38. Waller, C.F., et al., *A phase III randomized equivalence study of biosimilar filgrastim versus Amgen filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for breast cancer. Oncology Research and Treatment, 2010. 33(10): p. 504-511.*
 39. Beksac, M., et al., *Short and long term effects of granulocyte colony-stimulating factor during induction therapy in acute myeloid leukemia patients younger than 65: Results of a randomized multicenter phase III trial. Leukemia research, 2011. 35(3): p. 340-345.*
 40. Ruiz, L.P., et al., *Efficacy and safety of ior® LeukoCIM (G-CSF) in patients with neutropenia after chemotherapy. Rev Cubana Farm, 2011. 45(1): p. 19-33.*
 41. Sagara, Y., et al., *The efficacy and safety of FSK0808, Filgrastim Biosimilar: a multicenter, non-randomized study in Japanese patients with breast cancer. Japanese journal of clinical oncology, 2013: p. hyt091.*
 42. Blackwell, K., et al., *Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. Annals of Oncology, 2015. 26(9): p. 1948-1953.*
 43. *Sandoz launches Zarxio™ (filgrastim-sndz), the first biosimilar in the United States. 2015; Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/sandoz-launches-zarxiotm-filgrastim-sndz-first-biosimilar-united-states>.*
 44. Moafi, A., et al., *Comparing efficacy and side effects of Pd-Grastim and Neupogen for prevention of neutropenia after chemotherapy in children. 2007.*
 45. Meyer, M.C., *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. By Leon Shargel and Andrew BC YU. Appleton-century-crofts, 292 madison ave., NEW YORK, NY 10017.1980. 253 pp. 16× 24 cm. price \$18.50. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1981. 70(10): p. 1179-1179.*

46. *Filgrastim information from DrugsUpdate, Medical Books*. Available from: <http://www.drugsupdate.com/generic/view/168/Filgrastim>.
47. EHSANI, M., et al., *Evaluation of efficacy and side effects of FILGRASTIM versus PD-Grastim in prevention of neutropenia in patients with neuroblastoma under treatment with OPEC chemotherapy protocol—A Comparative Study*. 2006.
48. *filgrastim*. Available from: <http://fa.search.irct.ir/>.
49. Gatzemeier, U., et al., *XM02, the first biosimilar G-CSF, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with small cell or non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy*. *Journal of Thoracic Oncology*, 2009. **4**(6): p. 736-740.
50. Engert, A., et al., *XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy*. *Leukemia & lymphoma*, 2009. **50**(3): p. 374-379.



AryaTinaGene
Biopharmaceutical Co.

THE WAY TO
A BETTER
LIFE