

بسمه تعالی

گزارش نهایی مطالعه

ارزیابی برابری اثرات درمانی و پروفیلاکسی دارو TinaPeg با Neulastim بر روی شمارش مطلق

نوتروفیل‌ها متعاقب شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان

تاریخ اجرا ۱۳۹۵-۱۳۹۷

نام، آدرس و مشخصات تماس شرکت: شرکت دانش بنیان آریا تیناژن، گرگان شهرک صنعتی آق

قلا سازندگی ۲ شماره تماس ۰۴۷۳۴۵۳۳۵۴۵

شماره ثبت: IRCTID:IRCT20170617061234487NI

کد اخلاق: IR. TUMS. REC1396.241

کد اخلاق: IR. GOUMS. 1396.22

تاریخ شروع بیمارگیری: ۱۳۹۶/۰۷/۰۱

تاریخ اجرا: ۱۳۹۵ - ۱۳۹۷

مشخصات پژوهشگران:

ردیف	نام و نام خانوادگی	درجه علمی	نشانی	تلفن	نشانی پست الکترونیک
۱	دکتر سید اسدالله موسوی	فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی (مجری طرح)	تهران، بیمارستان شریعتی	۰۹۱۲۳۸۷۴۵۰	A_mosavi@yahoo.com
۲	دکتر حسین کامران زاده	فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی (همکار طرح)	تهران، بیمارستان شریعتی	۰۹۱۲۸۵۰۲۵۸۳	Kamranzade.h@yahoo.com
۳	دکتر سحر توکلی	فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی (همکار طرح)	تهران، بیمارستان شریعتی	۰۹۱۲۳۰۸۴۹۹۷	<sahar.ts78@yahoo.com
۴	دکتر محمد واعظی	فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی (همکار طرح)	تهران، بیمارستان شریعتی	۰۹۱۲۳۸۵۵۸۰۹	Vaezi -m@yahoo.com
۵	دکتر علیرضا رضوانی	فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی (همکار طرح)	شیراز، بیمارستان نمازی	۰۹۱۲۴۱۸۱۲۷	rezvani.onco@yahoo.com
۶	دکتر نسرين نامداری	فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی (همکار طرح)	شیراز، بیمارستان نمازی	۰۹۱۷۱۱۱۹۱۱	sonanamdari@yahoo.com
۷	دکتر امیر هوشنگ پورخانی	فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی (همکار طرح)	گرگان، بیمارستان ۵ آذر	۰۹۳۷۵۶۵۰۰۲۰	amir.H.porkhani@gmail.com
۸	دکتر محمد نعیمی	فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی (همکار طرح)	گرگان، بیمارستان ۵ آذر	۰۹۱۱۱۷۵۹۶۶۰	Naeimi_m@gmail.com
۹	دکتر نفیسه انصاری نژاد	فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی (همکار طرح)	تهران، بیمارستان رسول اکرم (ص)	۰۹۱۲۴۳۳۳۷۹۶	naffisse@yahoo.com
۱۰	دکتر نسترن خدا کریم	فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی (همکار طرح)	تهران، بیمارستان رسول اکرم (ص)	۰۹۱۲۱۵۰۰۵۶۹	N.khodakarim@gmail.com
۱۱	دکتر فرشید فرداد	فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی (همکار طرح)	تهران، بیمارستان رسول اکرم (ص)	۰۹۱۱۱۴۳۴۷۹۵	drfaardadf@yahoo.com
۱۲	دکتر سید محسن رضوی	فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی (همکار طرح)	تهران، بیمارستان فیروزگر	۰۹۱۲۱۳۲۴۷۸۰	drsmrazavi@gmail.com
۱۳	دکتر محمدمهدی ادیب سرشکی	فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی (همکار طرح)	تهران، بیمارستان فیروزگر	۰۹۱۲۱۱۱۶۹۷۰	Adib_mm@gmail.com
۱۴	دکتر وحید کاوه	فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی (همکار طرح)	تهران، بیمارستان فیروزگر	۰۹۱۲۸۳۹۱۲۲۳	Kaveh.V@yahoo.com
۱۵	دکتر عباسعلی کشتکار	متخصص آمار اپیدمیولوژیست	تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران	۰۹۱۲۷۱۷۹۱۳۷	abaskeshatkar@yahoo.com

مشخصات نماینده شرکت:

۱	دکتر محمدعلی افشاری	مایکولوژیست	تهران، شرکت آریاتیناژن	۰۹۱۲۳۰۳۹۸۵۶	Afshari_ma@yahoo.com
---	---------------------	-------------	------------------------	-------------	----------------------

کمیته علمی-اجرایی انتصابی:

ردیف	نام و نام خانوادگی	تخصص	شماره تلفن	ایمیل
۱	دکتر مجید شهبازی	متخصص ژنتیک و ایمونولوژی	۰۹۱۲۵۱۴۰۲۵۱	shahbazim@atgbio.com
۲	دکتر شهریار امیدوار	داروساز	۰۹۱۲۱۳۲۶۲۰۹	Sh.omidvar@gmail.com
۳	دکتر حسین امینی	فارماکولوژیست	۰۹۱۲۵۲۱۴۸۵۵	haminhplc@yahoo.com
۴	دکتر محمدعلی افشاری	مایکولوژیست	۰۹۱۲۳۰۳۹۸۵۶	Afshari_ma@yahoo.com

پشتیبان مالی مطالعه:

شرکت تحقیقاتی-تولیدی آریا تینا ژن 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.

خلاصه گزارش:

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 گردند. این سرکوب می‌تواند کاهش گلبول‌های سفید، گلبول‌های قرمز و پلاکت را موجب شود. داروی پگفیلگراستیم به عنوان یک درمان موثر و مهم در پیشگیری از کاهش نوتروفیل‌های خون شناخته می‌شود. لذا این پژوهش به صورت کار آزمایی بالینی و با هدف بررسی تاثیر کارآیی پگفیلگراستیم ساخت شرکت آریا تیناژن با نام تجاری تیناپگ در پیشگیری و درمان نوتروپنی متعاقب شیمی درمانی و مقایسه آن با نمونه خارجی طراحی شد. این پژوهش به صورت کار آزمایی بالینی موازی، تصادفی، دو سو کور، چند مرکزی طراحی گردید. به این ترتیب که بیماران با تشخیص سرطان پستان که شرایط ورود به مطالعه را داشته باشند به صورت تصادفی در دو گروه ساماندهی شدند. ۱۰۲ بیمار واجد شرایط وارد مطالعه شدند و پس از تخصیص تصادفی ۵۱ بیمار در گروه داروی نئولاستیم، ۵۱ بیمار در گروه داروی تیناپگ قرار گرفتند. هر بیمار رژیم شیمی درمانی شامل دوکسوروبیسین ۶۰ میلی گرم بر متر مربع و سیکلوفسفامید ۶۰۰ میلی گرم بر متر مربع در روز ۱ دریافت نمودند و ۲۴ ساعت پس از آن (روز دوم) یک تک دوز ۶ میلی گرمی پگفیلگراستیم بصورت زیر پوستی برای آنها تجویز گردید. بر اساس نتایج حاصله، در شروع مطالعه شمارش مطلق نوتروفیل‌ها در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی داری با

یکدیگر نداشتند و در طی چهار سیکل درمانی به تدریج در هر دو گروه این پارامتر سیر صعودی داشته و نهایتاً در پایان سیکل چهارم میانگین نوتروفیل‌ها در دو گروه درمانی تیناپگ و نئولاستیم، به ترتیب ۲۶ و ۳۴ درصد افزایش نشان دادند که از نظر آماری تفاوت معنی‌دار نمی‌باشد، همچنین در سیکل چهارم میانگین تعداد نوتروفیل‌ها در گروه‌های درمانی تیناپگ و نئولاستیم به ترتیب ۵۳۱۵ و ۵۱۵۹ عدد بود. برآورد نقطه‌ای شاخص نسبت میانگین‌ها نشان داد که شاخص مرکزی تعداد مطلق نوتروفیل‌ها در گروه تیناپگ بیشتر از نئولاستیم می‌باشد. سایر پارامترهای مورد سنجش مثل تعداد پلاکت، تعدد گلبول‌های سفید و میزان هموگلوبین نیز در پایان سیکل چهارم در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نشان ندادند. همچنین از منظر بروز عوارض و واکنش‌های ناخواسته نیز در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

فهرست مطالب:

تعاریف:	۱۰
ملاحظات اخلاقی:	۱۱
کمیت‌پایش داده و ایمنی (DSMB) Error! Bookmark not defined.	۱۲
مقدمه:	۱۳
اهداف مطالعه:	۳۸
روش‌شناسی مطالعه	۳۹
توصیف مطالعه:	۳۹
طرح مطالعه و دلایل انتخاب گروه کنترل:	۳۹
شرایط جمعیت مورد مطالعه:	۴۰
معیارهای ورود به مطالعه:	۴۰
معیارهای عدم ورود به مطالعه:	۴۱
معیارهای خروج از مطالعه:	۴۲
مداخلات:	۴۲
پیامدهای اثربخشی و ایمنی مطالعه:	۴۳
مدیریت داده‌ها:	۴۳
شیوه‌های آماری، مدل تحلیل و حجم نمونه:	۴۴
تعیین حجم نمونه:	۵۴
تغییرات در اجرای مطالعه و پیش‌بینی‌های انجام گرفته قبلی:	۵۵
فلوچارت شرکت کنندگان در مراحل مختلف مطالعه:	۵۶
انحراف از پروتکل:	۵۷
نحوه تصادفی‌سازی و کورسازی مطالعه	۵۸
محدودیت‌های تحقیق:	۵۹

۶۲	ملاحظات خاصگزارش مطالعات چند مرکزی:
۶۳	یافته‌ها:
۶۷	مشخصات دموگرافیک و دیگر خصوصیات پایهای شرکت کنندگان در مطالعه:
۶۹	ارزیابی برابری درمانهای تحت مطالعه:
۶۹	ارزیابی برابری درمانهای تحت مطالعه، برحسب پیامد اولیه:
۷۶	تحلیل داده‌ها براساس پیامدهای ثانویه:
۷۷	سایر دادههای تحلیل شده:
۷۸	اندازه گیری میزان پایبندی به درمان توسط آزمودنیها:
۷۹	بحث و نتیجه گیری نهایی:
۸۵	مشخصات دموگرافیک و دیگر خصوصیات پایهای شرکت کنندگان در مطالعه:
۸۶	بخش جداول، نمودارها و تصاویر:
۸۶	نمایش گرافیکی اطلاعات فردی:
۹۰	نمودارها:
۱۰۲	تصاویر:
۱۰۴	منابع مورد استفاده:

اختصارات:

تعاریف:

آزمودنی: عبارت است از کلیه بیماران زن بالغ (سن ۱۸ سال و بالاتر) مبتلا به سرطان پستان که در فرایند درمانی آنها، نیاز به یکی از رژیم‌های شیمی درمانی وجود داشته و به مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند سلول های بنیادی بیمارستان های شریعتی، رسول اکرم(ص)، فیروزگر تهران، نمازی شیراز و ۵ آذر گرگان مراجعه کرده اند

برابری: شمارش مطلق تعداد نوتروفیل‌ها در واحد میلیمتر مکعب خون می‌باشد که بصورت کمی پیوسته مورد استفاده قرار گرفت.

بروز تب نوتروپنی: تب بیش از ۳۸.۵ درجه سانتیگراد برای مدت حداقل یکساعت بعلاوه نوتروپنی کمتر از ۵۰۰ عدد نوتروفیل در هر میلیمتر مکعب در همان روزی که تب رخ می‌دهد

نوتروپنی شدید: تعداد مطلق نوتروفیل کمتر از ۵۰۰ عدد در میکرو لیتر

نوتروپنی متوسط: تعداد مطلق نوتروفیل بین ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ عدد در میکرو لیتر

نوتروپنی خفیف: تعداد مطلق نوتروفیل ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ عدد در میکرو لیتر

ملاحظات اخلاقی:

با توجه به ماهیت این مطالعه و همچنین نیاز به اخذ نمونه های بیولوژیک (خون یا سرم)، رضایت نامه مکتوب که قبل از آغاز مطالعه، توسط مجریان تدوین گردید، به آگاهی و اطلاع بیماران رسیده و از آنها خواسته شد که این فرم را بدقت خوانده و پس از رضایت، آنرا امضاء نمایند. پروپوزال و پروتکل مطالعه در کمیته اخلاق در پژوهش، دانشگاه های علوم پزشکی تهران و گرگان، تصویب گردید. به بیماران در مورد محرمانه ماندن اطلاعاتشان نزد مجریان این مطالعه، اطمینان داده شد.

کمیته پایش داده و ایمنی (DSMB)

ردیف	نام و نام خانوادگی	تخصص	سمت	شماره همراه	ایمیل
۱	دکتر سیداسداله موسوی	فوق خون و انکولوژی	مجری اصلی	۰۹۱۲۳۸۷۴۵۰	A_mosavi@yahoo.com
۲	دکتر مهرزاد میرزانی	فوق خون و انکولوژی	ناظر مستقل	۰۹۱۲۲۷۷۲۴۱۱	Mirzania_m@yahoo.com
۳	دکتر فرهاد شاهی	فوق خون و انکولوژی	ناظر مستقل	۰۹۱۲۱۳۰۹۲۳۴	Shahi_f@gmail.com
۴	دکتر عباسعلی	آمار و اپیدمیولوژی	مشاور آمار	۰۹۱۲۷۱۷۹۱۳۷	abkeshtkar@gmail.com
۵	دکتر محمد علی افشاری	مایکولوژیست	نماینده	۰۹۱۲۳۰۳۹۸۵۶	Afshari_ma@yahoo.com

مقدمه:

بر اساس گزارش جهانی سرطان توسط انجمن سرطان آمریکا 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 سرطان ها مورد استفاده قرار گرفت. از آن زمان در این روش، پیشرفت های زیادی صورت گرفته، بنحوی که امروزه شیمی درمانی در کنار پرتودرمانی و عمل جراحی، یکی از روش های 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 سلول های سرطانی)، سلول های طبیعی و زنده بافت ها و ارگان های مختلف بدن، بخصوص سلول هایی که از نظر تقسیم سلولی سریع هستند، نیز به درجات مختلفی تحت این آسیب قرار میگیرند. پروتکل های مختلف شیمی درمانی در درمان سرطان های مختلف، بر اساس اصل اساسی به حداکثر رسانی حذف سلول های 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 پروتکل‌ها با پیشرفت داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی بهینه تر می‌گردند [۳].

عوارض داروهای مختلف شیمی درمانی را به دو گروه عوارض شایع و عوارض اختصاصی ارگانهای مختلف تقسیم می‌گردند. عوارض شایع خود شامل سرکوب سیستم ایمنی بدن، خستگی، کاهش پلاکت و تمایل به خونریزی، عوارض گوارشی (تهوع و استفراغ)، التهاب مخاطی و ریزش مو می‌گردد [۲]. از منظر تئوریک، همه رژیم‌های شیمی درمانی می‌توانند سرکوب سیستم ایمنی و مغز استخوان را موجب گردند و کاهش گلبول‌های سفید، گلبول‌های قرمز و پلاکت را به دنبال داشته باشد.

در سرطان ارگان‌های مختلف، فراوانی استفاده از روشهای مختلف شیمی درمانی متفاوت بوده و این فراوانی بستگی به نوع و ماهیت سرطان، درجه پیشرفت سرطان و وضعیت عمومی و بالینی بیماران مبتلا دارد. در یک مطالعه به منظور ارزیابی الگوی درمانی در زنان ۶۵ ساله و بالاتر مبتلا به سرطان پستان مشخص گردید که با پیشرفت بیماری فراوانی استفاده از شیمی درمانی افزایش یافته، بنحویکه در مراحل 1) (stages 2, 3 و 4، فراوانی استفاده از این روشها بترتیب، ۵.۱٪، ۱۹.۵٪، ۳۳.۹٪ و ۳۵.۲٪ بود [۴]. در یک مطالعه دیگر از بانک اطلاعاتی نظام مراقبت سرطان پستان ایالات مختلف آمریکا، حدود ده هزار زن مبتلا به سرطان پستان با سن ۲۰ سال و بالاتر، با استفاده از یک نمونه گیری تصادفی از داده های بانک اطلاعاتی مذکور، مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که استفاده از شیمی درمانی به

تنهایی (بدون استفاده از هورمون درمانی مانند تاموکسیفن) در گروه‌های مختلف این مبتلایان بین حدود ۴۸٪ تا نزدیک ۶۰٪ متفاوت بود. ضمناً فراوانی استفاده از رژیم‌های مختلف شیمی درمانی از مقطع زمانی سال ۱۹۸۷ تا سال ۲۰۰۰ افزایش نشان داده است [۵].

خطر وقوع یا بروز عارضه سرکوب مغز استخوان و نوتروپنی در مبتلایان به سرطان نیز، متفاوت می‌باشد. در یک بررسی بر روی حدود ۳۵ هزار زن ۶۵ ساله و بالاتر مبتلا به سرطان پستان، بر اساس داده های نظام مراقبت سرطان امریکا مشخص گردید که بیش از ۹ درصد زنان سرطانی دریافت کننده یکی از رژیم‌های شیمی درمانی، بستری بعلت تب، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی (یا سایر عوارض سیستمیک) را داشتند. این در حالی است که بستری بعلت همین عوارض و اختلالات در زنان سرطانی بدون استفاده از شیمی درمانی حدود ۰.۵٪ بود. همچنین میزان بستری بعلت این عوارض در مراحل ۱، ۲، ۳ و ۴ بترتیب حدود ۶.۳، ۸.۱، ۱۲.۳ و ۱۳.۲ درصد گزارش گردید [۶]. در یک بررسی دیگر بر روی داده های نظام مراقبت سرطان امریکا در ۱۵ منطقه جغرافیایی مختلف، حدود ۱۰ هزار زن مبتلا به مراحل مختلف سرطان تخمدان از نظر رخداد بستری بعلت سرکوب مغز استخوان در بازه زمانی بین سالهای ۱۹۹۱ و ۲۰۰۲ مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این مطالعه حدود ۶۵.۷ درصد بیماران مورد ارزیابی، یکی از رژیم‌های مختلف شیمی درمانی استفاده نمودند. فاکتورهای خطر بستری بعلت عفونت یا سرکوب مغز استخوان در این بیماران عبارت بودند از: رژیم شیمی درمانی حاوی ترکیبات غیرپلاتینی (در مقایسه با ترکیبات پلاتینی)، اندازه شاخص کوموربیدیتی (comorbidity score) و سن [۷]. در یک بررسی جامع دیگر بر روی حدود ۶۵ هزار زن مبتلا

به سرطان پستان و حدود ۷۵۰۰ زن مبتلا به سرطان تخمدان ۶۵ ساله و بالاتر در ۱۶ 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 رژیم های 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 رژیم های 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 رژیم های شیمی درمانی، رابطه دوز - پاسخ بین مقادیر مختلف یا سیکل های 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 می-شود.

فاکتور محرک رشد کلونی گرانولوسیت ، 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 تمایزگرانولوسیت‌ها می‌شوند. همچنین از این فاکتور به عنوان القا کننده قوی حرکت سلولهای بنیادی خونی یاد می‌شود و موجب ورود آنها به خون محیطی می‌شوند.

علاوه بر تاثیرات عمده مذکور، G-CSF یک فاکتور نوروتروپیک است، و با تاثیر بر سیستم عصبی مرکزی می‌تواند باعث تولید سلول های عصبی جدید 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 می‌تواند 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 نوتروفیل‌ها می‌شود [۲۰-۲۴].

شایان ذکر است در بیماران دریافت کننده، فاکتور نیاز به کاهش دوز شیمی درمانی و یا تاخیر آن کاهش می‌یابد [۲۵، ۲۶] Neulasta نیز نام تجاری شکل پگیله یا PEG-Filgrastim میباشد. Neupogen تولید شده توسط Amgen، در سال ۱۹۹۱ توسط سازمان غذا و دارو امریکا 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 گرانولوسیت ها است که در سلولهای تخمدان هامستر چینی ساخته شده است [۲۹]. انجمن کلینیکال انکولوژی امریکا (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 امریکا 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].

در مقابل در همان سال، مطالعه ای دیگر انجام شد که به بررسی نتایج ۱۴۸ کارآزمایی 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 می پنداشت [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 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 کارآزمایی بالینی 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 قرار می گیرند مورد تایید می باشد [۳۳].

PEG-Filgrastim شکل طولانی اثر فیلگراستیم می باشد که با افزودن پلی اتیلن گلیکول به گروه آمین (فرآیند پگیلاسیون) و افزایش اندازه مولکول و کاهش کلیرانس کلیوی و غلبه کلیرانس نوتروفیلی در حذف دارو سبب افزایش نیمه عمر دارو از متوسط سه و نیم ساعت به ۴۲ ساعت می گردد. از مزایای اصلی این دارو نیاز به تجویز یکبار در هر سیکل شیمی درمانی با میزان فعالیت بیولوژیک یکسان (اتصال به رسپتور مشابه و تحریک پرولیفراسیون تکثیر و تمایز نوتروفیل ها) با فیلگراستیم می باشد. Neulastim نام تجاری مرجع شکل پلی اتیلن گلیکول PEG-Filgrastim می باشد [۱۲].

داروی TinaPeg توسط شرکت آریا تیناژن ساخته شده و کلیه کنترل های کیفی تولید بر روی آن انجام گردیده و نتایج آنها موید کیفیت رضایت بخش و قابل مقایسه آن با فرآورده تجاری معتبر

(Neulastim) است که هدف از انجام مطالعه حاضر اثبات برابری درمانی این دارو با فرآورده مرجع از لحاظ

میزان بروز نوتروپنی، شدت و طول دوره تب و نوتروپنی پس از شیمی درمانی می باشد.

در شروع بررسی متون ابتدا نشریات علمی کشور بررسی شد و در مورد مقایسه PegFilgrastim با

Filgrastim مقاله چاپ شده ای یافت نشد.

فارماکوکینتیک PegFilgrastim در ۳۷۹ بیمار مبتلا به کانسر بررسی شد. کلیرانس آن غیرخطی و با

افزایش دوز کاهش می یابد. باند شدن به رسپتور نوتروفیل جزو مهم کلیرانس PEG می باشد لذا با تعداد

نوتروفیل ها نسبت مستقیم دارد بعلاوه وزن نیز عامل مهمی است بطوریکه بیماران با وزن بالاتر با PEG

مواجهه سیستمیک بیشتری دارند. نیمه عمر Neulastim از ۱۵ تا ۸۰ ساعت متغیر است و متوسط آن ۴۰

ساعت می باشد [۱۳و۱۴]. فارماکوکینتیک PEG جنس و سن و عملکرد کلیوی تاثیری ندارد.

در ۳۵ کودک مبتلا به سارکوم (۱۵) ۱۰۰ mcg/kg Neulastim نیمه عمرهای زیر در گروه سنی

مختلف بدست آمد:

صفر تا ۵ سال (۱۲ نفر): ۳۰.۱ (± 38.2) ساعت

۶ تا ۱۱ سال (۱۰ نفر): ۲۰.۲ (± 11.3) ساعت

۱۲ تا ۲۱ سال (۱۳ نفر): ۲۱.۲ (± 16.0) ساعت

Charles L. Vogel و همکاران در مطالعه فاز ۳ دوسو کور در مراکز متعدد (مولتی سنتر) با کنترل

پلاسبو، اثر PegFilgrastim را با پلاسبو در بیماران کانسر پستان در کاهش تب ناشی از نوتروپنی مقایسه

کردند. به ۴۶۳ بیمار ۶ میلی گرم PegFilgrastim در روز دوم هر سیکل ۲۱ روزه بصورت داده شد و به

۴۶۵ بیمار پلاسبو تزریق گردید. بیماران گروه PegFilgrastim بروز کمتری تب و نوتروپنی (۱٪ درمقابل

۱۷٪ با $p < 0.001$)، بروز کمتری بستری ناشی از نوتروپنی (۱٪ درمقابل ۱۴٪ با $p < 0.001$)، نیاز به مصرف کمتر

آنتی بیوتیک‌ها (۲٪ درمقابل ۱۰٪ با $p < 0.001$) [۱۶].

در نتیجه استفاده همزمان از PegFilgrastim و داروهای شیمی درمانی میزان تب و نوتروپنی،

بستری ناشی از نوتروپنی و مصرف آنتی بیوتیک‌ها را به طریق معنی داری کاهش می‌دهد.

Green و همکاران در کارآزمایی دو سو کور بالینی فاز سه خود، اثرات درمانی PegFilgrastim

بصورت تک دوز را با Filgrastim بصورت روزانه در بالغین مبتلا به stage دو، سه یا چهار سرطان پستان

مقایسه نمودند. در این کارآزمایی چند مرکزی، ۱۵۲ بیمار بصورت تصادفی به یکی از دو گروه درمانی ذکر

شده، اختصاص یافتند [۱۷].

پیامد اولیه، طول مدت grade چهار نوتروپنی (تعداد مطلق نوتروفیل کمتر از ۵۰۰ در هر میلیمتر

مکعب) در سیکل ۱ شیمی درمانی در نظر گرفته شد. میانگین روزهای سپری شده با نوتروپنی گرید چهار

در دو گروه درمانی و در طول ۴ سیکل شیمی درمانی تفاوت آماری معنی داری نداشت. در طول مدت کل

مطالعه، بروز تب و نوتروپنی در گروه PegFilgrastim حدود ۱۳٪ و در گروه Filgrastim حدود ۲۰٪ بود که اختلاف آنها نیز از نظر آماری معنی دار نبود.

Julie M. Vose و همکاران اثر پیشگیری از نوتروپنی PegFilgrastim تک دوز ۱۰۰ $\mu\text{g/kg}$ را در بیماران لنفوم هوچکین و غیرهوچکین مقاوم به درمانهای معمول شیمی درمانی که تحت درمان Salvage chemotherapy بودند را با Filgrastim 5 $\mu\text{g/kg}$ روزانه مقایسه کردند (مطالعه کارآزمایی بالینی مراکز متعدد Open label). بروز نوتروپنی گرید ۴ در گروه PegFilgrastim 69 درصد و گروه Filgrastim 68٪ بود و همچنین میزان طول کشیدن نوتروپنی (۲/۸ روز در مقایسه با ۲/۵ روز) بود لذا تزریق تک دوز ۱۰۰ $\mu\text{g/kg}$ PegFilgrastim سطح سرمی پیوسته ای را در مقایسه با تزریق روزانه Filgrastim (متوسط ۱۱ تزریق) ایجاد می کند و اثر مشابهی از لحاظ اثر و عوارض با آن دارد [۱۸].

در سال ۲۰۱۲ در کشورهای G5 اروپایی از لحاظ هزینه-فایده ۳۰۰ μg فیلگراستیم (نئوپاژن Neupogen و فرم مشابه Zarzio زارزیو) در بازه ۱ تا ۱۴ روز با پگفیلگراستیم 6mg Neulasta در پیشگیری و درمان نوتروپنی تب دار مقایسه شد و هم چنین با مشاهده برتری فیلگراستیم ۳۰۰ μg زارزیو با ۳۰۰ μg نئوپاژن مقایسه شد. هزینه درمان نئوپاژن در روز ۱۲۸.۱۶ یورو (۱۷۹۴.۳۰ یورو در ۱۴ روز) در مقایسه با زارزیو روزانه ۹۴.۴۶ یورو (۱۳۳۶.۴۶ یورو در ۱۴ روز) Neulasta در روز دوازدهم درمان نئوپاژن هزینه فایده اش معکوس می شود درحالی که بر زارزیو در روز چهاردهم هم این اتفاق رخ نمی دهد بعبارتی زارزیو از لحاظ هزینه فایده بر نئوپاژن و نئولاستا ارجح است لذا در غیاب دلایل قانع کننده بر بهتر بودن PegFilgrastim

از نظر فارماکولوژیک، منطقی بر استفاده از Neulasta بجای Zarzio وجود ندارد و حسن Neulasta بر Neupogen از نظر هزینه-فایده محدود به بازه کوتاه زمانی سه روزه می‌باشد [۱۹].

L. Castagna و همکاران اثر PegFilgrastim پس از شیمی درمانی با دوز بالا و تزریق سلولهای خونی بنیادی اتولوگ به بیمار را با Filgrastim مقایسه کردند (مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی Open label).

هشتاد بیمار به دو گروه ۵ Filgrastim $\mu\text{g/kg}$ روزانه و PegFilgrastim (6 mg) تک دوز یک روز پس از دریافت سلولهای خونی بنیادی تقسیم شدند و مدت زمان نوتروپنی و زمان رسیدن به تعداد نوتروفیل بالای $0.5 \times 10^9/l$ مقایسه شد. مدت زمان نوتروپنی در گروه PEG 6 و FIL روز و ۶.۲ روز و مدت زمان رسیدن نوتروفیلها بالای $0.5 \times 10^9/l$ در مقابل ۱۰.۸ روز بود و تفاوتی در زمان متوسط رسیدن به نوتروفیل بالای $1.0 \times 10^9/l$ (روز ۱۲ برابر ۱۲ روز) شیوع تب (۶۲٪ در مقابل ۵۶٪) عفونت اثبات شده (۳۱٪ در برابر ۲۵٪) مشاهده نشد.

زمان متوسط درمان با آنتی بیوتیک نیز به ترتیب ۵.۷ و ۴ روز در گروه FIL و PEG بود. نتیجه این بود PEG در مقایسه با FIL در بازسازی سلولهای خونی کم اثرتر نیست و جایگزین مناسبی پس از شیمی درمانی دوز بالا و تزریق سلولهای خونی بنیادی اتولوگ می‌باشد [۲۰].

Harold J. Burstein و همکاران پروتکل AC شیمی درمانی را در بیماران مبتلا به پستان بصورت سیکل های دوکسوروبیسین/سیکلوسپورین ۶۰/۶۰۰ mg/m^2 و سپس چهار دوره پاکلیتاکسل ۱۷۵ mg/m^2

دو هفته ای همراه با تزریق ۶ میلی گرم PEG در روز دوم هر سیکل و نیز داروی Darbepoetin alfa 200 گرم زیر پوستی هر دو هفته در هموگلوبین زیر ۱۲ در ۱۳۵ بیمار داده و مشاهده شد میزان تب و نوتروپنی و نیاز به ترانسفوزیون پکسل به میزان قابل توجهی کاهش یافت. (نوع مطالعه کوهورت) [۲۱].

Kourlaba G و همکاران اثر پروفیلاکتیک تک دوز پگفیلگراستیم و روزانه فیلگراستیم را در نوتروپنی تب دار FN، نوتروپنی شدید (گرید ۳ و ۴) تاخیر در درمان و کاهش دوز (بیش از ۱۰ درصد) را در بیماران مبتلا به سرطان پستان دریافت کننده رژیم شیمی درمانی ادجوانت با دوز متراکم مقایسه کردند. FN ۳.۴٪ در گروه FIL و ۴.۳٪ در گروه PEG ثبت شد که بیش از نیمی از آنها در چهار دوره اول درمان رخ داد. در مقایسه با گروه PEG بیماران دریافت کننده FIL به احتمال سه برابر بیشتر به نوتروپنی شدید مبتلا شدند که به کاهش دوز منجر می شد ولی تفاوتی در بروز FN در دو گروه مشاهده نشد. لذا بیماران دریافت کننده PEG بطرز معنی داری میزان کمتری نوتروپنی شدید کاهش دوز و تاخیر درمان داشتند. (نوع مطالعه کوهورت گذشته نگر) [۲۲].

در جستجوی انجام شده در بانک های 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، کارآزمایی های بالینی فاز ۳ بر روی بیماران مبتلا به انواع سرطانها، بطور محدود، تقریباً از سال ۱۹۹۵ آغاز گردید. کاملاً طبیعی است که کارآزمایی های اولیه، بصورت غیر تصادفی یا Open-label بوده، لیکن با

گذشت زمان، طراحی‌های استاندارد تر این کارآزمایی‌ها بصورت تصادفی، به‌مراه گروه کنترل (با دارونما یا بدون آن) و دوسوکور پیشرفت پیدا نمود.

یکی از اولین کارآزمایی‌های بالینی تصادفی دو سو کور توسط Gogwin و همکاران (۱۹۹۸) 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 به‌مراه دارونما (گروه کنترل) و در گروه دیگر همان پروتکل به‌مراه 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 کل، دو گروه از نظر آماری تفاوتی نداشتند (در گروه دارونما ۵۰٪ و در گروه G-CSF 41٪)، همچنین از نظر شاخص میانه بقاء کلی 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 15 G-CSF 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 [۳۴].

Thatcher و همکاران (۲۰۰۰) 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 [۳۵].

یافته های این مطالعه چند مرکزی نشان داد که میزان پاسخ درمانی کل در گروه G حدود ۴۰ درصد و در گروه C 28 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) 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 [۳۶].

Del Giglio و همکاران (۲۰۰۸) 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 [۳۷].

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 140 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 می‌شد. پیامد متغیر اولیه، مدت زمان نوتروپنی شدید در سیکل اول بود که در هر ۲ گروه 1.1 (XM02 روز) و نئوپوژن (۱.۱ روز) تقریباً ۳/۱ گروه دارونما (۳.۹ روز) بود. تفاوت این متغیر، بین دو گروه درمانی (۰/۰۲۸ روز) بود که این میزان در محدوده یکسان قرار داشت.

بروز تب و نوتروپنی در سیکل اول در گروه نئوپوژن (۱۲.۵٪)، (XM02 12.1٪) تقریباً برابر بود و حدوداً ۳/۱ گروه دارونما (۳۶.۱٪) بود. روند افزایش و افت شمارش مطلق نوتروفیل نیز در ۲ گروه دارو مشابه بود. جهت بررسی ایمنی 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 نوتروفیل‌ها و میانگین زمان بهبود وضعیت نوتروفیل‌ها با عنوان پیامد متغیر ثانویه مورد مقایسه قرار گرفت که در تمامی موارد، زیست برابری دارو را با داروی مرجع تأیید می‌کرد.

Waller و همکاران (۲۰۱۰) 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 (184 Nivestim 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 1.6 روز محاسبه شد (۹۵٪ : CI) 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 نوتروفیل‌ها و میزان بروز تب و نوتروپنی در سیکل اول تا سوم مورد محاسبه قرار گرفتند [۳۸].

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 [۳۸].

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 بیماریافت نشد در سال ۲۰۱۰ این دارو مانند تمامی موارد مصرف فیلگراستیم مرجع توسط EMA مورد قبول قرار گرفت.

Beksac و همکاران (۲۰۱۱) 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 میلیمتر 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 میلیمتر 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 میان گلبولهای سفید در دو گروه از نظر آماری معنی دار بود (۳۲۰۰ در میلیمتر مکعب در گروه Neupogen در مقابل ۱۸۰۰ در گروه کنترل) [۳۹].

Ruiz و همکاران (۲۰۱۱) 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٪). میزان متوسط شمارش مطلق نوتروفیل ها در شروع و پایان به ترتیب (۵.۵۱ - ۱۱.۴۹۰ 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 اثر بخشی 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 [۴۰].

Sagara و همکاران (۲۰۱۳) 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 (۱.۰۵ : CI : 97 %) (SD یک طرفه ۲.۲ روز) [۴۱] .

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 [۴۱].

Blackwell و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه ای به مقایسه داروی EP2006 و نئوپوژن 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 نئوپوژن یا EP2006 را دریافت می کردند 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 اثر بخشی دارو) در گروه نئوپوژن (با ۱۰۵ بیمار) یا گروه EP2006 (با ۱۰۱ بیمار) به ترتیب (1.02 ± 1.20) و (1.11 ± 1.17) (۹۷٪ CI) گزارش شد که تفاوت معنی داری را نشان نمی داد [۴۲].

بی خطری دارو از طریق بررسی عوارض دارویی و تولید آنتی بادی Anti GCSF مورد بررسی قرار گرفت. در سیکل اول عوارض جانبی که به صورت محتمل مربوط به فیلگراستیم مصرفی بود بین گروه Neupogen (19.6%) و EP2006 (20.6%) مشابه گزارش شدند. تولید آنتی بادی نیز صفر گزارش شد. این دارو در مارس ۲۰۱۵ توسط سازمان غذا و دارو آمریکا مورد قبول قرار گرفت و به عنوان اولین داروی بیوسیمیلار Neupogen در آمریکا معرفی شد [۴۳].

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 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 سرطان ها مقایسه نمودند [۴۴]. در هر یک از گروه های درمانی ۳۰ کودک واجد شرایط بمدت ۴ روز در پایان درمان رایج شیمی درمانی خود، یکی از درمان های 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 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].

در بررسی هافمن لاروش استفاده از نئولاستیم به صورت گسترده در بیماران مبتلا به لنفوم غیر هوچکین که در سال ۲۰۱۶ میلادی در کلمبیا و مکزیک شروع شد به بیماران دوز ثابت ۶ میلی گرم زیر جلدی ۲۴ ساعت بعد از شیمی درمانی سه هفته ای تزریق گردید به صورت تصادفی از پروتکل CT یا ICT برای درمان استفاده شد. [۴۷]

مطالعه مشابه دیگر که در سال ۸۵ توسط احسانی و همکاران در بیمارستان کودکان بهرامی در ۸ کودک زیر ۱۶ سال مبتلا به نوروبلاستوم انجام شد به مقایسه کارایی و عوارض جانبی دو داروی فیلگراستیم ساخت کارخانه Amgen آمریکا (Neupogen) با مشابه ایرانی آن PD-Grastim پرداخته است. [۴۸]

دکتر یوسفیان و همکاران در مطالعه ای متقاطع به مقایسه تاثیر فیلگراستیم و پگفیلگراستیم 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 [۴۸].

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 [۴۸].

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 تبار، اختلال تست های

آزمایشگاهی، عوارض جانبی ... مورد ارزیابی قرار گرفتند [۴۸].

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 [۴۸].

پیامد اولیه آن در حد تب نوتروپنی با نوتروفیل مطلق کمتر از 5×10^9 و تب برابر یا بیش از ۳۸

درجه سیلیسیوس بود. سن بیماران ۱۸-۶۵ ساله و در هر دو جنس انجام شد، U.S National Library of

Medicine در بررسی کارآزمایی مقایسه اثر بخشی و ایمنی پگفیلگراستیم بیوسیمیلار در سرطان پستان پر

خطر تحت درمان شیمی تراپی که در سال ۲۰۱۶ گزارش شده است در فاز ۳ به صورت تصادفی با گروه

سنجش کور و موازی و چند مرکزی ۱۸۰ فرد بزرگسال مبتلا به سرطان پستان مرحله ۲ تا ۴ در برزیل و

تحت درمان با حداکثر ۴ دوره شیمی درمانی ۲۱ روزه انجام گرفت مقایسه بین نئولاستیم و پگفیلگراستیم

یوروفارما صورت گرفت. پیامد اولیه آن طول مدت نوتروپنی شدید در ۲۱ روز از اولین دوره شیمی درمانی

بود. این بررسی توسط آزمایشگاه یوروفارما S.A انجام شد [۴۸].

پگفیلگراستیم تشکیل شده از فیلگراستیم (G-CSF متیونین انسانی نو ترکیب) با پلی اتیلن

گلیکول ۲۰ کیلو دالتونی (PEG) که به صورت کوالانتی به پایانه N متیونین باند شده است می باشد.

فیلگراستیم به صورت تکنولوژی DNA نو ترکیب از E.Coli (K12) تولید می شود.

نئولاستیم محلولی شفاف و بیرنگ است و برای کاهش دوره نوتروپنی و بروز تب نوتروپنی و عفونت

ناشی از تب نوتروپنی در بیماران تحت درمان با شیمی تراپی سیتوتوکسیک برای بدخیمی ها به جز لوسمی

مزمن میلوئیدی و سندرم های میلودیس پلاستیک در هر سیکل شیمی درمانی یک دوز ۶ میلی گرم توصیه

می شود که به صورت زیر جلدی ۲۴ ساعت بعد از شیمی درمانی تزریق می شود [۴۹].

در کودکان و جوانان زیر ۱۸ سال تا کنون نئولاستیم توصیه نشده است. همچنین در افرادی که حساسیت زیادی به پگفیلگراستیم، فیلگراستیم و پروتئین‌های تولید شده در E.colai دارند. اقدامات احتیاطی در استفاده از نئولاستیم یا پگفیلگراستیم: از این دارو نباید برای افزایش دوز شیمی درمانی استفاده نمود. همچنین در بیمارانی که دوز بالای شیمی درمانی برایشان تجویز می‌شود بررسی نشده است. حساسیت: ایجاد شوک آنافیلاکتیک که در ابتدا یا بعد از استفاده رخ می‌دهد یا سابقه حساسیت بیش از حد نسبت به آن داشته است باید تجویز صورت نگیرد [۵۰].

از نظر ایمنی درد استخوان به طور کلی از شدت خفیف تا متوسط است و در بسیاری از بیماران با مسکن کنترل می‌شود. اکثر عوارض ناخواسته مربوط به درد استخوانی و درد عضلانی است. در دو مطالعه تصادفی دوسوکور در بیماران پرخطر مرحله ۲ تا ۴ سرطان پستان تحت شیمی درمانی با داروی Docetaxel و Doxorubicin با استفاده از تک دوز پگفیلگراستیم در هر سیکل شیمی درمانی کاهش دوز نوتروپنی و کاهش تب نوتروپنی مشابه با استفاده از تجویز روزانه فیلگراستیم مشاهده شد. نتایج حاصله کاهش گرید ۴ نوتروپنی ۵ تا ۷ روز و کاهش ۳۰ تا ۴۰٪ تب نوتروپنی بود. در مطالعه اول در ۱۵۷ نفر با استفاده از ۶ میلی گرم پگفیلگراستیم کاهش طول نوتروپنی از آن ۱/۸ روز در مقایسه با ۱/۶ روز در فیلگراستیم بود و میزان تب نوتروپنی در پگفیلگراستیم ۱۳٪ و در فیلگراستیم ۲۰٪ گزارش شد [۵۰].

در مطالعه دوم در ۳۱۰ نفر متوسط دوره ی نوتروپنی گرید ۴ با پگفیلگراستیم ۱/۷ روز و در فیلگراستیم ۱/۸ روز بود. در کاهش تب نوتروپنی در پگفیلگراستیم ۹٪ و در فیلگراستیم ۱۸٪ بوده است.

در بررسی مقایسه‌ی استفاده از پلاسیبو و اثر پگفیلگراستیم در کاهش تب نوتروپنی که در ۱۰-۲۰٪ بیماران رخ می‌دهد در ۹۲۸ بیمار به صورت تصادفی با تک دوز پگفیلگراستیم و پلاسیبو ۲۴ ساعت بعد از شیمی درمانی به صورت معنا داری تب نوتروپنی در بیمارانی که به آنها پگفیلگراستیم تجویز شده بود کاهش تب نوتروپنی مشاهده گردید کاهش زمان بستری و نیاز به درمان تب نوتروپنی هم بصورت معنی داری گزارش شد. با تزریق یک دوز پگفیلگراستیم غلظت سرمی آن ۱۶ تا ۱۲۰ ساعت پس از تزریق به حداکثر می‌رسد [۵۰].

حذف: حذف پگفیلگراستیم خطی نیست پاکسازی آن با افزایش دوز کاهش می‌یابد حدود ۹۹٪ آن توسط نوتروفیل حذف می‌شود. همچنین با مکانیسم خود تنظیمی غلظت سرمی پگفیلگراستیم با شروع بهبود نوتروفیل کاهش می‌یابد.

داده‌های ایمنی: در یک مطالعه‌ی سمیت ۶ ماهه در موش صحرایی تزریق زیر جلدی یک بار در هفته تا ۱۰۰۰ میکروگرم و ۲۳ برابر دوز انسانی انجام شد و هیچ گونه ضایعات سرطانی یا پیش سرطانی مشاهده نگردید.

اهداف مطالعه:

- مقایسه اثرات پروفیلاکسی و درمانی TinaPeg با Neulastim از نظر شاخص طول مدت نوتروپنی

شدید در مبتلایان سرطان پستان

- مقایسه اثرات پروفیلاکسی و درمانی TinaPeg با Neulastim از نظر شاخص بروز تب نوتروپنی

(Febrile Neutropenia) در مبتلایان سرطان پستان

- مقایسه اثرات و پروفیلاکسی و درمانی TinaPeg با Neulastim از نظر شاخص طول مدت نوتروپنی

شدید در مبتلایان سرطان پستان بر حسب متغیرهای زمینه ای نظیر سن و شدت بیماری

- مقایسه بروز عوارض جانبی نظیر درد استخوانی در دو گروه درمانی TinaPeg با Neulastim و تاثیر

متغیرهایی نظیر سن و شدت بیماری

- اثرات پروفیلاکسی و درمانی TinaPeg و Neulastim بر اساس شاخصهای پیامد اولیه و ثانویه

تفاوتی با یکدیگر ندارند.

پروفایل عوارض جانبی مشاهده شده در دو گروه TinaPeg و Neulastim ، تفاوتی معناداری ندارند

اهداف اولیه: ارزیابی برابری اثرات پروفیلاکسی و درمانی TinaPeg با Neulastim بر روی شمارش

مطلق نوتروفیلها متعاقب شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان

- **اهداف ثانویه:**مقایسه اثرات برابری پروفیلاکسی و درمانی TinaPeg با Neulastim از نظر شاخص

طول مدت نوتروپنی شدید در مبتلایان سرطان پستان

• مقایسه اثرات برابری پروفیلاکسی و درمانی TinaPeg با Neulastim از نظر شاخص بروز تب

نوتروپنی (Febrile Neutropenia) در مبتلایان سرطان پستان

مقایسه اثرات برابری پروفیلاکسی و درمانی TinaPeg با Neulastim از نظر شاخص طول مدت

نوتروپنی شدید در مبتلایان سرطان پستان بر حسب متغیرهای زمینه ای نظیر سن و شدت بیماری

روش شناسی مطالعه

توصیف مطالعه:

این مطالعه به منظور مقایسه دو داروی مورد استفاده در جلوگیری از تب نوتروپنی ناشی از شیمی

درمانی در زنان مبتلا به سرطان پستان بود و داروها، نئولاستیم (برند خارجی) و تیناپگ محصول شرکت آریا

تیناژن بود.

طرح مطالعه و دلایل انتخاب گروه کنترل:

در این مطالعه بر اساس برآورد آماری دو گروه ۵۱ تایی زنان مبتلا به سرطان پستان که بصورت

تصادفی از یکی از درمان‌های تحت بررسی استفاده می کنند قرار گرفتند..

شرایط جمعیت مورد مطالعه:

جمعیت مورد مطالعه خانم های بالای ۱۸ سال که با تایید پزشک متخصص همکار مبتلا به سرطان

پستان بوده و شرایط و معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند.

معیارهای ورود به مطالعه:

- ۱- تایید قطعی تشخیص سرطان پستان با پاتولوژی
- ۲- Stage ۱-۴ بیماری که براساس NCCN guide line نیاز به شیمی درمانی با رژیم AC دارند.
- ۳- سن بالای ۱۸ سال
- ۴- بیماران خانم که احتمال حاملگی در آنها وجود داشته باشد باید به طریق مناسب از بارداری آنها در طی دوره شیمی درمانی جلوگیری شود (استفاده از روش مطمئن پیشگیری از بارداری). خانم های یائسه که حداقل ۱۲ ماه از یائسگی آنها می گذرد نیازی به مراقبت های پیشگیری از بارداری ندارند.
- ۵- نداشتن بیماری عفونی علامت دار و تب با تایید پزشک متخصص همکار
- 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 $\geq 100,000/\mu\text{l}$

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

۷- بیمارانی که سابقاً رادیوتراپی یا جراحی شده بودند می‌توانستند وارد مطالعه شوند به شرط آنکه پزشک نیاز ضروری به ۴ سیکل شیمی درمانی را در آنها احساس می‌نمود و براساس معیارهای ورود به مطالعه تشخیص می‌داد که مغز قرمز استخوان این بیماران پس از ۴ دوره شیمی درمانی دوباره ریکاور خواهند شد.

۸- بیماران توانایی خواندن و درک فرم شرکت در مطالعه را داشته و بطور مستقل و با آگاهی قادر به تصمیم‌گیری برای شرکت در مطالعه و امضاء فرم رضایت نامه باشند.

معیارهای عدم ورود به مطالعه:

- ۱- بیمار به تازگی تحت شیمی درمانی سیستمیک قرار گرفته باشد.
- ۲- بیمار در ۴ هفته اخیر تحت عمل جراحی بزرگی قرار گرفته باشد.
- ۳- سابقه تشنجات کنترل نشده، کما و اختلالات روانی و هرگونه اختلال دیگری که برای محقق مطالعه اثبات گردد که بیمار صلاحیت کافی برای تصمیم‌گیری و امضاء فرم رضایت نامه ندارد.
- ۴- ابتلا به بیماریهای کنترل نشده ای مانند عفونت فعال، نارسایی احتقانی قلب، آنژین صدری ناپایدار، آریتمی قلبی و بیماریهای روانی کنترل نشده که می‌توانند همکاری بیمار در طی مطالعه را کاهش داده یا از بین ببرند.
- ۵- بیماران باردار یا در حال شیردهی به کودک خود.

معیارهای خروج از مطالعه:

- ۱- در حین مطالعه به دلایل شخصی بیمار به درمان ادامه ندهد.
- ۲- در حین مطالعه دچار عوارضی شود که قادر به ادامه درمان نشود.
- ۳- در حین مطالعه به درمان و تزریق دارو حساسیت شدید نشان دهد.
- ۴- در حین مطالعه مشخص شود که یکی یا چند تا از شرایط ورود را نداشته است.
- ۵- در حین مطالعه یکی یا چند تا از شرایط ورود در مطالعه را از دست بدهد.
- ۶- در حین مطالعه مشخص شود که یک یا چندتا از شرایط عدم ورود را بیمار داشته است.
- ۷- در حین مطالعه بیمار فوت نماید.

مداخلات:

در این کار آزمایی مداخله عبارت بود از تزریق فاکتور محرک رشد گرانولوسیتی پگیله شده (PEG-GCSF) تیناپگ که بصورت نو ترکیب در شرکت آریا تینا ژن تولید شده بود و داروی نئولاستیم که برند خارجی بود به خانم‌هایی که مبتلا به سرطان پستان بوده و معیارهای ورود به مطالعه را که در سطور بالا ذکر شده است را دارا بودند. تزریق دارو بعد از ۲۴ ساعت پس از انجام هر سیکل شیمی درمانی در مراکز تعیین

شده انجام می‌شد محرک رشد گرانولوسیتی پگیله شده با دوز 6 mg بصورت تک دوز و زیر جلدی تزریق می‌گردید.

کلیه بیماران مبتلا به کانسر پستان با stage ۴-۱ ابتدا وارد مرحله ورود اولیه (Run-in-period) می‌شدند. در این مرحله پزشک متخصص همکار کلیه بیماران را ویزیت نموده و از نظر معیارهای ورود و فقدان عدم ورود اطمینان لازم را کسب می‌نمود و در صورتی که برخی آزمایشات پاراکلینیک بیماران ناقص بود، آن آزمایشات را درخواست کرده تا تصمیم‌گیری در مورد ورود یا عدم ورود بیماران به قطعیت برسد. سپس توضیحات کافی و آموزش لازم توسط همکار محترم متخصص به بیماران داده می‌شد و سپس فرم رضایت نامه آگاهانه توسط بیماران تکمیل می‌گردید.

پیامدهای اثربخشی و ایمنی مطالعه:

مدیریت داده‌ها

به منظور پایش داده‌ها و موارد مرتبط با (DSMB) Safety و ارزیابی پیشرفت مطالعه بالینی، اطلاعات ایمنی، پیامدهای مهم اثر بخشی و تصمیم‌گیری در خصوص ارزیابی رخدادهای نامطلوب احتمالی در حین اجرای مطالعه کمیته‌ای متشکل از محقق اصلی آقای دکتر موسوی، مشاور آمار آقای دکتر کشتکار و آقای دکتر افشاری نماینده شرکت و آقای دکتر شاهی و آقای دکتر میرزانی (مستقل از مطالعه)، تشکیل شد.

شیوه های آماری، مدل تحلیل و حجم نمونه:

در این مطالعه با توجه به منطق equivalence trial و براساس منابع زیر (دو رفرنس مورد اشاره ۲۸ و ۲۹) از روش بسیار معمول Two One-Sided Test (TOST) استفاده گردید. در این روش مارژین برابری یا Equivalence margin (بطور قراردادی آنرا معادل σ در نظر می گیریم) که قبلاً تعیین شده با یک بازه که برابر با $100-2\alpha$ است مقایسه گردید. برای درک بهتر این مفهوم و موضوع از تصویر ۱ و ۲ استفاده شد (بخش تصاویر). وقتی تصمیم گیری یافته های این مطالعه تایید کننده برابری یا equivalence است که هر دو کران بالا و پایین بازه اطمینان ($100-2\alpha$) درصد از تفاوت اثرات درمانی در دو گروه، در محدوده یا بازه $[-\sigma, +\sigma]$ قرار گیرد. بنابراین به عبارت دیگر، اگر در این مطالعه، سطح خطای نوع اول یا آلفا، 0.05 در نظر گرفته شود، ابتدا فاصله اطمینان 95% برای تفاوت اثرات دو گروه درمانی در این کارآزمایی تعیین گردیده (فاصله اطمینان 95% تفاوت میانگین تعداد نوتروفیل ها) و این بازه اگر در داخل محدوده $200-200$ قرار گیرد، آنگاه برابری دو درمان مورد مطالعه قابل قبول می باشد و در طیف دیگر این تصمیم، اگر هر حالت دیگری که یکی از دو کران پایین یا بالا، خارج از محدوده مذکور بود، برابری دو درمان، ثابت نمی گردد. در این شرایط، چنانچه برآورد نقطه ای شاخص «تفاضل میانگین» شمارش مطلق نوتروفیل بین دو گروه درمانی، در داخل محدوده مذکور بوده و کران های پایین و بالای فاصله اطمینان 95% درصد این شاخص، خارج از محدوده فوق باشد، توان آماری نتیجه بدست آمده، محاسبه گردیده تا امکان مقایسه توان محاسبه شده، با توان حداقلی یا حتی توان مطلوب (یعنی بترتیب توانهای برابر با 80% و 90%)، وجود داشته باشد.

از آنجا که در پروپوزال این کارآزمایی، مارژین برابری ۲۰۰ عدد نوتروفیل برای اثبات برابری تعریف گردیده بود، فلذا همین آستانه برای ارزیابی و تحلیل آماری مربوطه، مورد استفاده قرار گرفت تا تحلیل آماری صورت گرفته در این کارآزمایی از وضعیت «تحلیل آماری اولیه» یا Primary Analysis خارج نشده و همچنین تمامی نتایج مبتنی بر این تحلیل (اعم از p value یا اندازه اثر برآورد شده)، نتایج قطعی یا Confirmatory تلقی گردد [51-52].

از طرف دیگر، ارزیابی داده‌های مرتبط با پیامد اولیه این کارآزمایی، نشان‌دهنده واقعیت‌های زیر بود:

- توزیع شمارش مطلق نوتروفیلها، یک توزیع غیرقرینه بوده و ارزیابی شاخصهای مختلف مرکزی و پراکندگی، الگوی گرافیکی (با استفاده از نمودار هیستوگرام) و همچنین نتیجه آزمون کولموگروف-اسمیرنف، نشان‌دهنده غیرنرمال بودن توزیع این متغیر میباشد.
- شاخص پراکندگی واریانس یا انحراف معیار پیامد اولیه، تحت تاثیر مقادیر حداکثری (داده‌های پرت) به شدت افزایش نشان داده (نمودار ۱) و از طریق افزایش شدید شاخص پراکندگی این اندازه یا خطا معیار تفاضل میانگین‌ها، موجبات عریض شدن بازه اطمینان ۹۵ درصد مهمترین اندازه در تصمیم‌گیری هدف اصلی این کارآزمایی (اندازه تفاضل میانگین‌ها یا Mean Difference) می‌گردد.

- با توجه به سنجش‌های متعدد یا مکرر پیامد اصلی و سایر نشانگرهای خونی مهم در هر سیکل شیمی درمانی (Repeated Measures Design)، از آنجا که تغییرات شدیدی در شاخصهای مرکزی پیامد اصلی در سیکل‌های دوم و سوم مشاهده نشده است، می‌توان طراحی سنجش‌های مکرر را به طراحی قبل و

بعد (Before-After / Pre & Post Design) تغییر داد. بدیهی است که مهمترین سیکل سنجش پیامد اصلی، آخرین سیکل یا سیکل چهارم بوده و در این شرایط، توصیه اکثر متخصصین متدولوژی کارآزمایی ها، لحاظ نمودن وضعیت توزیع پیامد مزبور در اولین سنجش یا سنجش پایه، بعنوان یک عامل تاثیرگذار در تحلیل های آماری است. بخصوص اینکه مقایسه میانگین شمارش مطلق نوتروفیل ها در اولین سنجش (در اولین سیکل)، تفاوت حدود ۳۵۰ عدد نوتروفیل که نزدیک به ۲ برابر مارژین یا آستانه تعریف شده برابری است، را نشان می دهد. لازم به توضیح است که در اینگونه طراحی های شایع در اکثر کارآزمایی های مختلف از سه گزینه تحلیل آماری زیر، بصورت معمول یا رایج، استفاده می گردد: گزینه اول: مقایسه تغییرات درون گروهی (Mean of Change) یا مقایسه میانگین تغییرات پیامد در هر گروه با یکدیگر، گزینه دوم: مقایسه تغییرات نسبی مقادیر قبل و بعد پیامد (Mean of Relative Change) که در واقع همان مقایسه شاخص درصد تغییرات رخ داده در تعداد نوتروفیل ها می باشد و گزینه سوم: مجموع مقایسه های درون گروهی (دو مقایسه، هر یک برای هر گروه) و دو مقایسه بین گروهی (در هر دو مقطع زمانی سیکل اول و سیکل چهارم، بصورت مجزا) که هر یک از مقایسه های فوق، در کارآزمایی های دو گروهی با استفاده از آزمون های تی مستقل (یا گزینه ناپارامتری معادل آن، یعنی یو مان ویتنی) انجام می گیرد [52-53]. بهر حال متخصصین متدولوژی و آمار زیستی (در راس آنها پروفیسور داگلاس آلتمن و همکار ایشان پروفیسور مارتین بلاند برای اولین بار) با ذکر دلایل متقن، متخصصین کارآزمایی ها را از این رویکردهای پیشگفت برحذر داشته و بطور مشترک گزینه «استفاده از مدل های تحلیل واریانس -

کوواریانس» را قویاً پیشنهاد نموده اند[54-56]. البته بدیهی است که سنجش پیامد کمی در مقطع پایه

بعنوان کوواریانس، گروه‌های درمانی، بعنوان فاکتور (متغیر مستقل) و سنجش پیامد کمی در آخرین

مقطع زمانی مطالعه، بعنوان متغیر وابسته، خواهد بود.

حال با عنایت به ملاحظات سه گانه فوق و لزوم تحلیل ارزیابی برابری اثرات درمانی، مبتنی بر پیامد اولیه

(پیامد اصلی) شمارش مطلق نوتروفیل‌ها، از روش / روش‌های آماری برای دستیابی به این هدف استفاده

نماییم که اعتبار نتایج یا یافته‌های حاصل از این روشها، مخدوش نباشد. بنابراین در این بخش به ۶ رویکرد

یا مدل تحلیل آماری (با عناوین رویکردهای A تا F) اشاره نموده و سپس به ذکر یافته‌های هر یک از این

رویکردها، خواهیم پرداخت:

✓ **مدل A- رویکرد معمول:** در این روش آماری، با رعایت اصل «پیشین» (priori) در زمان طراحی این

کارآزمایی و علی رغم چالش توزیع غیر نرمال پیامد اولیه، از شاخص تفاضل میانگین و تفاضل میانگین

استاندارد شده (بعنوان اندازه اثر این رویکرد) و همچنین برآورد نمودن فاصله اطمینان ۹۵ درصد

شاخصهای مزبور، بمنظور تحلیل ارزیابی برابری، استفاده نمود. بدیهی است که در این روش، نقش

تاثیرگذار (یا تا حدودی تاثیرگذار) تفاوت توزیع پیامد اولیه در اولین سیکل شیمی درمانی (بعنوان

سنجش پایه در این کارآزمایی) نادیده گرفته شده است.

✓ مدل B- رویکرد معمول به همراه اثر تصحیح شده^۱: این رویکرد مشابه رویکرد مدل A بوده و تنها

تفاوت آن این است که عامل مهم تفاوت پایه پیامد اولیه یا شمارش مطلق نوتروفیل ها (در زمان سیکل اول شیمی درمانی)، نادیده انگاشته نشده و مطابق توصیه متخصصین خبره کارآزمایی (در بخش های قبلی توضیحات مبسوط داده شده است)، از مدل ANOVA/ ANCOVA برای ارزیابی معتبرتر اثر مداخله مورد نظر، درمقایسه با درمان نئولاستیم (یا با توجه به هدف اصلی این کارآزمایی؛ برابری اثرات)، استفاده گردید.

✓ مدل C- رویکرد استفاده از شاخص نسبت میانگین ها (بجای شاخص تفاضل میانگین ها): در

شرایطی که توزیع یک پیامد کمی در یک کارآزمایی دو یا چندگروهی، غیر نرمال بوده و بخصوص در شرایطی که بتوان این توزیع را با استفاده از تغییر متغیر^۲ لگاریتم طبیعی^۳، به توزیع نرمال تبدیل یا نزدیک نمود، حداقل دو رخداد مثبت ایجاد می شود: اول اینکه با این تغییر متغیر، شرایط غیر قرینه بودن توزیع پیامد کمی مربوطه کاهش یافته یا از بین رفته و توزیع به ویژگی های یک توزیع نرمال نزدیک می گردد، فلذا استفاده از برخی آزمون های پارامتریک پرکاربرد در این کارآزمایی ها منعی نخواهد داشت. چرا که این آزمون های پارامتریک (از قبیل آزمون های خانواده تحلیل واریانس یا آزمون های خانواده رگرسیون خطی و ...)، برخلاف آزمون های ناپارامتری که فقط کارکرد تک متغیره دارند، می توانند در هر دو شرایط تک متغیره و چند متغیره، به ارزیابی اثرات مداخلات مختلف بپردازند. اثر مثبت دیگر متعاقب تغییر

¹Adjusted Effect

²Transformation

³Natural Logarithm or Neperian Logarithm

متغیر این پیامد کمی، این است که بجای شاخص اندازه اثر تفاضل میانگین‌ها، میتوان از شاخص نسبت میانگین‌ها استفاده نمود که این شاخص اخیر نیز یک اندازه اثر شناخته شده در همه انواع کارآزمایی‌های برتری و برابری می‌باشد [57]. از نظر ریاضی، وقتی مقدار عددی متغیری از مقیاس معمول خود به مقیاس لگاریتمی تغییر می‌یابد، حاصل تقسیم یا ضرب دو مقدار عددی آن متغیر در مقیاس معمول، بترتیب معادل تفاضل و جمع آن دو مقدار، در مقیاس لگاریتمی خواهد بود. به عبارت دیگر، دلیل اینکه شاخص مرکزی تحت عنوان میانگین هندسی، بجای محاسبه میانگین حسابی که مجموع مقادیر یک متغیر را به تعداد نمونه (حجم نمونه) تقسیم نماید، ابتدا حاصلضرب مقادیر مختلف آن متغیر را در همان مقیاس معمول، بدست آورده و آنگاه از حاصل ضرب بدست آمده، ریشه (رادیکال) n ام آنرا محاسبه می‌نماید. حال میتوان بجای این عملیات ریاضی پیشگفت، از تغییر متغیر مربوطه به مقیاس لگاریتم طبیعی، استفاده نمود و در این شرایط بدلیل همان تناظر حاصلضرب در مقیاس معمول یا مجموع در مقیاس لگاریتمی، می‌توانیم در مقیاس جدید (لگاریتمی) همانند یک میانگین حسابی با آن برخورد نموده و حاصل این میانگین، اگر با عملیات ریاضی معکوس تغییر متغیر مربوطه^۴، به مقیاس اولیه تبدیل گردد، حاصل همان میانگین هندسی خواهد بود (معکوس عملیات ریاضی لگاریتم طبیعی، این است که حاصل را به توان عدد e برسانیم که در اصطلاح ریاضی به این عملیات، گرفتن Exponential اطلاق می‌نمایند). بنابراین با توجه به مجموع مباحث مطرح شده، در این رویکرد تحلیلی، چالش عدم برقراری توزیع نرمال پیامد کمی، برطرف می‌گردد. نکته مهم دیگر در این رویکرد این است که مشابه رویکرد استفاده از شاخص‌های تفاضل

⁴Back-transformation or Re-transformation

میانگین‌ها که دارای آستانه یا مارژین برابری برای تصمیم‌گیری در کارآزمایی‌های مداخلات مختلف با شرایط متفاوت است، در این شاخص جدید (نسبت میانگین‌ها) نیز لازم است تا آستانه یا مارژینی برای ارزیابی برابری مقایسه دو مداخله، وجود داشته باشد. بدیهی است که آستانه یا مارژین مقایسه‌ای تفاضلی، باید در مقیاس پیامد مورد مطالعه بوده (بعنوان مثال در این کارآزمایی که پیامد اولیه، شمارش مطلق نوتروفیل‌ها است، آستانه تصمیم‌گیری نیز، مبتنی بر همین مقیاس، یعنی تعداد می‌باشد) اما در آستانه یا مارژین برابری در شرایطی که شاخص تصمیم‌گیری، نسبت میانگین‌هاست، عدد مطلق برابری، یک بوده (بجای عدد صفر در شاخص تفاضل میانگین‌ها) و این آستانه یا مارژین نیز حول و حوش نسبت عددی ۱ خواهد بود. در مرور منابع علمی مرتبط با شاخص نسبت میانگین‌ها، به دستورالعمل سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا می‌رسیم که در راهنمای سال ۲۰۰۳ مرتبط با کارآزمایی‌های دارویی برابری زیستی، قاعده عمومی آستانه یا مارژین حداقل ۰.۸ تا حداکثر ۱.۲۵ را پیشنهاد نموده است [58]، اما این مقادیر را نمیتوان مقادیر قطعی برای تمام کارآزمایی‌ها در نظر گرفت. از آنجا که تعداد نوتروفیل در نظر گرفته شده برای آستانه یا مارژین برابری در این مطالعه، ۲۰۰ نوتروفیل بوده و از طرف دیگر اگر سطح قابل قبول نوتروفیل‌های یک فرد مبتلا به کانسر را ۲۰۰۰ در نظر بگیریم، پس می‌توان از نسبت این دو رقم یعنی آستانه ۱۰ درصد در دو طرف مقدار خنثی یا null، برای این شاخص استفاده نماییم. بنابراین در این مطالعه، دو سر محدوده یا بازه مورد نظر در تصمیم‌گیری برای این شاخص، از حداقل ۰.۹ تا حداکثر ۱.۱ پیش‌بینی گردید. این آستانه بدین معنی است که وقتی میانگین شمارش نوتروفیل‌ها را در دو گروه،

بعنوان پیامد مورد نظر در نظر می‌گیریم، نسبت میانگین نوتروفیل‌های گروه بیماران TinaPeg به میانگین نوتروفیل‌های بیماران Neulastim نباید از ۰.۹ کمتر و از ۱.۱ بیشتر باشند (یعنی میانگین نوتروفیل‌های گروه بیماران TinaPeg، میتواند بین ۱۰ درصد کمتر تا ۱۰ درصد بیشتر، نسبت به میانگین نوتروفیل در بیماران Neulastim باشند).

✓ مدل D- رویکرد استفاده از شاخص نسبت میانگین‌های تصحیح شده: این مدل آماری نیز حاصل

رویکرد قبلی (رویکرد C) به‌مراه تصحیح شاخص اندازه اثر مربوطه خواهد بود. روش تصحیح در این مدل، استفاده از رگرسیون خطی بر روی مقیاس لگاریتمی پیامد کمی اولیه می‌باشد. لازم به ذکر است که فایده مثبت دیگر رویکرد تغییر متغیر پیامد کمی شمارش مطلق نوتروفیل‌ها، این است که با این تغییر متغیر لگاریتمی، چنانچه این پیامد تغییر یافته جدید را در مدل رگرسیون استفاده کنیم، با برآورد نمودن ضریب بتای متغیر گروه درمانی (درمان مورد ارزیابی یعنی TinaPeg، بعنوان کد ۱ و درمان نئولاستیم، بعنوان کد صفر)، و سپس برگرداندن این ضریب به مقیاس واقعی، در واقع اندازه اثر مدل‌های قبلی، یعنی «نسبت میانگین‌ها» به‌مراه فاصله اطمینان ۹۵ درصد مربوطه، برآورد می‌گردد که همان شاخصی است که برای ارزیابی برابری در این شرایط، بدنبال آن هستیم. حال با استفاده از مزیت مدل رگرسیون خطی در شرایط ذکر شده که امکان وارد نمودن متغیرهای دیگر را نیز به ما می‌دهد، می‌توانیم متغیر سنجش پیامد اولیه در سیکل ۱ شیمی درمانی (بعنوان سنجش پایه)، البته در مقیاس لگاریتمی (چون این متغیر با متغیر پیامد اولیه در مقطع زمانی سیکل چهارم شیمی درمانی از نظر نرمال نبودن، مشترک است) را

نیز وارد مدل رگرسیون خطی نموده و حال می‌توان با برآورد ضریب زاویه (ضریب بتا) متغیر گروه درمانی، این بار شاخص اندازه اثر «نسبت میانگین‌های تصحیح شده» یا Adjusted Mean Ratio، به‌مراه فاصله اطمینان ۹۵ درصد مربوطه، برآورد نمود. لازم به ذکر است که در این رویکرد نیز برای ارزیابی تحلیل برابری با استفاده از این شاخص پیشگفت، مشابه مدل یا رویکرد C، آستانه یا مارژین برابری را از حداقل ۰.۹ تا حداکثر ۱.۱ در نظر گرفتیم.

✓ مدل E- رویکرد استفاده از تفاضل میانگین‌ها با استفاده از میانگین هرس شده یکطرفه^۵: این

رویکرد، بعنوان یک رویکرد مبتنی بر «تحلیل حساسیت» بکار گرفته شده است. چنانچه عامل اصلی خارج شدن توزیع پیامد اولیه یا شمارش مطلق نوتروفیلی از تویع نرمال را، بدلیل اثرات شدید داده‌های پرت، بخصوص در جهت سمت راست یا جهت مقادیر بزرگتر یا مقادیر مثبت توزیع این متغیر بدانیم، می‌توانیم از یک راهکار نسبتاً ساده و قدیمی، تحت عنوان تولید «میانگین هرس شده» استفاده نمود [58]. در این رویکرد، درصدی از مقادیر، در یک یا دو سوی توزیع متغیر، حذف گردیده و مجدداً شاخص مرکزی میانگین محاسبه می‌شود. این مقدار از ۲.۵ درصد تا ۲۰ درصد متغیر است. اما از آنجا که حذف داده‌های پیامد اولیه در سوی مقادیر کمترین شمارش نوتروفیل‌ها، کاملاً نتایج را از اعتبار ساقط می‌نماید (بدلیل حذف یا مخفی شدن وضعیت عدم تاثیر دارو)، فلذا در این رویکرد، فقط از یک سوی این متغیر، مجموعاً ۵ درصد مقادیر ماکزیمم، بتنهایی حذف گردیده و مجدداً میانگین مربوطه، محاسبه گردید. در این شرایط به این شاخص مرکزی جدید، «میانگین هرس شده یکطرفه» می‌گویند. ضمناً برخی

⁵One-sided Truncated Mean

متخصصین آماری اعتقاد دارند که در داده‌هایی که از نظر توزیع، توزیع‌های با کشیدگی (چولگی) شدیداً مثبت یا راست^۶ روبرو هستند، نیازی به حذف یا هرس متغیر در دو سوی توزیع نداشته و فقط می‌تواند در همان جهت مقادیر ماکزیمم (یعنی همان جهتی که داده‌های پرت موجب تاثیرات سوء بر روی متغیر گردیده است) حذف مقادیر انجام گیرد [60].

✓ در این رویکرد (مدل E)، ابتدا برای پیامد اولیه، در دو مقطع زمانی سیکل ۱ و ۴ شیمی درمانی، با استفاده از توزیع آنها، ابتدا نقطه متناظر با صدک ۹۵ آنها مشخص گردید و سپس مقادیر بزرگتر از آن مقدار عددی، از تحلیل‌های آماری صورت گرفته در مدل‌های E و F حذف گردیدند (توجه شود که فقط در این تحلیل‌ها از دیتای این مطالعه حذف شدند). این مقدار در پیامد شمارش مطلق نوترفیل‌ها در مقطع زمانی سیکل ۱ و سیکل ۴ بترتیب ۷۶۷۶ و ۱۰۸۰۰ بود. به این ترتیب در هر یک از این متغیرها، ۵ نفر واجد شرایط مذکور بودند که ۲ نفر از این افراد در دو وضعیت (هر دو متغیر سنجش پیامد در سیکل‌های ۱ و ۴) در این گروه قرار می‌گرفتند، فلذا مجموعاً از این تحلیل‌ها، ۸ نفر حذف شدند.

✓ مدل F- رویکرد استفاده از تفاضل میانگین‌های تصحیح شده با استفاده از میانگین هرس شده

یکطرفه: این رویکرد نیز مشابه رویکردهای قبلی، شکل یا فرمت تصحیح شده، رویکرد قبلی می‌باشد. به عبارت دیگر در مدل E، با توجه به توصیه اکید متخصصین آمار و متدولوژیست‌های کارآزمایی‌ها، نیاز به تصحیح شاخص اندازه اثر مربوطه، با مقادیر سنجش پایه پیامد کمی مربوطه، وجود دارد. در اینجا نیز

⁶Highly Positive Skewed Data

بمنظور سهولت انجام تحلیل‌های آماری و سهولت استخراج یافته‌ها، بخصوص فاصله اطمینان‌های

مربوطه، از مدل رگرسیون خطی تک متغیره و چند متغیره (دو متغیر مستقل) استفاده گردید.

تعیین حجم نمونه:

برای محاسبه حجم نمونه از فرمول زیر و از یکی از مقالات [61] مرتبط با محاسبه حجم نمونه در کارآزمایی-

های بالینی Equivalence، استفاده گردید:

$$n = \frac{(r + 1)(Z_{1-\beta/2} + Z_{1-\alpha})^2 \sigma^2}{rd_E^2}$$

Type II error (β)
Type I error (α)
Population variance (σ^2)

Allocation ratio (r)
Equivalence Limit (d_E)

در این فرمول، r نسبت حجم نمونه بین دو بازو یا گروه کارآزمایی بالینی است و در حجم نمونه‌های برابر،

این نسبت برابر ۱ می‌باشد. آلفا و بتا، بترتیب خطای نوع اول و دوم است که معمولاً در کارآزمایی‌های بالینی

برابری، این دو نوع خطا بترتیب ۵ و ۱۰ درصد توصیه شده است. d_E حداکثر اختلاف بالینی قابل قبول بر

مبنای پیامد اولیه، برای پذیرش برابری بین دو گروه بوده که در این کارآزمایی و برای متغیر ANC، ۲۰۰

عدد نوتروفیل در نظر گرفته شد. σ^2 نیز واریانس متغیر پیامد اولیه یا همان نوتروفیل‌ها می‌باشد.

تغییرات در اجرای مطالعه و پیش بینی های انجام گرفته قبلی:

در حین انجام مطالعه و بعد از گذشت چند ماه از شروع بیمارگیری، کار بیمارگیری به کندی صورت می گرفت و بعد از بازدید سازمان و تیم کمیته اخلاق از مرکز شریعتی و اذعان به کندی سرعت بیمارگیری با مشورت و تایید مجری اصلی طرح جناب دکتر موسوی مقرر گردید در تهران از همکاری متخصصین خون و انکولوژی بیمارستان های رسول اکرم(ص) و فیروزگر نیز استفاده شود لذا با عقد قرارداد با آنان سرعت بیمارگیری چند برابر گردید و ظرف مدت یکماه بیمارگیری به پایان رسید.

در ابتدای مطالعه تعداد بیمار برای هر مرکز بطور مساوی در نظر گرفته شد ولی بعلت نداشتن بیمار کافی در مراکز شیراز و گرگان، بیشترین بیمار توسط مرکز تهران پذیرش گردید. بعد از اتمام بیمارگیری CRF های تکمیل شده در همه مراکز جهت بررسی و تایید تحویل آقای دکتر موسوی گردید. در یکی از مراکز متاسفانه علیرغم عقد قرارداد با یکی از متخصصین ایشان هیچگونه همکاری در جهت معرفی بیمار بعمل نیاورد لذا با کمک مجری اصلی از یکی دیگر از پزشکان استفاده شد که نهایت همکاری را با تیم مطالعه انجام دادند.

در نهایت با اینکه در ابتدا با سه پزشک در سه مرکز مطالعه آغاز شد ولی به همان دلیل کندی سرعت بیمارگیری که باعث از دست رفتن زمان و نزدیک شدن به تاریخ مصرف دارو و اتلاف بودجه می گردید لذا در اواسط کار با هماهنگی مجری محترم تعداد پزشکان همکار به ۱۴ نفر رسید که با برنامه ریزی دقیق و سرکشی های متوالی و همکاری جدی تر همکاران توانستم روند بیمارگیری را تسریع ببخشیم.

افزایش زمان بیمارگیری که باید در سال ۹۶ به اتمام می رسید منجر به اتمام زمان بیمه مطالعه گردید و برای سال ۹۷ و ادامه کار بیمارگیری بیمه نامه تمدید گردید.

فلوچارت شرکت کنندگان در مراحل مختلف مطالعه:



فلوچارت ۱) نمودار جریان ورود بیماران تحت مطالعه شامل مراحل ورود اولیه، تخصیص تصادفی مداخلات (درمانها)، سیکلهای چهارگانه شیمی درمانی و پیگیریهای مرتبط با آنها

انحراف از پروتکل:

هر چند در این کارآزمایی، همانند بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی، ایده آل این است که کلیه بیماران واجد شرایط، مطابق با پروتکل پیش بروند، لیکن بصورت بالقوه امکان رخداد شرایطی که نیازمند تغییر در روند درمانی بیمار/بیمارانی باشد، وجود دارد:

الف) یکی از محتمل‌ترین حالت‌های انحراف از پروتکل در این کارآزمایی، تغییر فاکتور محرک رشد گرانولوسیتی پگیله از وضعیت فاکتور جدید مورد بررسی (TinaPeg) به فاکتور استاندارد (Neulastim)، بعثت وقوع عارضه/عوارض خطرناک و تهدید کننده حیات مانند لوکوسیتوز و سندرم حاد تنفسی ARDS که مرتبط با این فاکتور باشد. به عبارت دیگر بیمار در این وضعیت از بازوی A به بازوی B شیفت می‌نماید. (لازم به ذکر است در کارآزمایی بالینی قبلی داروی تیناگراست هیچگونه عارضه شدید و تهدید کننده حیات رویت نگردید)

ب) یکی دیگر از حالات محتمل، وقوع عارضه یا عوارض خطرناک و تهدید کننده حیات در بازوی درمانی B است، که در این وضعیت، پزشک درمانگر بیمار ناگزیر به قطع دوره درمانی فاکتور رشد و یا حتی قطع دوره شیمی درمانی بیمار می‌باشد.

ج) وضعیت دیگر، قطع همکاری بیمار در هر یک از بازوهای درمانی و در طول مدت زمان مطالعه یا هر یک از سیکل‌های شیمی درمانی، که میتواند بعزل مختلفی از قبیل، ایجاد عارضه ای که از دید بیمار مهم و قابل

توجه باشد، مهاجرت بیمار از منطقه جغرافیایی استان محل مطالعه که تردد را برای وی با دشواری همراه نماید، مرگ بیمار و یا هر دلیل دیگر.

در وضعیت الف از هر دو رویکرد Per Protocol و Intention to treat در تجزیه و تحلیل داده های این کارآزمایی استفاده خواهد گردید و یافته ها در صورت مغایرت یا عدم مغایرت، جداگانه ارائه می گردید. دلیل این موضوع، شواهد حاصل از یک مطالعه مرور سیستماتیک در مورد مقایسه دو رویکرد مورد نظر در تعداد زیادی از کارآزمایی های بالینی انجام شده در سطح بین المللی میباشد (۲۳). در دو وضعیت "ب" و "ج" که منجر به ایجاد داده های گم شده (Missing Data) در مجموعه داده های کارآزمایی بالینی خواهد شد، تلاش می گردد تا حتی الامکان از داده های پیامدهای اولیه و ثانویه آخرین سیکل شیمی درمانی بیماران مورد نظر برای تجزیه و تحلیل استفاده گردد. ضمناً تجزیه و تحلیل داده ها به تفکیک سیکلهای چهارگانه مطالعه و گزارش آنها بصورت جداگانه، یک راه حل مناسب برای این دو وضعیت بود.

نحوه تصادفی سازی و کورسازی مطالعه

نحوه تصادفی سازی و کورسازی بدینصورت انجام پذیرفت ابتدا با استفاده از اعداد و حروف تصادفی لیستی تهیه گردید و برای هر بیمار که ۴ تزریق داشت ۱ عدد و ۲ حرف تعریف شد که بر روی جعبه دارو نوشته می شد. جعبه های همسانی تهیه گردید که بر روی آن نام ژنریک دارو ثبت شده بود بعلاوه عبارت غیر قابل فروش و مختص کارآزمایی. جعبه ها کاملاً یک شکل طراحی شد. سپس داروها از داخل جعبه اصلی خارج شده و برچسب مشابهی که کد دارو بر روی آن نوشته شده بود بر روی برچسب اصلی چسبانده

می شد که نوشته های آن را کاملاً می پوشاند. داروها در دمای ۲-۸ درجه در یخچال گذاشته شد و برای انتقال به مراکز از یونولیت حاوی یخ خشک استفاده گردید تا در طول زمان انتقال زنجیره سرد رعایت گردد. برای هر سه مرکز از طرف شرکت یخچال خریداری و تحویل شد تا محل نگهداری داروها مزاحمتی برای کارهای روتین مراکز که معمولاً از نداشتن این قبیل اجناس در مزیقه هستند ایجاد نکند. شماره روی داروها از ۱ تا ۴۰ بود با عدد ۱، ۲، ۳ و ۴ که به ترتیب بیانگر تهران، شیراز، گرگان و ایران بود و دو حرف لاتین و یک عدد که کد دارو تلقی می شد داروی شماره ۱ برای اولین بیمار پذیرش شده و شماره ۲ برای بیمار دوم تا آخرین شماره و آخرین بیمار. کد دارو بر روی CRF بیمار و حرف اول نام و نام خانوادگی بیمار کد شناسایی بیمار به شمار آمد که نوشته می شد.

محدودیت های تحقیق:

بالا بودن هزینه مواد و امکانات و تعداد زیاد نمونه سبب بروز مشکل در انجام آزمایش ها 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، 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 گرفتند. ناگزیر این موضوع نیز، تاخیر در بیمارگیری را به همراه داشت. لذا در نهایت ۴۰٪ بیماران

قبل از عمل و ۶۰٪ آنان بعد از عمل تحت شیمی درمانی قرار گرفتند هر چند این موضوع ارتباطی با انجام

این طرح نداشته است و تاثیری در استفاده از داروهای تحت بررسی ندارد.

برای تمامی بیماران در همه مراکز در چهار مرحله شیمی درمانی از رژیم آدریامایسین همراه با

سیکلوفسفامید استفاده شد و در صورت نیاز و بر حسب تشخیص پزشک از تاکسان بعد از ۴ مرحله شیمی

درمانی استفاده

گردید..

TIME FLOW

Visit No	1	2	3	4	5	6	7	8
Day	1	12±1	14±1	26±1	28±1	40±1	42±1	54±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 1,12,14,26,28,40,42and 54 are used for safety (CBC)

ADVERSE EVENTS:

Toxicity / Grade	Grade4	Grade3	Grade2	Grade1	0
Platelet count/ml	Plt<10000 ☐	Plt<50000 ≤ 10000 ☐	Plt<75000 ≤ 50000 ☐	Plt<150000 ≤ 75000	NL ☐
Absolute neutrophil count	ANC <200 ☐	ANC 200- 500 ☐	ANC 500-1000 ☐	ANC 1000-1500 ☐	NLANC <1500 ☐
WBC	ANC <307 ☐	ANC 307- 769 ☐	ANC 769-1538 ☐	ANC 1538-2307 ☐	NLANC <2307 ☐
Hb	9<Hb ☐	9 ≥ 10>Hb ☐	10 ≥ 11>Hb ☐	11mg/dl ≥ 12> Hb ☐	NL ☐
Bleeding	Transfusion needed ☐	Sever bleeding ☐	Moderate bleeding ☐	Mild bleeding ☐	None ☐
Fever	T>40 more than 24h ☐	T>40 less than 24h ☐	39.1-40c ☐	38-39c ☐	None ☐
Nausea	Very sever ☐	Sever ☐	Moderate ☐	Mild ☐	None ☐
Vomiting	Hemodynamic collapse ☐	6 episodes ☐	2-5 episode in 24h ☐	1 episode in 24h ☐	None ☐
Diarrhea	Hemodynamic collapse ☐	More than 7 episodes ☐	4-6 episode a day ☐	Less than 4 ☐	None ☐
Bone pain	Not Controlled with NSAIDs ☐	Recurrent ☐	Controlled with NSAIDs ☐	Mild ☐	None ☐

Myalgia	Not contorted with NSAID ☐	Recurrent ☐	Controlled with NSAIDs ☐	Mild ☐	None ☐
---------	--	------------------------------------	--	-------------------------------	-------------------------------

ملاحظات خاص گزارش مطالعات چند مرکزی:

این مطالعه در سه مرکز شامل بیمارستانهای شریعتی، رسول اکرم(ص) و فیروزگر در شهر تهران و

نمازی شیراز و ۵ آذر گرگان با همکاری ۱۴ پزشک و ۶ پرستار صورت گرفت. هماهنگی بین این مراکز و

رساندن دارو و فرم های مربوطه با توجه به بعد مسافت و بازدیدهای مکرر و رفع کمبودهای آنان علی رغم

سختی کار خوشبختانه با کمترین مشکل انجام شد.

یافته‌ها:

جدول ۱) توزیع متغیرهای دموگرافیک و سایر متغیرهای مهم در فاز پایه (قبل از مداخله) در بیماران به

تفکیک دو گروه درمانی

متغیر	TinaPeg (n=51)	Neulsatim (n=51)	P value
سن (mean (sd)	۴۵.۶ (۱۰.۷)	۴۸.۱ (۱۰.۸)	۰.۲۴
وزن (mean (sd)	۷۱.۴ (۱۴.۸)	۷۱.۹ (۱۱.۸)	۰.۸۳
مرحله (Staging) سرطان پستان:			
Stage 1no (%)	۱ (۲.۰)	۲ (۳.۹)	۰.۶۷
Stage 2no (%)	۲۴ (۴۷.۰)	۲۷ (۵۲.۹)	
Stage 3no (%)	۲۵ (۴۹.۰)	۲۰ (۳۹.۳)	
Stage 4no (%)	۱ (۲.۰)	۲ (۳.۹)	
شهر مرکز مطالعه (بیمارستان):			
تهران (بیمارستان های تهران) no (%)	۳۴ (۶۶.۷)	۳۰ (۵۸.۸)	۰.۶۴
شیراز (بیمارستان نمازی) no (%)	۶ (۱۱.۸)	۹ (۱۷.۷)	
گرگان (بیمارستان ۵ آذر) no (%)	۱۱ (۲۱.۵)	۱۲ (۲۳.۵)	

جدول ۲) توزیع پیامدهای مختلف کارآزمایی در فاز پایه به تفکیک دو گروه درمانی به همراه وضعیت معنی

داری تفاوت آنها در دو گروه

P value	Neulastim	TinaPeg	پیامدها
	Mean (sd)	Mean (sd)	
	Median [P ₂₅ -P ₇₅]	Median [P ₂₅ -P ₇₅]	
۰.۱۷	۳۸۷۱ (۱۷۶۵) ۳۵۰۰ [۵۰۳۷-۲۷۴۰]	۴۲۲۳ (۱۵۱۲) ۴۱۴۰ [۴۹۶۸-۳۱۰۰]	شمارش مطلق نوتروفیلها
۰.۴۲	۶۹۲۶ (۲۵۹۹) ۶۶۰۰ [۸۷۰۰-۵۱۰۰]	۷۰۶۳ (۱۷۷۶) ۶۸۰۰ [۸۶۰۰-۵۸۲۰]	شمارش گلبولهای سفید
*۰.۰۴	۱۲.۷ (۱.۳) ۱۲.۹ [۱۳.۶-۱۱.۸]	۱۲.۲ (۱.۱) ۱۲.۳ [۱۳.۰-۱۱.۶]	هموگلوبین
۰.۷۰	۲۷۷,۳۵۹ (۹۲,۶۲۷) [۳۱۲,۰۰۰-۲۲۲,۰۰۰] ۲۶۵,۰۰۰	۲۶۳,۰۳۹ (۸۲,۴۲۶) [۳۳۵,۰۰۰-۱۹۳,۰۰۰] ۲۵۶,۰۰۰	شمارش پلاکت

* بر اساس آزمون تی مستقل محاسبه شده است. بقیه p value ها بر اساس آزمون مان ویتنی (بخاطر عدم

برقراری توزیع نرمال در این متغیرها)، محاسبه گردیده اند.

جدول ۳) خلاصه یافته‌های ارزیابی برابری به‌مراه شاخصهای مربوطه و اندازه اثرهای قدرت رابطه به تفکیک

۶ مدل یا رویکرد مورد استفاده

مدل یا رویکرد	نوع شاخص ارزیابی برابری	مقدار اندازه برابری (95% CI)	P value	نوع شاخص اندازه قدرت رابطه	مقدار اندازه قدرت رابطه (95% CI)
مدل A	تفاضل میانگینها	۱۱۹.۳ (-۱۱۶۲.۳ ؛ ۱۴۰۰.۸)	۰.۸۵	ضریب بتای استاندارد شده	۰.۰۱۹ (-۰.۱۷۸ ؛ ۰.۲۱۵)
مدل B	تفاضل میانگینها	-۱۶۰.۰ (-۱۳۴۷.۷ ؛ ۱۰۲۸.۱)	۰.۷۹	ضریب بتای استاندارد شده	-۰.۰۲۵ (-۰.۲۰۷ ؛ ۰.۱۵۷)
مدل C	نسبت میانگینها	۱.۰۶۲ (۰.۸۵۵ ؛ ۱.۳۲۰)	۰.۵۸	ضریب بتای استاندارد شده	۰.۰۵۵ (-۰.۱۴۱ ؛ ۰.۲۵۱)
مدل D	نسبت میانگینها	۱.۰۰۸ (۰.۸۱۷ ؛ ۱.۲۴۴)	۰.۹۴	ضریب بتای استاندارد شده	۰.۰۰۷ (-۰.۱۸۲ ؛ ۰.۱۹۶)
مدل E	تفاضل میانگینها	۴۳۵.۰ (-۴۱۲.۴ ؛ ۱۲۸۲.۵)	۰.۳۱	ضریب بتای استاندارد شده	۰.۱۰۶ (-۰.۰۹۹ ؛ ۰.۳۱۰)
مدل F	تفاضل میانگینها	۳۰۴.۴ (-۵۳۰.۳ ؛ ۱۱۳۹.۲)	۰.۴۷	ضریب بتای استاندارد شده	۰.۰۷۴ (-۰.۱۲۷ ؛ ۰.۲۷۵)

جدول ۴) مقایسه سهم پیامد نوتروپنی خفیف به تفکیک دو گروه درمانی و چهار سیکل شیمی درمانی

به همراه شاخص خطر نسبی وقوع این پیامد

سیکلهای شیمی درمانی	TinaPeg n (%) (n=51)	Neulsastim n (%) (n=51)	Risk Ratio (95% CI)	P value
سیکل ۱	۱ (۲.۰)	۳ (۵.۹)	۰.۳۳ (۰.۰۴-۲.۷۸)	۰.۳۱
سیکل ۲	۲ (۴.۰)	۱ (۲.۰)	۲.۰ (۰.۲۰-۲۰.۵۵)	۰.۵۶
سیکل ۳	۳ (۵.۹)	۲ (۴.۰)	۱.۵۰ (۰.۲۶-۸.۵۶)	۰.۶۵
سیکل ۴	۱ (۲.۰)	۳ (۵.۹)	۰.۳۳ (۰.۰۴-۲.۷۸)	۰.۳۱
در هر سیکلی	۴ (۷.۸)	۸ (۱۵.۶)	۰.۵۰ (۰.۱۷-۱.۵۲)	۰.۲۲

* بر اساس آزمون تی مستقل محاسبه شده است. بقیه p value ها بر اساس آزمون مان ویتنی (بخاطر عدم

برقراری توزیع نرمال در این متغیرها)، محاسبه گردیده اند.

مشخصات دموگرافیک و دیگر خصوصیات پایه ای شرکت کنندگان در مطالعه:

پس از پایان این کارآزمایی، مجموعاً ۱۰۲ نفر وارد این مطالعه شده و کلیه مراحل پیش بینی شده را به پایان رساندند. خصوصیات یا ویژگیهای دموگرافیک و مهم این بیماران به تفکیک دو گروه درمانی در جدول ۱ خلاصه گردیده است. لازم به ذکر است که کلیه بیماران تحت مطالعه زنان مبتلا به سرطان پستان در مراحل یا Stage های یک تا چهار بودند. همانطور که در جدول ۱ مشاهده می گردد، متغیرهای سن، وزن و مراحل بیماری به تفکیک دو گروه تحت مطالعه با یکدیگر تفاوت آماری معنی داری نداشتند ($p \geq 0.24$). حدود دو سوم بیماران تحت مطالعه در مرکز تهران (بیمارستان شریعتی، رسول اکرم ص و فیروزگر) با تعداد ۶۴ نفر (۶۲.۸٪)، ۲۳ نفر (۲۲.۶٪) در مرکز گرگان (بیمارستان پنجم آذر) و مابقی ۱۵ نفر (۱۴.۶٪) در مرکز شیراز (بیمارستان نمازی)، تحت درمان و مطالعه قرار گرفته و توزیع بیماران مراکز مختلف، در بین دو گروه تحت درمان، تفاوت آماری معنی دار نشان نداد ($p=0.64$).

توزیع پیامد اولیه این کارآزمایی (شمارش مطلق نوتروفیل ها) و همچنین سایر پیامدها یا نشانگرهای خونی (شمارش گلبول های سفید خون، شمارش پلاکت ها و هموگلوبین)، بین دو گروه تحت درمان، در اولین سیکل شیمی درمانی انجام شده (روز سیزدهم سیکل اول) در جدول ۲ مشاهده می گردد. لازم به ذکر است که توزیع متغیرهای شمارش مطلق نوتروفیل ها، شمارش گلبول های سفید و شمارش پلاکتها در هر میلیمتر مکعب خون در دو گروه تحت درمان توزیع نرمال نداشتند و فقط متغیر هموگلوبین (بر حسب گرم در دسی

لیتر) در دو گروه دارای توزیع نرمال بود. به همین خاطر در جدول ۲، برای هر چهار متغیر یا پیامد مهم، هر دو شاخص مرکزی میانگین و میانه و همچنین هر دو شاخص پراکندگی انحراف معیار و دامنه بین چارکی (فاصله بین دو صدک ۲۵ و ۷۵ یا چارک‌های اول و سوم)، گزارش گردیده است تا وضعیت توزیع این متغیرها در دو گروه، مشخص‌تر گردد. همچنین برای ارزیابی مقایسه توزیع این متغیرها، در بین دو گروه، فقط برای متغیر هموگلوبین (با توجه به توزیع نرمال این متغیر در دو گروه)، از آزمون تی مستقل دو گروهی^۷ و برای سایر متغیرها (بخاطر عدم برقراری توزیع نرمال) از آزمون ناپارامتری یو مان ویتنی، استفاده گردید.

میانگین شمارش مطلق نوتروفیل‌ها در گروه درمانی تیناپگ، ۴۲۲۳ (در هر میلی‌متر مکعب) و در گروه درمانی نئولاستیم، ۳۸۷۱ (در هر میلی‌متر مکعب) بود. بنابراین میانگین شمارش مطلق نوتروفیل‌ها در گروه درمانی تیناپگ حدود ۳۵۰ عدد از نئولاستیم بیشتر است، هر چند این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0.17$).

در مقایسه توزیع سایر سلول‌ها یا نشانگرهای خونی بین دو گروه، فقط توزیع هموگلوبین در بین دو گروه معنی دار بود ($p=0.04$).

⁷Two Independent t test

ارزیابی برابری درمان‌های تحت مطالعه، بر حسب پیامد اولیه:

تغییرات میانگین پیامد اولیه این کارآزمایی (شمارش مطلق نوتروفیل‌ها) در مقاطع زمانی چهارگانه (روزهای سیزدهم سیکل‌های شیمی درمانی اول تا چهارم) در نمودار ۲ مشاهده می‌گردد. این نمودار سیر صعودی تدریجی در افزایش میانگین شمارش مطلق نوتروفیل‌ها در دو گروه درمانی را نشان داده و بطور تقریبی بعد از چهار سیکل شیمی درمانی، در دو گروه درمانی تیناپگ و نئولاستیم، بترتیب ۲۶ و ۳۴ درصد افزایش این سلولهای خونی، مشاهده می‌گردد. البته در سیکل چهارم (آخرین سنجش پیامد اولیه در این کارآزمایی)، میانگین نوتروفیل‌ها در دو گروه درمانی تیناپگ و نئولاستیم، بترتیب ۵۳۱۵ و ۵۱۹۵ عدد (در هر میلی‌متر مکعب خون) و تفاوت میانگین این سلول‌ها، حدود ۱۲۰ عدد برآورد گردید که این تفاوت نیز از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0.82$). ضمناً تفاضل میانگین شمارش نوتروفیل‌ها در دو گروه درمانی، در پایان سیکل چهارم، حدود یک سوم تفاضل میانگین شمارش نوتروفیل‌ها در دو گروه درمانی، در سیکل اول شیمی درمانی با دو داروی مورد مطالعه، بود.

اما با توجه به ماهیت چند مرکزی این کارآزمایی و هر چند که حجم نمونه بیماران تحت مطالعه در شهرهای مختلف (مراکز بیمارستانی سه شهر تهران، شیراز و گرگان)، یکسان نبوده، لیکن نظر به اهمیت ارزیابی الگوی پیامدهای مورد مطالعه، به تفکیک کلیه مراکز، نمودار تغییرات میانگین شمارش مطلق نوتروفیلی در چهار سیکل شیمی درمانی در سه شهر مورد نظر، در نمودارهای ۵-۳ مشاهده می‌گردد. خوشبختانه الگوی مشاهده شده در مرکز تهران (بیمارستان شریعتی، رسول اکرم ص و فیروزگر تهران) که

بالاترین سهم بیماران نیز در این مرکز بوده، مشابه الگوی مشاهده شده کل بیماران بود، اما این الگو در دو شهر شیراز و گرگان، کمی با الگوی تهران تفاوت داشت که با توجه به حجم نمونه اندک در این دو مرکز و به طبع آن افزایش خطای تصادفی، این الگوهای مشاهده شده، اجتناب ناپذیر می‌باشد.

تحلیل برابری با توجه به مارژین یا آستانه برابری تعریف شده بصورت «پیشین» یا Priori:

حال به نتیجه ارزیابی برابری دو نوع درمان بکار گرفته شده در این کارآزمایی، بر حسب مدل‌ها یا رویکردهای تبیین شده (مدلهای A تا F تشریح شده در بخش تحلیل آماری روش کار) می‌پردازیم:

همانگونه که در توضیحات مدل‌ها یا رویکردهای ششگانه فوق، بیان شد، در این مدل‌ها، دو نوع اندازه یا شاخص برای مقایسه نتیجه کارآزمایی از منظر برابری بر اساس توزیع پیامد اولیه (شمارش مطلق نوتروفیل-ها)، تعریف گردید: یکی شاخص تفاضل میانگین‌ها که با توجه به آستانه یا مارژین تعریف شده در پروپوزال این کارآزمایی، با عدد ۲۰۰ عدد مقایسه می‌گردد. اما اندازه دیگر، شاخص نسبت میانگین‌ها می‌باشد که در دو مدل از شش مدل تحلیل شده، خروجی آنها را تشکیل داده و متأسفانه برای این شاخص، همانند شاخص قبلی، آستانه یا مارژینی تعریف نشده است.

البته لازم به ذکر است، همانطور که نقطه صفر در شاخص‌های تفاضل میانگین‌ها، نشان‌دهنده عدم تفاوت در پیامد یا نتیجه حاصل از دو گروه (یا چند گروه) می‌باشد، در شاخص‌های نسبت میانگین‌ها، عدد ۱ همان نتیجه قبلی را نشان می‌دهد. لیکن نیاز داشتن به یک آستانه برای تصمیم‌گیری کارآزمایی‌ها، بخصوص در

کارآزمایی‌های Equivalence یا Non-inferiority یک ضرورت اجتناب ناپذیر است (به تصویر ۲ مراجعه فرمایید). به عبارت دیگر، همانطور که در شرایطی که شاخص تصمیم‌گیری، تفاضل میانگینها است، تعیین آستانه ۲۰۰ عدد نوتروفیل، نشاندهنده این واقعیت است که اگر دو سر محدوده اطمینان این شاخص تصمیم‌گیری، در داخل فاصله یا بازه ۲۰۰- تا ۲۰۰+ باشد، آنگاه فرضیه برابری برای دو مداخله تحت مطالعه، قابل پذیرش است (هر یک از سناریوهای c، d یا e) و در غیراینصورت، نمیتوان این برابری را پذیرفت.

نتیجه تحلیل‌های انجام شده براساس شاخص تفاضل میانگینها در نمودار ۶ مشاهده می‌گردد. همانطور که در توصیف مدل‌ها یا رویکردهای تحلیل شده اشاره گردید، از بین ۶ مدل موصوف، ۴ رویکرد دارای خروجی شاخص «تفاضل میانگینها» می‌باشند. در دو مدل A و B، شاخص تفاضل میانگین برآورد شده نقطه‌ای بترتیب برابر با ۱۱۹.۳ و ۱۶۰.۰ محاسبه گردید. هر چند این دو نقطه در محدوده آستانه یا مارژین برابری (یعنی از حداقل ۲۰۰- تا حداکثر ۲۰۰+) پیش‌بینی شده قرار دارد، اما اگر به محدوده‌های هر یک از این دو مدل، توجه شود، این محدوده‌ها بسیار وسیع بوده و در برگرنده یک بازه حداقل ۲۳۰۰ عددی (با واحد سنجش پیامد اولیه یعنی شمارش مطلق نوتروفیلی) می‌باشند که نزدیک به ۶ برابر محدوده یا آستانه برابری است. بدیهی است یکی از دلایل اصلی عریض بودن این محدوده اطمینان، بالا بوده شاخص پراکندگی (انحراف معیار یا واریانس) متغیر شمارش مطلق نوتروفیلی می‌باشد. بهر حال نتیجه‌گیری مبتنی بر این دو مدل تحلیلی را باید «نتایج غیرقطعی» دانست، هر چند که بخاطر قرار گرفتن برآوردهای نقطه‌ای شاخص تفاضل میانگین در هر دو رویکرد، نمیتوان «نتیجه برابر» را نیز رد نمود.

مدل‌های E و F، را میتوان مشابه مدل‌های متناظر A و B دانست، چرا که با توجه به راهکار حذف درصدی از داده‌های پرت و محاسبه مجدد شاخص مرکزی میانگین، یکی از راهکاری است که از دیرباز مورد توجه متخصصین آماری قرار داشته است. ضمناً از آنجا که حذف مقادیر حداقلی پیامد شمارش مطلق نوتروفیلی، میتواند به سوگرایی میانگین از نوع بیش برآورد (Over-estimation) شود، پس حذف یا هرس مقادیر داده‌ها، فقط به مقادیر بیشینه محدود گردید. مابقی مراحل محاسبه یا برآورد شاخص تصمیم‌گیری این دو مدل، یعنی همان «تفاضل میانگین‌ها»، مشابه دو مدل قبلی بوده و نتیجه نیز در نمودار ۶ مشاهده می‌شود. در این دو مدل، برآورد نقطه‌ای تفاضل میانگین‌ها، در محدوده برابری نبوده و در عوض در محدوده برتری درمان TinaPeg نسبت به درمان Neulastim قرار گرفته است. ضمن اینکه همانطور که انتظار می‌رفت، بخاطر کاهش نسبی شاخص پراکندگی (بعثت کاهش ۵ درصدی مقادیر پرت)، کل بازه اطمینان ۹۵ درصد اشخاص تفاضل میانگین در این دو مدل مورد بررسی، حدود ۳۰ درصد کاهش نسبت به دو مدل قبلی (مدل‌های A و B) نشان داد. اما از نظر نتیجه نهایی حاصل از این دو مدل، باید اذعان داشت که با محدود شدن بازه‌های اطمینان شاخص تصمیم‌گیری، نتیجه نهایی به تفسیر برتری یا Superiority درمان‌های یاد شده، منجر نشده و حتی با این نتایج می‌توان در صورت تکرار مطالعه با حجم‌های نمونه بالاتر، یا ترکیب ثانویه مطالعات اولیه متعدد با این هدف (یعنی مرور سیستماتیک و متا آنالیز)، می‌تواند نتیجه قابل اعتماد برابری را نیز بدنبال داشته باشد. اما این تحلیل نشان میدهد که نتیجه‌گیری یا تفسیر نهایی Inferiority

(یعنی اثربخشی TinaPeg نسبت به Neulastim ضعیفتر است) که منطقاً برای سیاست‌گزاران داروی کشور، می‌تواند مهم بشمار آید، بسیار بسیار بعید و غیرمحمتمل خواهد بود.

در کنار چهار رویکرد یا مدل تحلیل شده، دو مدل دیگر، تحت عناوین مدل‌های C و D، از شاخص تصمیم‌گیری دیگری بهره‌برداری نمود. به عبارت دیگر، در این دو رویکرد، بجای حل چالش خروج توزیع پیامد اصلی از توزیع نرمال، با کمک حذف داده‌های پرت سوی بیشینه این توزیع، از راهکار شناخته شده، مورد توافق و معتبر «تغییر متغیر» استفاده گردید. خوشبختانه منطق نظری و پشتیبانی کننده این راهکار، بسیار فزاینده بوده و علاوه بر آن، شرایط استفاده از تحلیل‌های تک متغیره و چند متغیره نیز در این شرایط، کاملاً قابل اجراء و منطقی می‌باشد. بعنوان مثال، استفاده از تحلیل پارامتریک رگرسیون خطی در این شرایط مجاز بوده و حتی خوشبختانه شاخص مربوطه، قابلیت مقایسه بین دو وضعیت تک متغیره و چند متغیره را دارا می‌باشد. تنها تفاوتی که باید در مقایسه بین این دو مدل یا رویکرد با مدل‌های قبلی، در نظر گرفت، نوع یا ماهیت شاخص تصمیم‌گیری است که از شاخص «تفاضل میانگین‌ها» به شاخص «نسبت میانگین‌ها»، تغییر می‌یابد. بدیهی است که مقدار خنثی یا Null این شاخص که برابر عدد ۱ است، در مقایسه با مقدار Null شاخص‌های «تفاضل میانگین» که مقدار عددی صفر می‌باشد، باید مورد توجه قرار گیرد. شاید بمنظور درک مقایسه‌ای این دو شاخص، تشبیه نمودن ویژگی‌های شاخص «تفاضل خطر» یا Risk Difference با شاخص «خطر نسبی» یا Relative Risk بسیار به این مقایسه، نزدیک و شبیه باشد. شاید تنها چالش یا محدودیت استفاده از این شاخص (نسبت میانگین‌ها) در این کارآزمایی، مشخص نبودن

آستانه برابری با رویکرد «پیشین» یا Priori می‌باشد، اما بهر حال با توجه به توضیحات تبیین شده در دو مدل C و D، آستانه مذکور، از ۰.۹ تا ۱.۱ پیش بینی گردید. همانطور که در نمودار ۷ مشاهده می‌گردد، برآورد نقطه‌ای شاخص‌های «نسبت میانگینها» در دو مدل C و D، در داخل محدوده یا مارژین برابری قرار گرفته است، لیکن کران‌های پایین و بالای بازه اطمینان ۹۵ درصد این شاخص‌ها که محصول دو مدل رگرسیون خطی می‌باشد (یکبار مدل تک متغیره و یکبار در مدل دو متغیره که برای لگاریتم متغیر تعداد مطلق نوتروفیلی در سیکل اول شیمی درمانی نیز تصحیح نموده است) فراتر از بازه آستانه یا مارژین برابری قرار گرفته است که از این نظر مشابه شرایط رخ داده در دو مدل قبلی است. البته برآورد نقطه‌ای شاخص نسبت میانگین‌ها در این دو مدل، در سوی بیش از عدد ۱ قرار دارد که این بدین مفهوم است که شاخص مرکزی تعداد مطلق نوتروفیل‌ها در گروه درمانی مصرف TinaPeg کمی بیش از شاخص مرکزی تعداد مطلق نوتروفیل‌های گروه Neulastim است.

همانطور که می‌دانیم در تمامی راهنماهای نگارشی مقالات بصورت عام، و همچنین راهنماهای نگارشی مقالات کارآزمایی‌های بالینی بصورت خاص (در راس آنها راهنمای نگارش مقالات CONSORT که آخرین ویرایش آن، CONSORT-2010 می‌باشد)، تاکید گردیده که حتماً به‌مراه گزارش رویکرد آزمون فرضیه^۸، که در واقع همان گزارش p value یا آماره مربوطه می‌باشد، «اندازه اثر»^۹ منطبق با آزمون آماری مورد استفاده نیز، گزارش گردد. بنابراین از آنجا که با توجه به مدل‌های ششگانه مورد استفاده در تحلیل آماری این

^۸Hypothesis Testing Approach

^۹Effect Size Measure(s)

کارآزمایی، از مدل رگرسیون خطی استفاده شده، پس لازم است تا شاخص اندازه اثر (یا قدرت رابطه) این مدل، یعنی شاخص «ضریب بتای تصحیح شده» هم گزارش شود. در نمودار ۸ یافته های حاصل از برآورد نقطه‌ای و فاصله‌ای (فاصله اطمینان ۹۵٪) این شاخص به تفکیک شش مدل فوق، در کنار یکدیگر گزارش گردیده است. خوشبختانه توزیع این شاخص قدرت رابطه در شش مدل تحلیلی، همخوانی نتایج با تحلیل‌های قبلی را نشان داده و تمام مدل‌های تحلیل شده نمایانگر عدم تفاوت اثر (یا برابری اثرات) این دو مداخله بوده، ضمن اینکه در اکثریت مدل‌ها، اگر بخواهیم براساس برآورد نقطه‌ای این شاخص‌ها نیز تصمیم بگیریم، حداکثر می‌توان ادعا نمود که در مداخله Tina_PEG نسبت به Neulastim، برتری نسبتاً ضعیف، محتمل است. چرا که برآورد نقطه‌ای این اندازه اثر، در شش مدل تحلیلی، از ضعیف‌ترین مقدار خود، یعنی ۰.۰۱ تا قویترین میزان، یعنی ۰.۱۱ در نوسان بود. از آنجا که پروفسور Jacob Cohen در کتاب ارزشمند خود در حیطه رگرسیون کاربردی، مقدار ضریب بتای استاندارد شده بین ۰.۰۵ تا ۰.۱۰ را مقادیر ناکافی برای تغییر تصمیم‌گیری (سیاست‌گذاری یا عملکرد) میداند [62]، فلذا می‌توان استنباط نمود که در قویترین مقدار برآورد شده از این اندازه اثر، در عمل تفاوتی بین دو مداخله درمانی وجود ندارد. لازم به ذکر است که کلیه شاخص‌های تحلیل شده در مدل‌ها یا رویکردهای ششگانه به تفکیک نوع شاخص مربوطه و همچنین سطح p value بدست آمده در جدول ۳ خلاصه گردیده است.

تحلیل داده‌ها بر اساس پیامدهای ثانویه:

در کلیه بیماران تحت مطالعه با درمان‌های مورد نظر، نوتروپنی متوسط و شدید مشاهده نشده و فقط نوتروپنی خفیف (تعداد مطلق نوتروفیل‌ها بین ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰) در برخی از بیماران در هر یک از چهار سیکل درمانی مشاهده گردید. جدول ۴ مقایسه سهم بیماران دارای این درجه از نوتروپنی، به همراه شاخص خطر نسبی این پیامد را نشان می‌دهد. در مجموع ۱۲ نفر از بیماران دو گروه درمانی، حداقل در یکی از چهار دوره سنجش پیامد شمارش مطلق نوتروفیل‌ها، در گروه نوتروپنی خفیف قرار گرفتند. از این افراد ۴ نفر در گروه درمانی TinaPeg و ۸ نفر در گروه درمانی Neulastim بودند. هر چند تحلیل این داده‌ها نشان داد که خطر وقوع این عارضه در بیمارانی که با TinaPeg درمان شدند، نسبت به بیمارانی که با Neulastim درمان شدند، ۵۰ درصد کمتر بود، لیکن این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود.

عارضه درد استخوانی، مجموعاً در ۸ نفر از کل بیماران دو گروه مشاهده گردید. ۵ نفر از این بیماران در گروه Neulastim و ۳ نفر در گروه TinaPeg بودند. این تفاوت از نظر آماری معنی‌داری نبود ($p=0.46$) و خطر وقوع این عارضه در بیمارانی که تحت درمان با TinaPeg بودند در مقایسه با بیمارانی که تحت درمان با Neulastim بودند، ۴۰ درصد کمتر بود (خطر نسبی: ۰.۶۰ و فاصله اطمینان ۰.۱۵-۲.۳۵). اما از نظر شدت درد استخوانی بین دو گروه نیز، درد استخوانی شدید، متوسط و خفیف در گروه درمانی Neulastim، به ترتیب در ۱ نفر، ۱ نفر و ۳ نفر مشاهده گردید. در گروه درمانی TinaPeg وقوع درد استخوانی شدید وجود نداشته و وقوع دردهای متوسط و خفیف نیز به ترتیب برابر با ۱ نفر و ۲ نفر گزارش شد.

سایر داده های تحلیل شده:

در نمودارهای ۹-۱۱ بترتیب تغییرات توزیع گلبول های سفید خون، هموگلوبین و شمارش پلاکت های بیماران در چهار سیکل شیمی درمانی، به تفکیک دو گروه تحت درمان، نمایش داده شده است.

میانگین گلبول های سفید خونی، در اولین سیکل شیمی درمانی در دو گروه TinaPeg و Neulastim بترتیب ۷۰۶۳ و ۶۹۲۶ بود که از نظر آماری تفاوتی بین آنها وجود نداشت ($p>0.05$)، البته این مقادیر پس از سیکل چهارم شیمی درمانی و در پایان این کارآزمایی نیز با افزایش تقریبی ۱۰ درصد، در همان دو گروه بترتیب به ۷۷۹۱ و ۷۶۳۶ رسید که تفاوت این مقادیر در این مقطع زمانی نیز از نظر آماری معنی دار نبود ($p>0.05$).

میانگین هموگلوبین گروه درمانی TinaPeg از گروه درمانی Neulastim در سیکل اول شیمی درمانی حدود ۰.۵ گرم در دسی لیتر پایینتر بوده (۱۲.۲ در مقابل ۱۲.۷) و این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود (جدول ۲). نمودار ۱۰ سیر نزولی تغییرات میانگین هموگلوبین در دو گروه تحت درمان را نشان داده، تا سیکل چهارم یا پایان مطالعه که میانگین هموگلوبین در دو گروه فوق، بترتیب به 11.5 ± 1.2 و 11.8 ± 1.5 کاهش داشت (حدود ۶-۷ درصد کاهش)، اما تفاوت سطح هموگلوبین در پایان مطالعه یا سیکل چهارم شیمی درمانی، معنی دار نبود ($p=0.23$).

هر چند میانگین شمارش پلاکتها در سیکل اول شیمی درمانی، در گروه TinaPeg کمتر از گروه درمانی Neulastim بود (حدود ۲۶۳،۰۰۰ در مقابل ۲۷۷،۰۰۰)، لیکن بین دو گروه درمانی تفاوت آماری معنی

داری مشاهده نگردید (جدول ۲). در طول سیکل‌های شیمی درمانی بعدی، برتری نسبی شمارش پلاکتی در گروه Neulastim مشابه الگوی اولیه بود و در نهایت در سیکل چهارم یا پایان مطالعه، بترتیب در این دو گروه حدود ۲۶۱،۰۰۰ و ۳۰۵،۰۰۰ بوده که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p=0.05$).

همچنین در نمودار ۱۲ نیز تغییرات توزیع شمارش مطلق نوتروفیل‌ها (بعنوان پیامد اولیه) در چهار سیکل شیمی درمانی بعد از خروج ۵٪ مقادیر بیشینه و برآورد میانگین‌های هرس شده یکطرفه، مشاهده می‌گردد.

اندازه گیری میزان پایبندی به درمان توسط آزمودنی‌ها:

در این کارآزمایی برای ارزیابی میزان پایبندی به درمان^{۱۰} در بیماران، از شاخص به پایان رسانیدن درمان مطابق با چهار سیکل شیمی درمانی (همراه با تزریق داروهای در نظر گرفته شده)، استفاده شد. به عبارت دیگر، چنانچه یک بیمار مطابق با برنامه پیش بینی شده که در بخش روش کار این پروژه کارآزمایی، تعریف گردیده، در موعد مقرر برای دریافت داروی مورد نظر خود مراجعه نموده و همچنین برای سنجش نشانگرها یا سلولهای خونی خود، آزمایش‌ها پاراکلینیک مربوطه را نیز در هر سیکل چهارگانه به انجام رسانند، «پایبند به درمان» شناخته شده و برعکس اگر حداقل در یک سیکل شیمی درمانی، در موعد مقرر مراجعه ننموده و یا به هر دلیلی تزریق داروی مورد نظر در وی صورت نگیرد، «غیر پایبند^{۱۱}» به درمان، تعریف می‌گردد. خوشبختانه براساس یافته‌های این مطالعه، کلیه بیماران تحت مطالعه در دو گروه درمانی و در کلیه مراکز بیمارستانی تحت مطالعه، دارای صد در صد پایبندی به درمان بودند.

¹⁰Adherence

¹¹Non-adherent

بحث و نتیجه گیری نهایی:

براساس ماهیت فرضیه این کارآزمایی که از نوع برابری است و با توجه به توزیع پیامد اولیه در این کارآزمایی، تلاش گردید که از منظرها و رویکردهای متفاوت (شش مدل یا رویکرد A تا F) به تحلیل برابری در این کارآزمایی بپردازیم. خلاصه این تحلیل‌ها را میتوان به دو بخش طبقه بندی نمود. در بخش اول که تمام تحلیل‌ها بر اساس داده‌های جمع آوری شده یا داده‌های واقعی، قضاوت شد، یعنی مدل‌های A، B، C و D، از دو شاخص تصمیم‌گیری «تفاضل میانگین‌ها» و «نسبت میانگین‌ها» برای این تحلیل استفاده گردید. نتیجه کاربردی این چهار رویکرد در این دو ویژگی مشترک بودند (نمودارهای ۶ و ۷):

۱- برآورد نقطه‌ای شاخص‌های تصمیم‌گیری (هر دو شاخص) در منطقه یا آستانه برابری تعریف شده قرار گرفت.

۲- کران‌های پایین و بالای این دو شاخص در هر چهار مدل یا رویکرد در دو سوی آستانه یا مارژین واقع گردید ($+\Delta$, $-\Delta$). هر چند عریض بودن این بازه در شاخص تفاضل میانگین‌ها از شاخص نسبت میانگین‌ها بیشتر است که این ویژگی را میتوان به دامنه گسترده تر شاخص تفاضل میانگین‌ها، بخاطر گستردگی متغیر شمارش مطلق نوتروفیلی دانست، در مقابل شاخص نسبت میانگین‌ها، بیشتر شبیه شاخص‌های نسبی (مشابه Relative risk) است که دامنه پراکندگی آن، محدودتر است.

چنانچه این دو خصوصیت را در کنار یکدیگر قرار دهیم، با توجه به تحلیل‌های کارآزمایی‌های برابری بر اساس آستانه‌های تصمیم‌گیری، می‌توان اظهار داشت که شاید تنها چالش فراروی اثبات برابری در این کارآزمایی، چالش توان پایین این تحلیل آماری باشد.

دو مدل E و F را میتوان مدل‌های مبتنی بر تحلیل حساسیت تفسیر نمود. چرا که اگر تاثیر کشیدگی یا چولگی پیامد اولیه که منجر به خروج از توزیع نرمال و همچنین افزایش قابل توجه واریانس یا انحراف معیار این متغیر گردیده را از منظر تاثیر سوگرایی بر اندازه اصلی تصمیم‌گیری در این مطالعه تفسیر کنیم، آنگاه هر رویکرد مبتنی بر منطق علمی که قادر باشد، یافته اصلی کارآزمایی را در دو وضعیت وجود عامل سببی آن سوگرایی و وضعیت بدون وجود آن سوگرایی یا حداقل کاهش اثر سوگرایی مزبور، گزارش نموده و آنها را با یکدیگر مقایسه کند، یک رویکرد مبتنی بر «تحلیل حساسیت» است و توصیه بسیاری از متخصصین متدولوژی کارآزمایی‌ها این است که در زمان نگارش گزارش نهایی کارآزمایی‌ها یا مقالات آنها، لازم است که رویکرد تحلیل حساسیت نیز در قالب یک «تحلیل متعاقبی»^{۱۲} یا «تحلیل ثانویه» ارائه گردد.

اخیراً در یک مقاله مروری^{۱۳}، ۹ سوال کلیدی مرتبط با یافته‌های یک کارآزمایی بالینی که لازم است محققین (نویسندگان) نتیجه اصلی بدست آمده از کارآزمایی را با این ۹ سوال مورد ارزیابی و نقد قرار داده و اگر حداقل یکی از این موارد نه گانه امکان تاثیرگذاری بر روی نتایج را داشته باشد، باید به آن سوال / سوالات از طریق رویکرد مقایسه‌ای پاسخ داد. چنانچه این رویکرد مقایسه‌ای نشان دهد که وجود و عدم

¹²Post-hoc Analysis / Secondary Analysis

¹³Thabane, Lehana, et al. "A tutorial on sensitivity analyses in clinical trials: the what, why, when and how." *BMC medical research methodology* 13.1 (2013): 92.

وجود عامل تاثیرگذار بر سوگرایی، تاثیر قابل توجهی بر روی یافته‌ها نداشته، آنگاه میتوان حتی نتایج کارآزمایی را «پایدار»^{۱۴} اطلاق نمود. یکی از این سوالات نه گانه، پرسش در مورد تاثیر داده‌های پرت یا توزیع غیرنرمال پیامد، بر روی نتایج اصلی می‌باشد. فلذا میتوان با این دیدگاه، مدل‌های تحلیلی E و F را دو دیدگاه مبتنی بر «تحلیل حساسیت» در این کارآزمایی تلقی نمود.

حال چنانچه این دو مدل اخیر را بر اساس رویکرد یاد شده تفسیر و نتیجه‌گیری کنیم، دو تفسیر نسبتاً مجزا می‌توانیم از آن استخراج نماییم که خلاصه آن بدین ترتیب است:

الف) توزیع شاخص تفاضل میانگین‌ها، با فرض برطرف نمودن تمام یا بخشی از عامل سببی ایجاد کننده چولگی یا غیرنرمال شدن داده‌ها، به سمت نتیجه «برتری» درمان TinaPeg نسبت به درمان Neulastim در حال پیشروی است.

ب) با توجه به عریض بودن محدوده اطمینان ۹۵٪ شاخص تفاضل میانگین‌ها، هنوز هم نمی‌توانیم نتیجه برابری را غیرمحتمل بدانیم.

البته لازم به ذکر است که عریض بودن محدوده اطمینان ۹۵ درصد شاخص تفاضل میانگین‌ها، هر چند نسبت به دو سناریوی A و B، کمتر شده است، لیکن هنوز هم بسیار عریض‌تر از وضعیتی است که بتوان نتیجه را قطعی یا Conclusive تفسیر نمود. حال می‌توان نتیجه گرفت که اگر قرار باشد نتیجه اصلی بدست آمده از مدل‌های قبلی، بتواند تحت تاثیر عامل توزیع غیرنرمال پیامد اولیه، غیر از نتیجه برابری، نتیجه

¹⁴Robust

دیگری داشته باشد، این نتیجه با قطعیت بالایی، برتری درمان Neulastim نسبت به درمان TinaPeg نخواهد بود. لیکن مجموعه نتایج بدست آمده از مسیر تحلیل حساسیت نیز به محاسبه توان آماری، تاکید دارد.

برای محاسبه توان آزمون‌های آماری انجام شده در مدل‌ها یا رویکردهای انجام شده، از دستور ssi نرم افزار Stata ویرایش ۱۳ استفاده گردید. این دستور برای محاسبه حجم نمونه و یا توان در کارآزمایی‌های دو گروهی موازی با فرضیات برتری، برابری و $Non-inferiority$ طراحی و تدوین شده است. مجموعاً بر حسب خطای نوع اول ۵٪، آستانه یا مارژین ۲۰۰ نوتروفیل و انحراف معیار شمارش مطلق نوتروفیل‌ها در دو وضعیت، یکی با فرض غیرنرمال بودن پیامد (سناریوهای A و B) و یکی با فرض حذف ۵ درصد از داده‌های پرت (سناریوهای E و F)، برای مجموعاً ۲ وضعیت مختلف، محاسبه توان آماری صورت گرفت.

همانطور که پیش بینی شده بود، توان آماری برای وضعیت منطبق با سناریوهای A و B (شرایطی که دقیقاً وضعیت داده‌های گزارش شده در این کارآزمایی است)، حدود ۴٪ و برای وضعیت منطبق با سناریوهای E و F (حذف ۵٪ داده‌های پرت بیشینه مقادیر نوتروفیل‌ها)، حدود ۷ درصد می‌باشد. محاسبه توان آماری آزمون-های آماری انجام شده، نشان می‌دهد که اگر این داده‌ها را مبنای تصمیم‌گیری برای طراحی یک مطالعه کارآزمایی با فرضیه برابری نماییم، حجم نمونه مورد نیاز بسیار بسیار بالاتر از مطالعه حاضر و حتی شرایطی است که بتوان به آن دست یافت (با دستور ssi ، این حجم نمونه حدود ۱۹۰۰ نفر در هر گروه یا مجموعاً ۳۸۰۰ نفر می‌باشد).

در این کارآزمایی، هیچیک از سه سناریو یا وضعیت پیش بینی شده در پروتکل مطالعه در باره انحراف از

پروتکل رخ نداده و همچنین هیچگونه ریزش یا از دست رفتن آزمودنی‌ها (بیماران تحت درمان در گروه‌های

درمانی) مشاهده نشد. بنابراین در عمل دو استراتژی یا راهکار تحلیل آماری (ITT) Intention to Treat و

(PP) Per-Protocol، تفاوتی نداشته و به یک نتیجه دقیقاً واحدی منتهی گردیده است. این موضوع را می-

توان یکی از نکات مثبت و مزیت برای این کارآزمایی محسوب نمود. این یافته را میتوان در درجه اول به

تجربه غنی تر موسسه (شرکت آریا تیناژن) نسبت به مطالعات قبلی این شرکت و بهره‌برداری از درس‌های

آموخته قبلی و همچنین محصول بکارگیری راهکارهای علمی توسط مدیران و کارکنان این مجموعه دانست.

از طرف دیگر این شرکت تلاش خود را در استفاده از متخصصین خبره و کارآمد در چند مرکز بیمارستانی

تحت مطالعه معطوف نمود که نتیجه این مولفه زیرساختی، به همکاری قوی‌تر کارکنان بخشهای بیمارستانی

و حتی همکاری مطلوب‌تر بیماران و همراهان آنها، منجر گردید.

از محدودیت‌های این کارآزمایی می‌توان به دو محدودیت اصلی اشاره نمود: اولین محدودیت مهم،

توان بسیار پایین این کارآزمایی است که با توجه به تحلیل‌های ثانویه به سنجش توان و عوامل محتمل ایجاد

کننده آن و همچنین تحلیل حساسیت‌های انجام شده و یافته‌های آن، در عمل می‌توان برابری این دو درمان

مورد مطالعه را قابل قبول دانست. البته در ترسیم راهکار / راهکارهای آلترناتیو منجر به توان مطلوب یا

ایده‌آل (یعنی طراحی و اجرای کارآزمایی با حجم نمونه بسیار بسیار بزرگتر از وضعیت فعلی) متوجه تفاوت-

های عملی و بودجه‌ای بسیار زیادی می‌شویم که شاید حرکت به سمت این راهکارهای جایگزین را در عمل با

مشکلات عدیده مواجه سازد. در این شرایط، می‌توان به یافته‌های سامانه ADR و توجه جدی به ثبت عارضه

/ عوارض تعریف شده در دستورالعمل اختصاصی متعاقب فاز ورود به بازار دارویی کشور (در سطح گسترده و

در تمام استانها و مناطق جغرافیایی)، اعتماد نمود. ضمناً جلب همکاری موثر و گسترده‌تر متخصصین

انکولوژی (و شاید رادیوتراپی) نیز شاید به حساس بودن این گروه بسیار مهم در زمینه عوارض احتمالی (البته

در مقایسه با آلترناتیوهای خارجی این فراورده)، کمک قابل توجهی خواهد نمود.

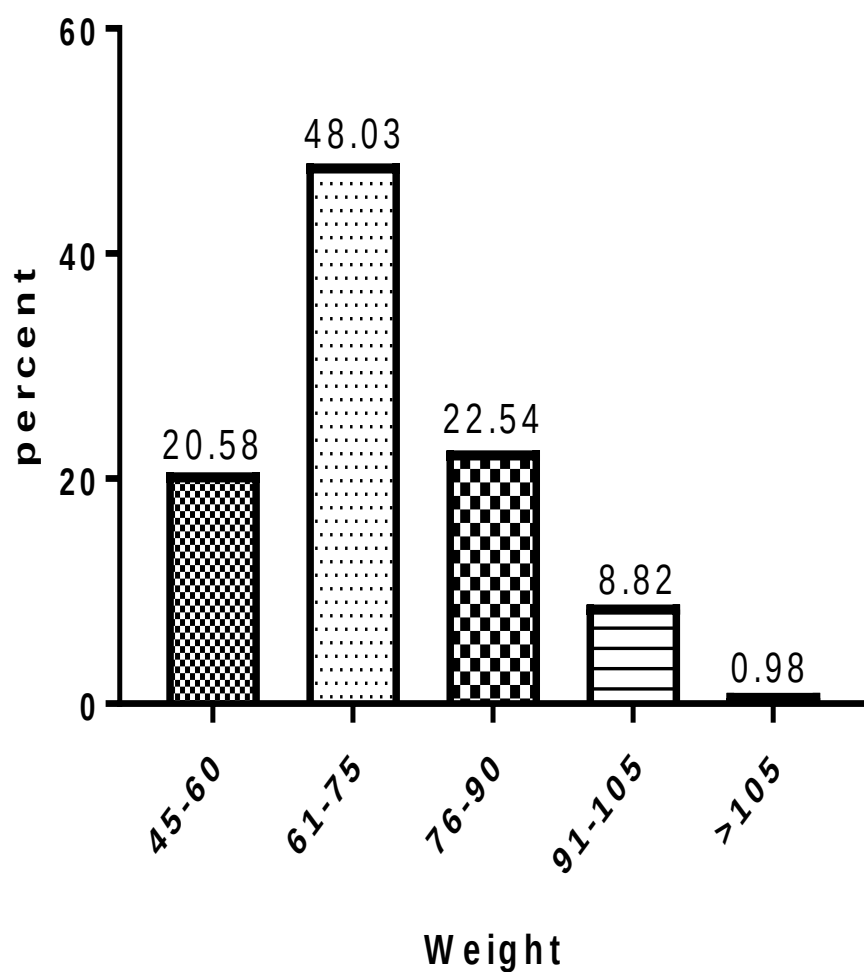
مشخصات دموگرافیک و دیگر خصوصیات پایه ای شرکت کنندگان در مطالعه:

	Neulastim	TinaPeg
تعداد کل بیماران	۵۱	۵۱
تعداد بیماران مرکز تهران	۳۲	۳۲
تعداد بیماران مرکز شیراز	۸	۷
تعداد بیماران مرکز گرگان	۱۱	۱۲
Stage		
I	۲	۱
II	۲۷	۲۴
III	۲۰	۲۵
IV	۲	۱
سن		
۲۰-۳۰	۳	۳
۳۱-۴۰	۸	۱۳
۴۱-۵۰	۱۸	۲۰
۵۱-۶۰	۱۴	۹
۶۱-۷۰	۸	۶
وزن (کیلوگرم)		
۴۵-۶۰	۱۰	۱۱
۶۱-۷۵	۲۳	۲۶
۷۶-۹۰	۱۴	۸
۹۱-۱۰۵	۴	۵
<۱۰۵	۰	۱

بخش جداول, نمودارها و تصاویر:

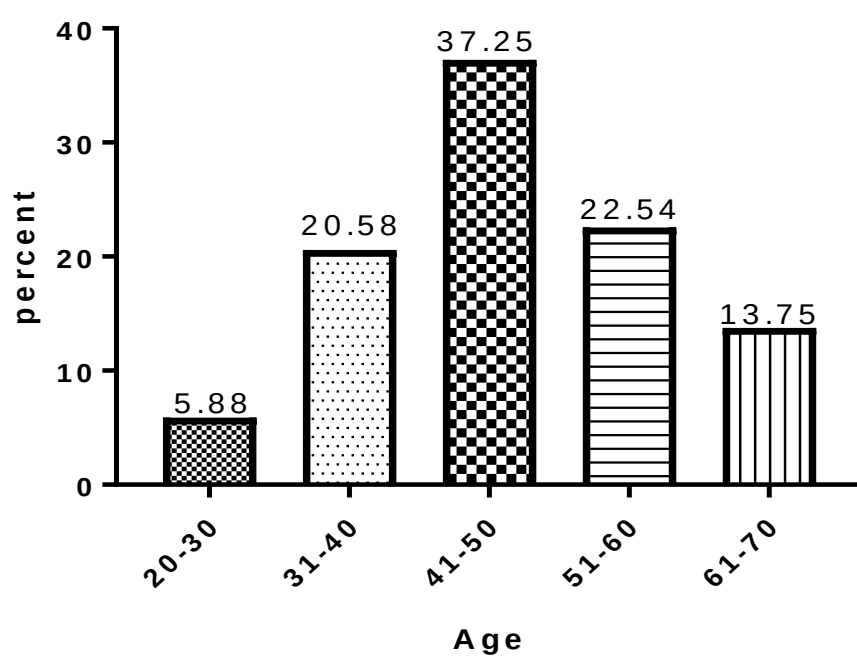
نمایش گرافیکی اطلاعات فردی:

نمودار و جدول توزیع وزن بیماران در مطالعه



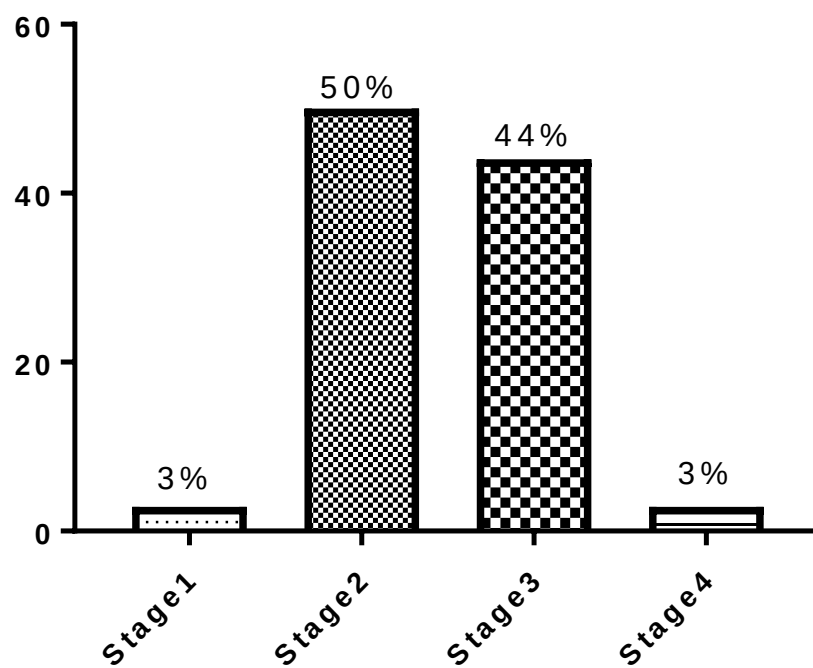
محدوده وزنی	۶۰-۴۵	۷۵-۶۱	۹۰-۷۶	۱۰۵-۹۱	۱۰۵<
تعداد بیماران	۲۱	۴۹	۲۲	۹	۱
درصد	۲۰/۵۸	۴۸/۰۳	۲۲/۵۴	۸/۸۲	۰/۹۸

نمودار و جدول توزیع سن بیماران در مطالعه



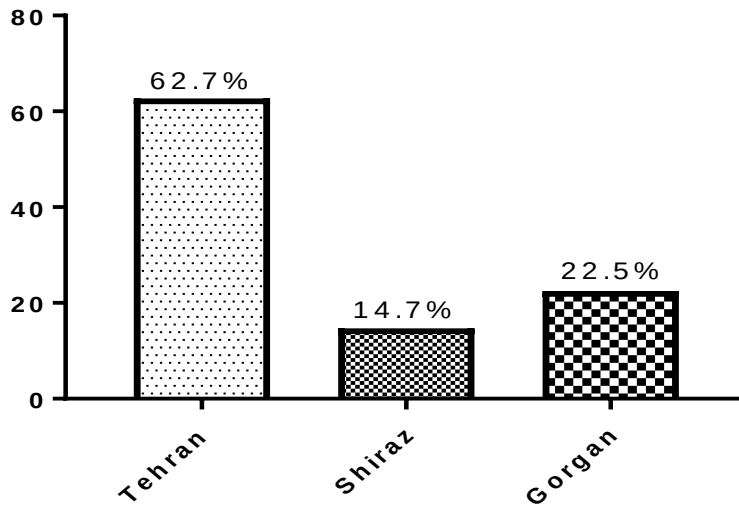
محدوده سنی	۳۰-۲۰	۴۰-۳۱	۵۰-۴۱	۶۰-۵۱	۷۰-۶۱
تعداد بیماران	۶	۲۱	۳۸	۲۳	۱۴
درصد	۵/۸۸	۲۰/۵۸	۳۷/۲۵	۲۲/۵۴	۱۳/۷۵

نمودار و جدول توزیع Stage بیماران شرکت کننده در مطالعه



شدت بیماری	Stage1	Stage2	Stage3	Stage4
تعداد بیماران	۳	۵۱	۴۵	۳
درصد	۲.۹	۵۰	۴۴	۲/۹

نمودار و جدول توزیع بیماران در مراکز مختلف مطالعه



نام شهر	تهران	شیراز	گرگان
تعداد بیمار	۶۴	۱۵	۲۳
درصد بیمار	۶۲/۷	۱۴/۷	۲۲/۵

جدول مقایسه عوارض نامطلوب داروهای مورد مطالعه در بیماران موجود در مداخله

Adverse events	Myalgia	Bone pain			Diarrhea	Vomiting	Nausea	Fever	Bleeding	Neutropenia*		
Drugs												
		G1	G2	G3						L	M	S
TinaPeg	0	2	1	0	0	0	0	0	0	4	0	0
Neulastim	0	3	1	1	0	0	0	0	0	8	0	0

* سطح بندی شدت عارضه نوتروپنی در بیماران . L: ANC 1000-1500، M: ANC 500-1000 و S: ANC <200

نتیجه تحلیل برابری، براساس شاخص تفاضل میانگین‌ها و فاصله اطمینان ۹۵ درصد آن برای پیامد اولیه شمارش مطلق نوتروفیل‌ها در مقاطع زمانی سیکل‌های اول، دوم، سوم و چهارم:

P value	Mean Difference (95% CI)	Neulastim n (%) (n=51)	TinaPeg n (%) (n=51)	سیکل‌های شیمی درمانی
0.11	336.4	3886.6 (1806.4)	4223.03 (1512.0)	سیکل ۱
0.99	8.8 (-1124.4, 1142.0)	4852.6 (2274.7)	4861.4 (3386.0)	سیکل ۲
0.47	402.1 (-700.1, 1504.2)	4777.4 (2149.8)	5179.5 (3334.4)	سیکل ۳
0.85	119.3 (-1162.3, 1400.8)	5195.3 (3437.7)	5314.6 (3076.2)	سیکل ۴

مقادیر عددی در ستونهای مربوط به گروههای درمانی، بصورت (sd) mean می‌باشد.

مقدار عددی شاخص Mean Difference و علامت مثبت یا منفی این شاخص از فرمول $\text{Mean}_{\text{TinaPeg}} - \text{Mean}_{\text{Neulastim}}$ بدست آمده است.

نتیجه تحلیل برابری، براساس شاخص تفاضل میانگین‌ها و فاصله اطمینان ۹۵ درصد آن برای پیامد اولیه شمارش گلبول‌های سفید در مقاطع زمانی سیکل‌های اول، دوم، سوم و چهارم:

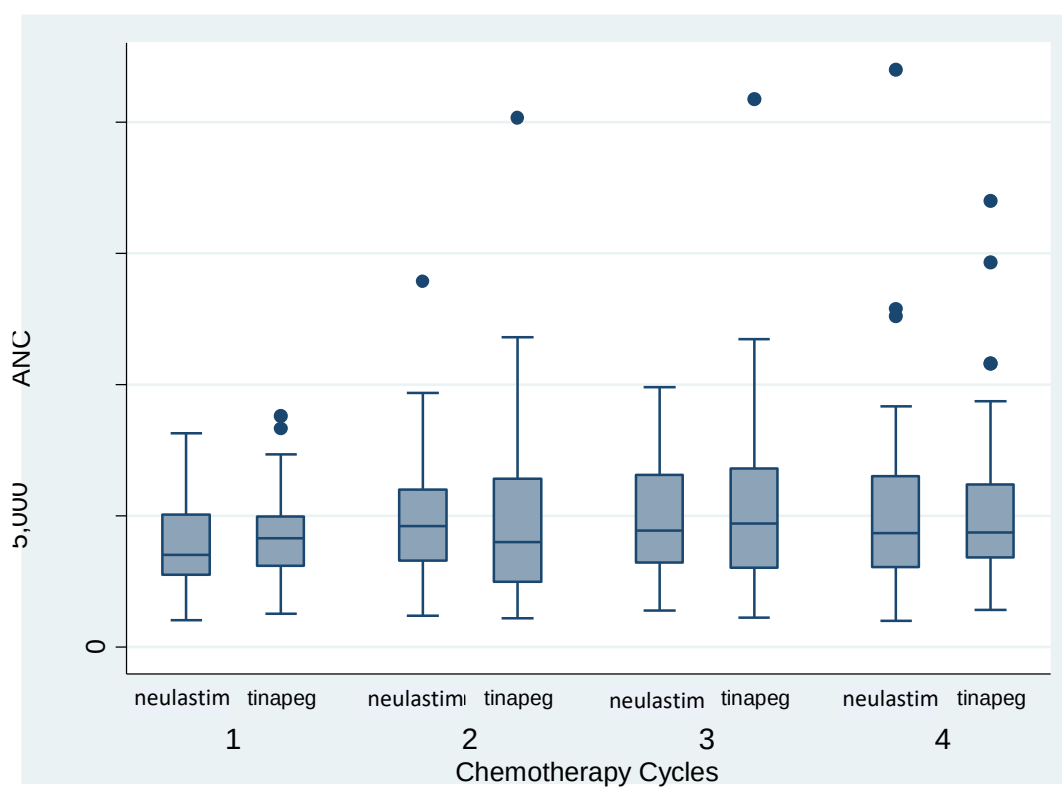
P value	Mean Difference (95% CI)	Neulastim n (%) (n=51)	TinaPeg n (%) (n=51)	سیکل‌های شیمی درمانی
0.047	-412.4	7475.3 (4985.0)	7062.9 (1776.1)	سیکل ۱
0.71	-700.2	8384.9 (3170.8)	7684.7 (3973.3)	سیکل ۲
0.25	432	7358.7 (2652.1)	7790.7 (3863.9)	سیکل ۳
0.53	154.6	7636.3 (3733.4)	7790.9 (3878.17)	سیکل ۴

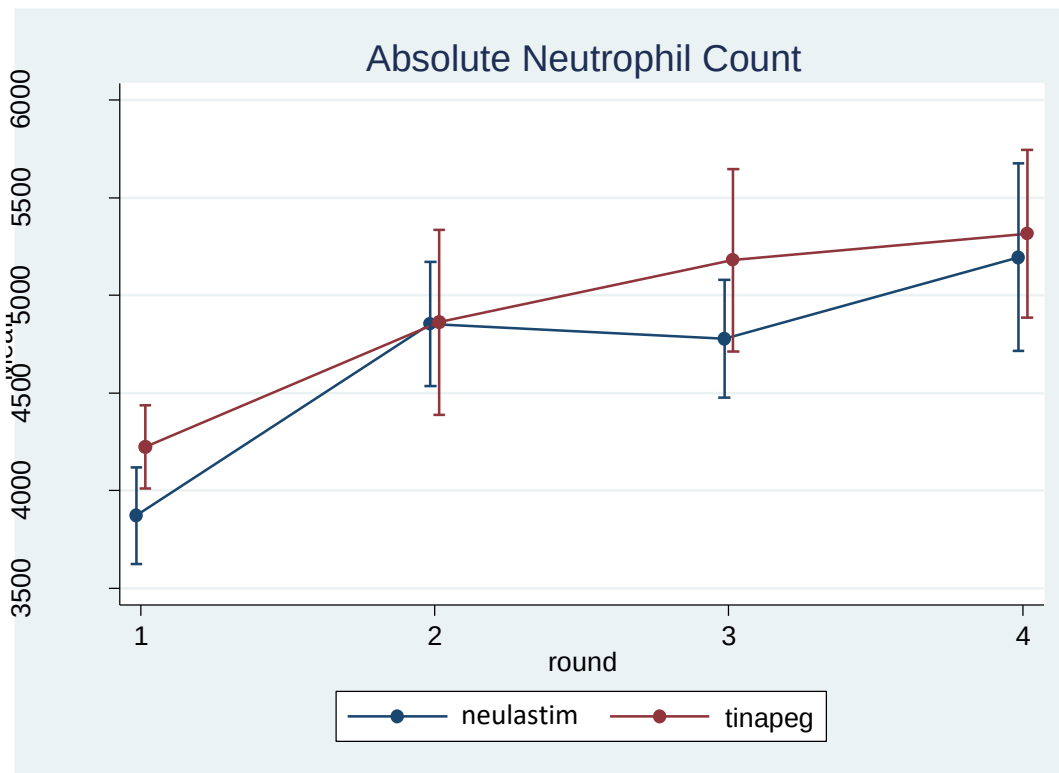
مقادیر عددی در ستونهای مربوط به گروههای درمانی، بصورت (sd) mean می‌باشد.

مقدار عددی شاخص Mean Difference و علامت مثبت یا منفی این شاخص از فرمول $\text{Mean}_{\text{TinaPeg}} - \text{Mean}_{\text{Neulastim}}$ بدست آمده است.

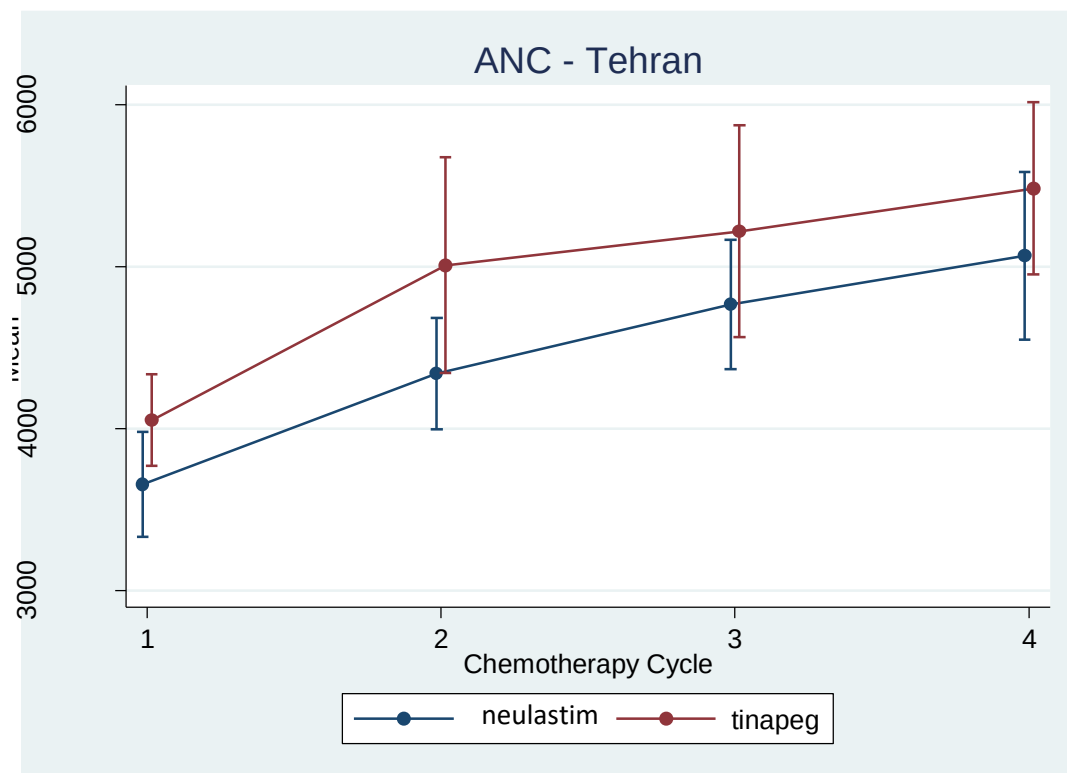
نمودارها:

در چهار سیکل شیمی درمانی به تفکیک دو گروه درمانی در کل بیماران ANC نمودار (۱) نمودار جعبه‌ای
تحت مطالعه





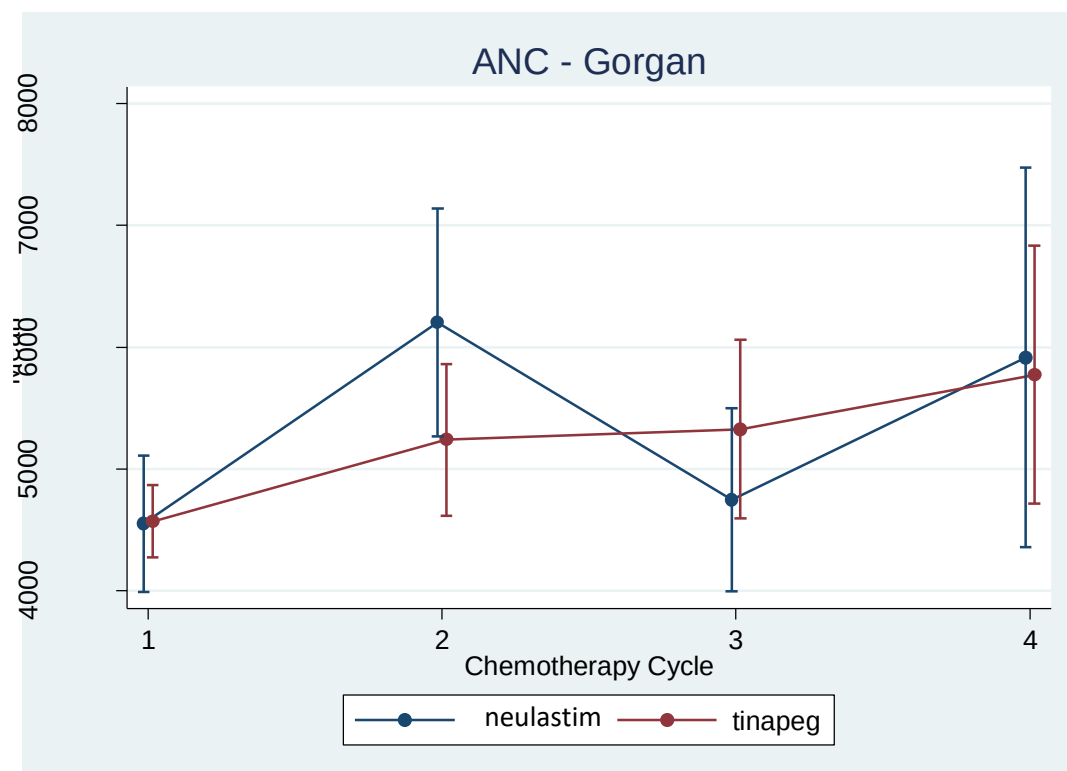
نمودار ۲) نمودار توزیع میانگین تغییرات شمارش مطلق نوتروفیل‌ها در چهار دوره درمانی به تفکیک دو گروه درمانی (تغییرات معادل یک خطا معیار بالاتر و پایین‌تر از مقدار میانگین در هر مقطع زمانی می‌باشد)



نمودار ۳) نمودار توزیع میانگین تغییرات شمارش مطلق نوتروفیل‌ها در چهار دوره درمانی به تفکیک دو

گروه درمانی (تغییرات معادل یک خطا معیار بالاتر و پایین‌تر از مقدار میانگین در هر مقطع زمانی می‌باشد)

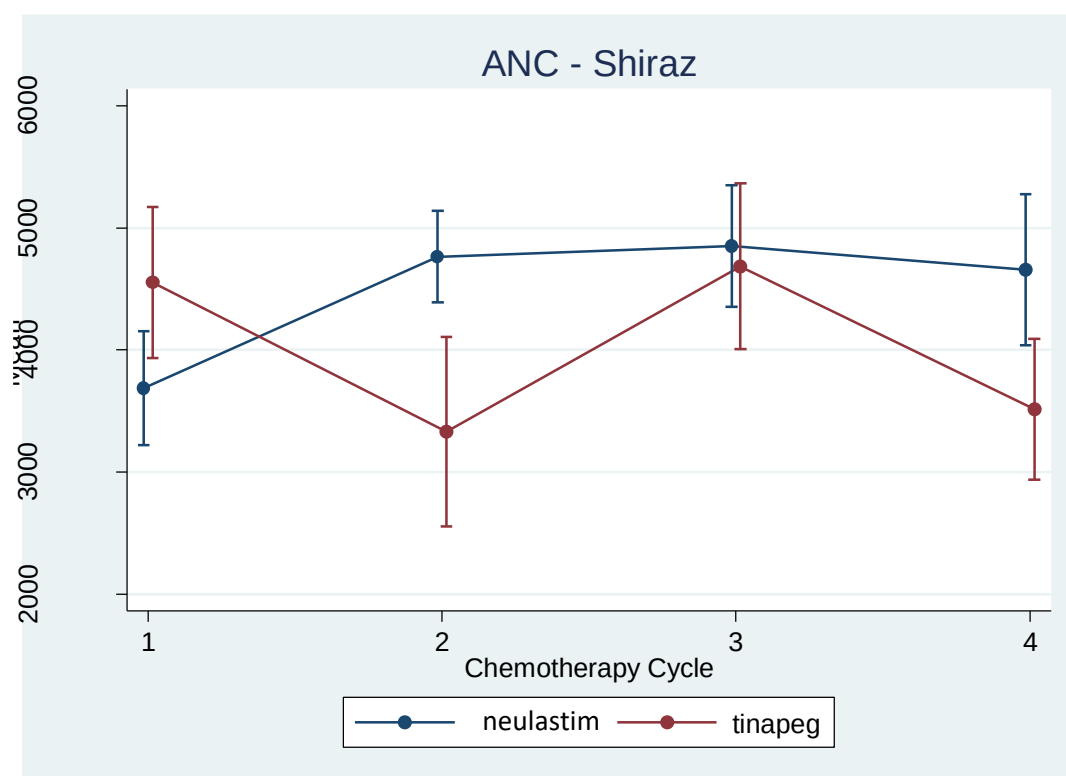
در بیماران مرکز تهران (بیمارستان شریعتی، رسول اکرم ص و فیروزگر)



نمودار (۴) نمودار توزیع میانگین تغییرات شمارش مطلق نوتروفیل‌ها در چهار دوره درمانی به تفکیک دو گروه

درمانی (تغییرات معادل یک خطا معیار بالاتر و پایین‌تر از مقدار میانگین در هر مقطع زمانی می‌باشد) در

بیماران مرکز گرگان (بیمارستان ۵ آذر)

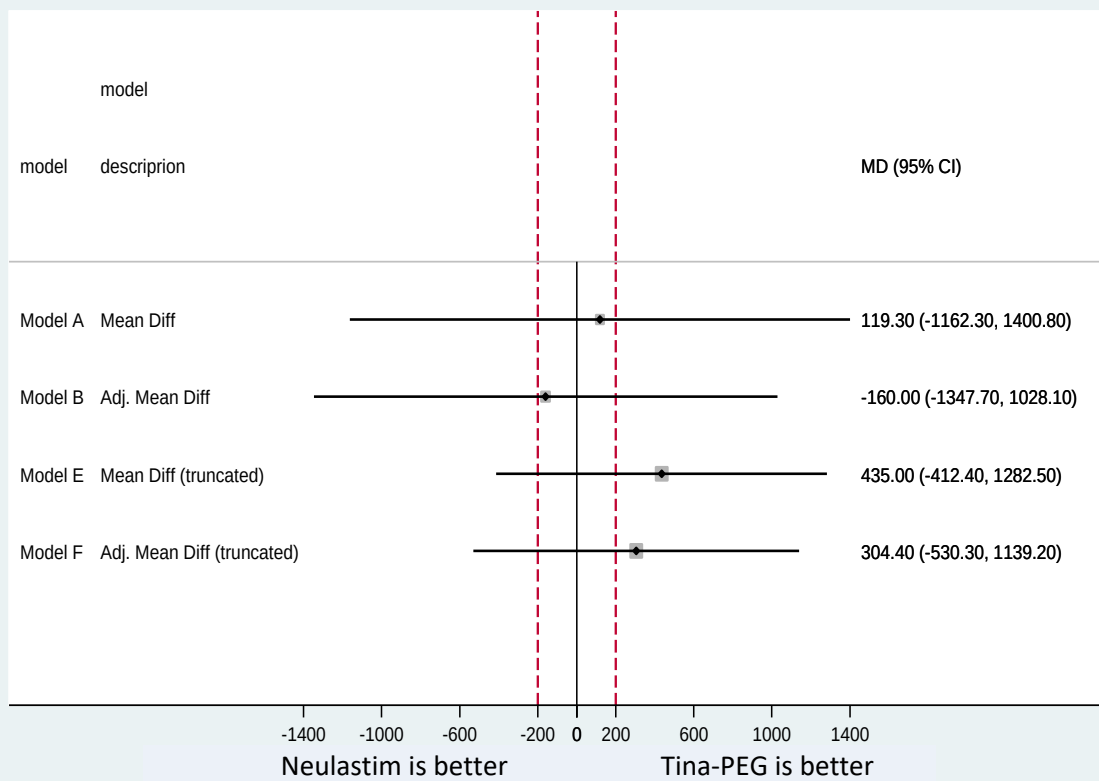


نمودار ۵) نمودار توزیع میانگین تغییرات شمارش مطلق نوتروفیلها در چهار دوره درمانی به تفکیک دو گروه

درمانی (تغییرات معادل یک خطا معیار بالاتر و پایین تر از مقدار میانگین در هر مقطع زمانی می باشد) در

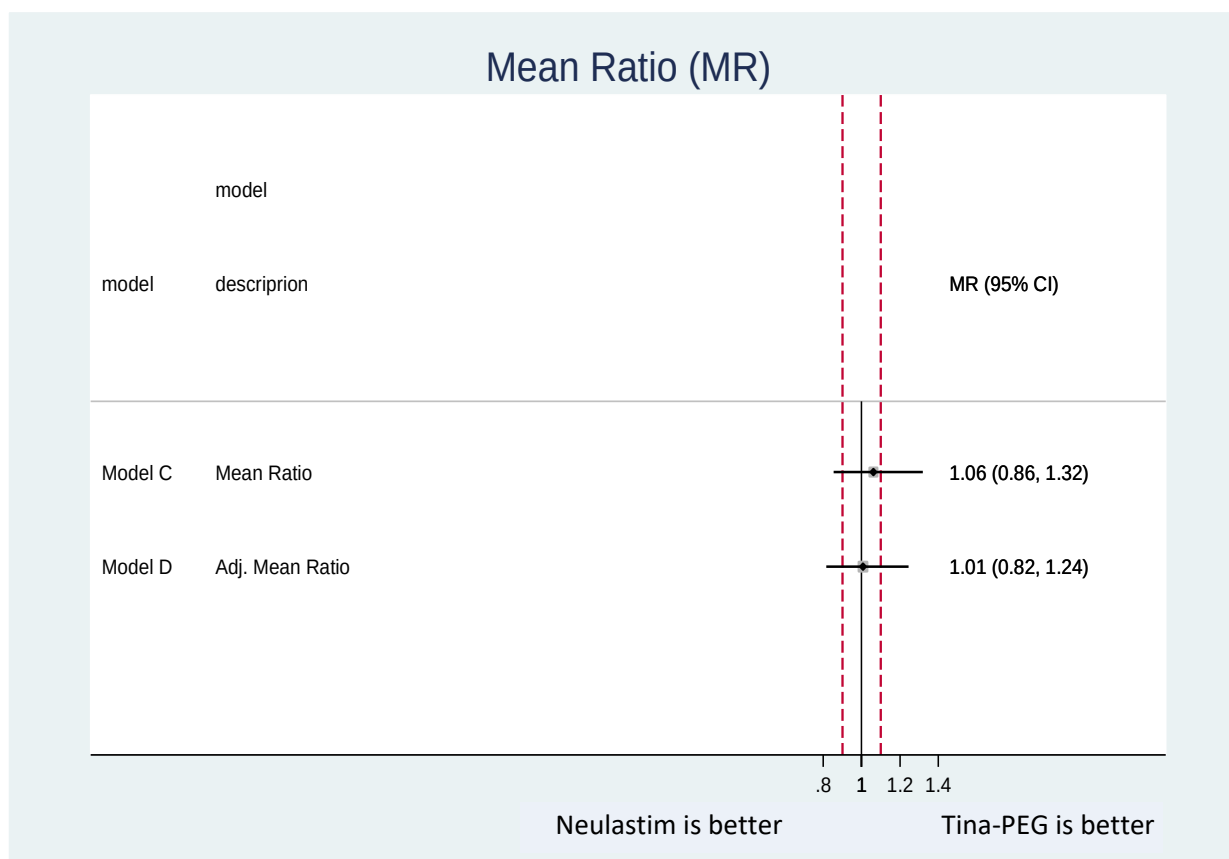
بیماران مرکز شیراز (بیمارستان نمازی)

Mean Difference



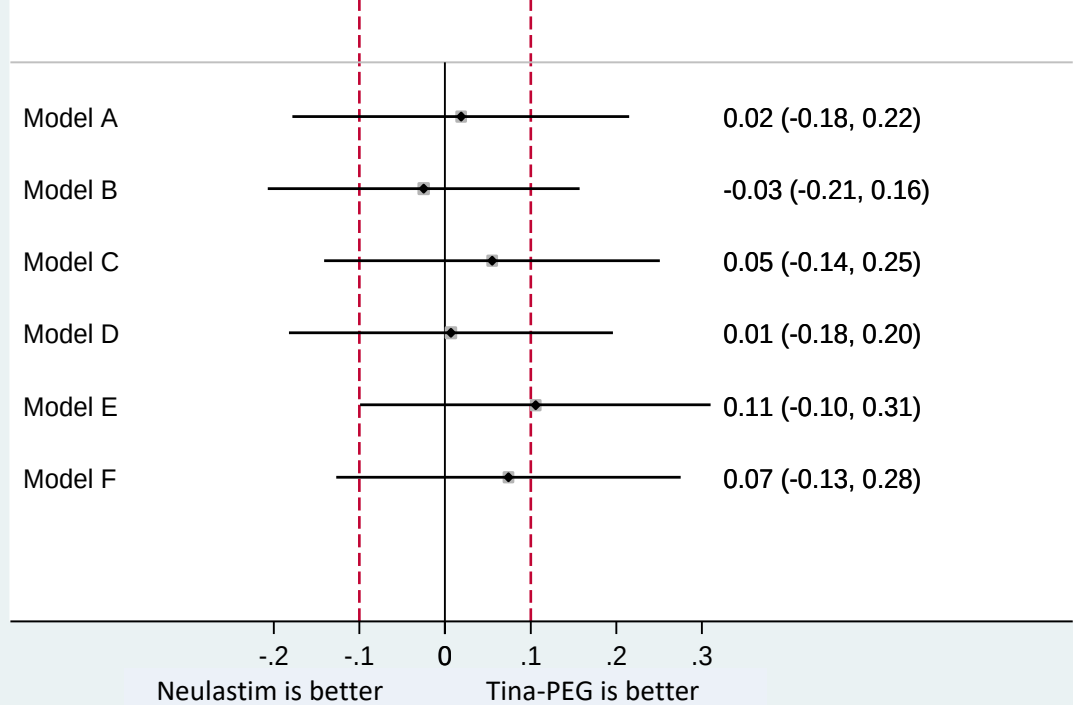
نمودار مقایسه نتیجه تحلیل برابری بر اساس شاخص تفاضل میانگین‌ها بر حسب چهار مدل یا

رویکرد از مدل‌های ششگانه (توجه نمایید که منطقه بین خطوط - - - نشانگر مارژین برابری می‌باشد)



نمودار ۷) نمودار مقایسه نتیجه تحلیل برابری بر اساس شاخص نسبت میانگین‌ها بر حسب دو مدل یا

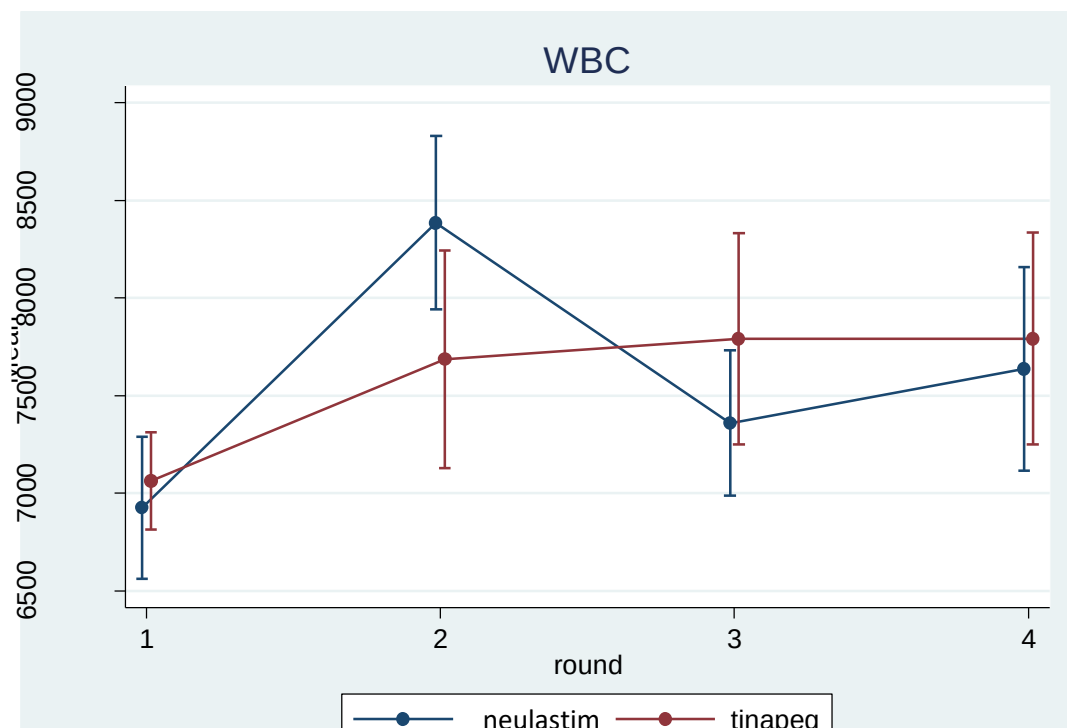
رویکرد از مدل‌های ششگانه (توجه نمایید که منطقه بین خطوط - - - نشانگر مارژین برابری می‌باشد)



نمودار ۸) نمودار مقایسه اندازه اثر یا قدرت رابطه درمان TinaPeg در مقایسه با درمان Neulastim بر

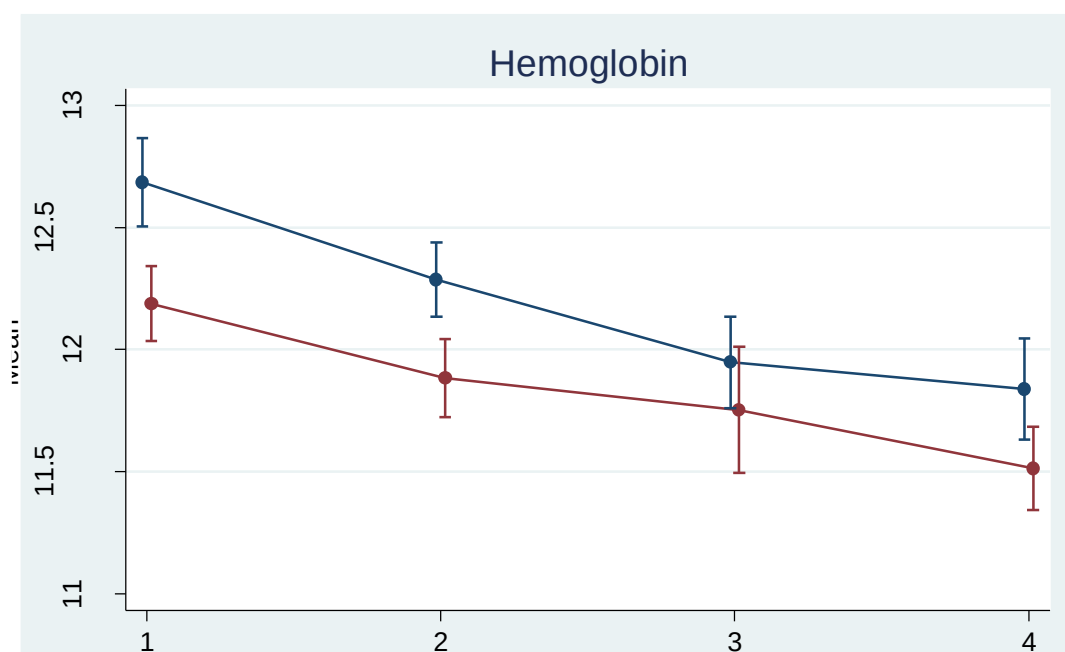
حسب شاخص ضریب بتای استاندارد شده روش تحلیل رگرسیون خطی به تفکیک مدل‌ها یا رویکردهای

ششگانه (توجه نمایید که منطقه بین خطوط - - - نشانگر مارژین برابری می‌باشد)

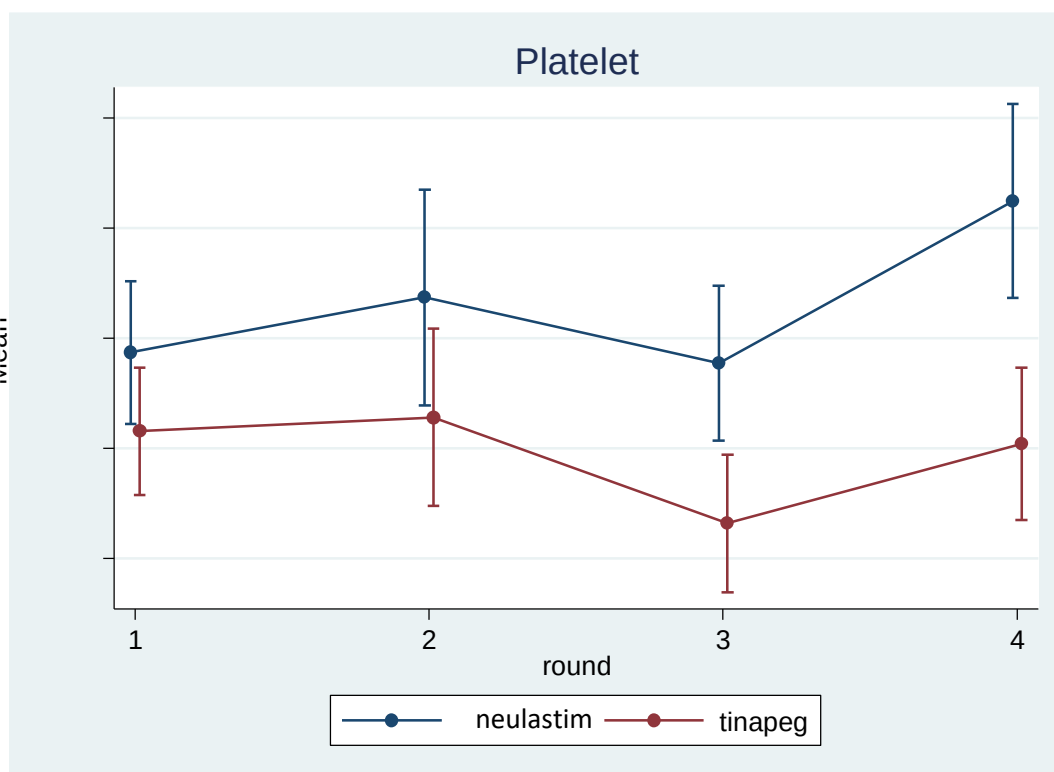


نمودار ۹) نمودار توزیع میانگین تغییرات شمارش گلبول‌های سفید خون در چهار دوره درمانی به تفکیک دو

گروه درمانی (تغییرات معادل یک خطا معیار بالاتر و پایین‌تر از مقدار میانگین در هر مقطع زمانی می‌باشد)

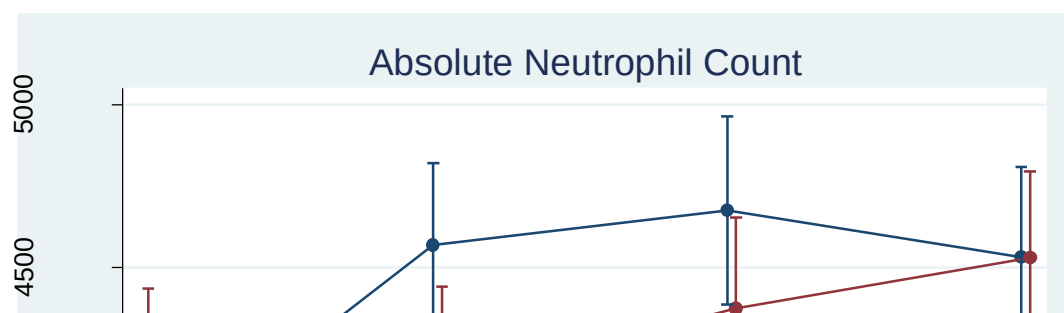


نمودار ۱۰) نمودار توزیع میانگین تغییرات هموگلوبین خون (بر حسب گرم در دسی لیتر) در چهار دوره درمانی به تفکیک دو گروه درمانی (تغییرات معادل یک خطا معیار بالاتر و پایین تر از مقدار میانگین در هر مقطع زمانی می باشد)



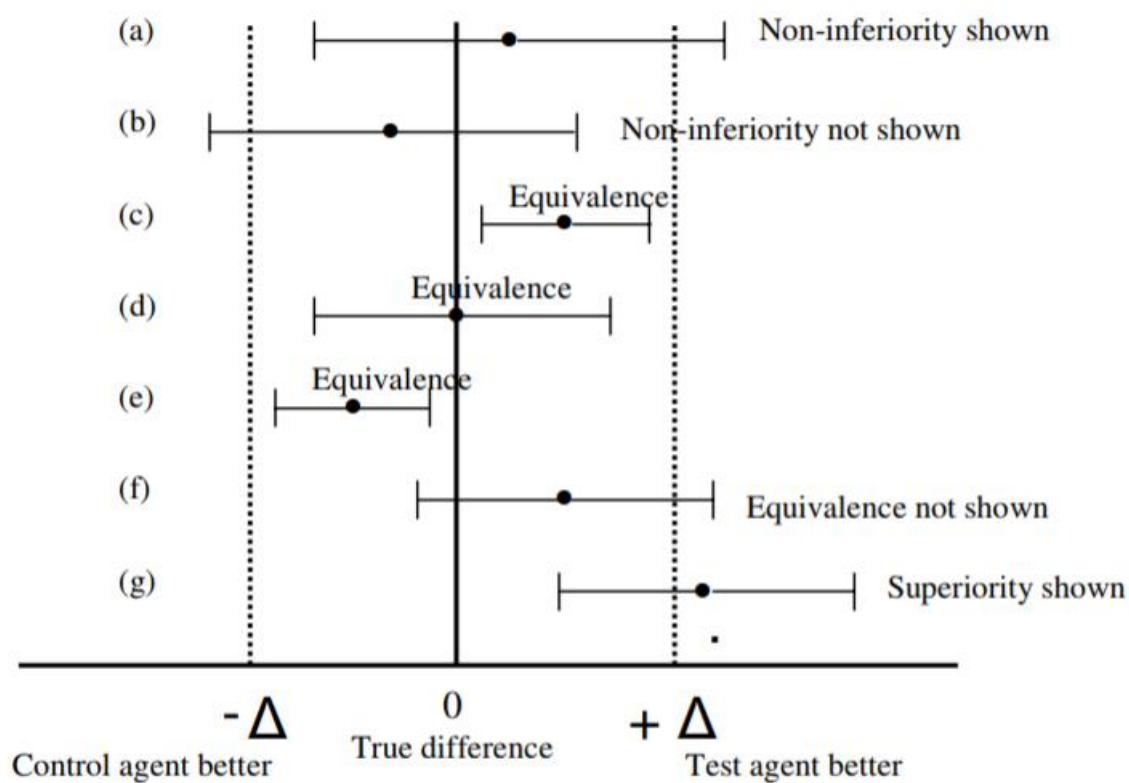
نمودار ۱۱) توزیع میانگین تغییرات شمارش پلاکت خون در چهار دوره درمانی به تفکیک دو گروه

درمانی (تغییرات معادل یک خطا معیار بالاتر و پایین تر از مقدار میانگین در هر مقطع زمانی می باشد)



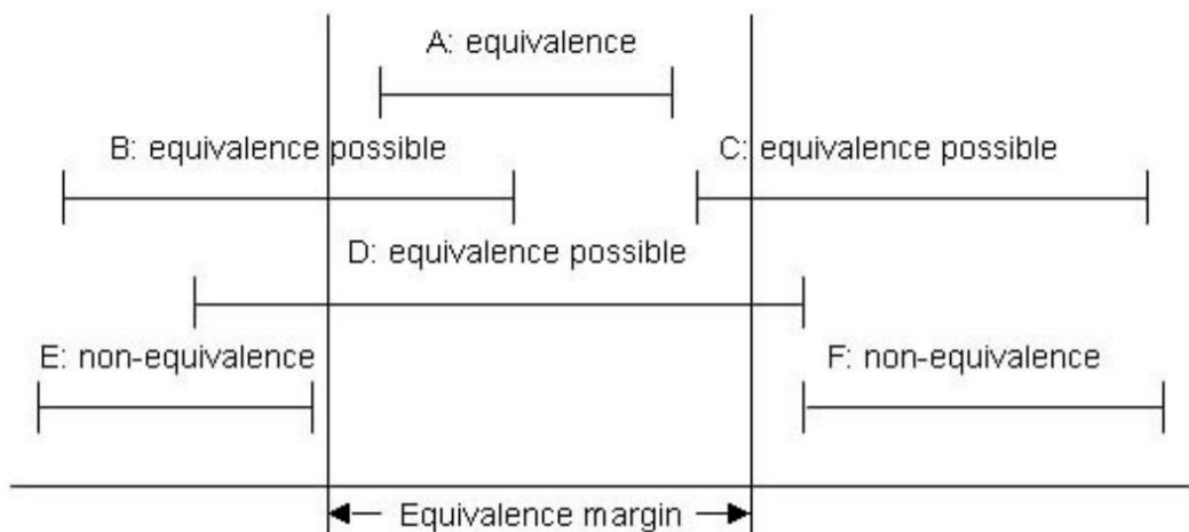
نمودار ۱۲) نمودار توزیع میانگین هرس شده یکطرفه تغییرات شمارش مطلق نوتروفیل‌ها (پس از خارج نمودن ۵٪ مقادیر حداکثری این متغیر بمنظور خارج نمودن داده‌های پرت) در چهار دوره درمانی به تفکیک دو گروه درمانی (تغییرات معادل یک خطا معیار بالاتر و پایین‌تر از مقدار میانگین در هر مقطع زمانی می- باشد)

تصاویر:



تصویر ۱) آستانه برابری در کارآزمایی‌های برابری به همراه وضعیت‌های متفاوت شاخص تصمیم‌گیری (تفاضل

میانگین‌ها) و تفسیر هر یک از آنها



تصویر ۲) نمودار شماتیک مفهوم آستانه برابری و جایگاه قرار گیری فاصله اطمینان شاخص تصمیم‌گیری

تحلیل برابری (مثال: شاخص تفاضل میانگین) به تفکیک ۶ سناریو مختلف A-F در شرایط مختلف (لازم به

ذکر است که در بسیاری از راهنماهای تفسیر یا نگارش مطالعات کارآزمایی بالینی، به سناریوهای B، C و D،

حالت‌ها یا تفسیرهای «غیرقطعی» یا Inconclusive Result اطلاق می‌نمایند)

1. Global Cancer Facts and Figures. American Cancer Society. 2nd edition. 2008.
[www.cancer.org/acs/groups/content/document/acspc-027766.pdf]
2. https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=1.149380022.1034309583.1464363134#/
3. Chemotherapy Information.
[http://www.chemocare.com/whatis/chemotherapy_protocols.asp]
4. Du X, Goodwin JS. Patterns of use of chemotherapy for breast cancer in older women: findings from Medicare claims data. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1455-61.
5. Harlan LC, Clegg LX, Abrams J, Stevens JL, Ballard-Barbash R. Community-based use of chemotherapy and hormonal therapy for early-stage breast cancer: 1987-2000. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):872-7.
6. Du XL, Osborne C, Goodwin JS. Population-based assessment of hospitalizations for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(24):4636-42.
7. Nurgalieva Z, Liu CC, Du XL. Chemotherapy use and risk of bone marrow suppression in a large population-based cohort of older women with breast and ovarian cancer. *Med Oncol*. 2011;28(3):716-25.
8. Metcalf D. The granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Science* 1985. 229 (4708): 16-22.
9. Nagata S, Tsuchiya M, Asano S, Kaziro Y, Yamazaki T, Yamamoto O, Hirata Y, Kubota N, Oheda M, Nomura H. Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor. *Nature* 1986. 319 (6052): 415-8.
10. Souza LM, Boone TC, Gabilove J, Lai PH, Zsebo KM, Murdock DC, Chazin VR, Bruszewski J, Lu H, Chen KK, Barendt J, Platzer, E, Moore, MAS, Mertelsmann R, Welte K. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986. 232 (4746): 61-5.
11. <http://www.rxlist.com/neulasta-drug/warnings-precautions.htm#USP>
12. <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpd/2004/00000010/00000011/art00006>
13. <http://www.drugs.com/pro/neulasta.html>

14. Charles L. Vogel, Marek Z. Wojtukiewicz, Robert R. Carroll, Sergei A. Tjulandin, Luis Javier Barajas-Figueroa, Brian L. Wiens, Theresa A. Neumann and Lee S. Schwartzberg. First and Subsequent Cycle Use of PegFilgrastim Prevents Febrile Neutropenia in Patients With Breast Cancer: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study .JCO February 20, 2005 vol. 23 no. 6 1178-1184.
15. Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegFilgrastim versus daily Filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2003;14(1):29-35.
16. J.M. Vose ,M. Crump,H. Lazarus, C. Emmanouilides,D. Schenkein, J. Moore,S. Frankel,I. Flinn,W. Lovelace, J. Hackett, B.C. Liang. Randomized, Multicenter, Open-Label Study of PegFilgrastim Compared With Daily Filgrastim After Chemotherapy for Lymphoma.JCO February 1, 2003 vol. 21 no. 3 514-519
17. Matti Aapro,Paul Cornes,Ivo Abraham. Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of Filgrastim, biosimilar Filgrastim, and pegFilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia *J Oncol Pharm Pract* June 2012 vol. 18 no. 2 171-179
18. L. Castagna¹, S. Bramanti¹,A. Levis²,M. G. Michieli³,A. Anastasia¹, R. Mazza¹, L. Giordano⁴,B. Sarina¹, E. Todisco¹, A. I. Gregorini¹ and A. Santoro. PegFilgrastim versus Filgrastim after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell support.*Ann Oncol* (2010) 21 (7): 1482-1485.
19. Harold J. Burstein, Leroy M. Parker, Aparna Keshaviah, Jennifer Doherty, Ann H. Partridge,Lidia Schapira, Paula D. Ryan, Jerry Younger, Lyndsay N. Harris, Beverly Moy, Steven E. Come,Susan T. Schumer, Craig A. Bunnell, Margaret Haldoupis, Rebecca Gelman, and Eric P. Winer. Efficacy of PegFilgrastim and Darbepoetin Alfa as Hematopoietic Support for Dose-Dense Every-2-Week Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8340-7
20. Kourlaba G¹, Dimopoulos MA, Pectasides D, Skarlos DV, Gogas H, Pentheroudakis G, Koutras A, Fountzilas G, Maniadakis N.Comparison of Filgrastim and pegFilgrastim to prevent neutropenia and maintain dose intensity of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. 2015 Jul;23(7):2045-5
21. Porta N, Bonet C, Cobo E. Discordance between reported intention-to-treat and per protocol analyses. *J Clin Epidemiol.* 2007; 60(7):663-9.
22. A Randomized parallel group clinical trial to determine the effectiveness, safety and tolerability of Actoverco Filgrastim and Actoverco PegFilgrastim compared to Neupogen® for prevention of chemotherapy induced neutropenia in the treatment of the breast cancer. Irct registration number : IRCT2013042212398N4

23. Laura Biganzoli, Michael Untch, Tomas Skacel, and Jose´-Luis Pico .Neulasta (PegFilgrastim): A Once-Per-Cycle Option for the Management of Chemotherapy-Induced Neutropenia.Semin Oncol. 2004 Jun;31(3 Suppl 8):27-34
24. RL Jones¹, G Walsh¹, S Ashley¹, S Chua¹, R Agarwal¹, M O'Brien¹, S Johnston^{1,2} and IE Smith*, A randomised pilot Phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide (EC) given 2 weekly with pegFilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer, British Journal of Cancer (2009) 100, 305 – 310
25. Harold J. Burstein, MD, PhD . Myeloid Growth Factor Support for Dose-Dense Adjuvant Chemotherapy for Breast CancerOncology (Williston Park). 2006 Dec;20(14 Suppl 9):13-5
26. Schuirmann, Donald J. "A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability." Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics 15.6 (1987): 657-680.
27. Walker, Esteban, and Amy S. Nowacki. "Understanding equivalence and noninferiority testing." Journal of general internal medicine 26.2 (2011): 192-196.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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>.
 42. Moafi, A., et al., Comparing efficacy and side effects of Pd-Grastim and Neupogen for prevention of neutropenia after chemotherapy in children. 2007.
 43. 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.
 44. Filgrastim information from DrugsUpdate,Medical Books. Available from: <http://www.drugsupdate.com/generic/view/168/Filgrastim>.

45. 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.
46. Filgrastim. Available from: <http://fa.search.irct.ir/>.
47. 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.
48. 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.
49. Furberg, Curt D., and Lawrence M. Friedman. "Approaches to data analyses of clinical trials." *Progress in cardiovascular diseases* 54.4 (2012): 330-334.
50. Lang, Thomas A., and Douglas G. Altman. "Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines". *Handbook, European Association of Science Editors* 256 (2013): 256.
51. Bland, J. Martin, and Douglas G. Altman. "Comparisons against baseline within randomised groups are often used and can be highly misleading." *Trials* 12.1 (2011): 264.
52. Altman, Douglas G. "Comparability of randomised groups." *The Statistician* (1985): 125-136.
53. Bland, J. Martin, and Douglas G. Altman. "Comparisons within randomised groups can be very misleading." *Bmj* 342 (2011): d561.
54. Vickers, Andrew J., and Douglas G. Altman. "Analysing controlled trials with baseline and follow up measurements." *Bmj* 323.7321 (2001): 1123-1124.
55. Bland, J. Martin, and Douglas G. Altman. "Best (but oft forgotten) practices: testing for treatment effects in randomized trials by separate analyses of changes from baseline in each group is a misleading approach." *The American journal of clinical nutrition* 102.5 (2015): 991-994.
56. Sun, Wanjie, Stella Grosser, and Yi Tsong. "Ratio of means vs. difference of means as measures of superiority, noninferiority, and average bioequivalence." *Journal of biopharmaceutical statistics* 27.2 (2017): 338-355.

57. FDA. Guidance on Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administrated Drug Products – General Considerations. Center for Drug Evaluation and Research, the US Food and Drug Administration; Rockville, Maryland, USA: 2003.
58. Wilcox, Rand R. Introduction to robust estimation and hypothesis testing. Academic press, 2011.
59. Chen, Ling. "A one-sided trimmed mean estimator for the mean of positively skewed distributions." Australian Journal of Statistics 37.3 (1995): 313-322.
60. Flight, Laura, and Steven A. Julious. "Practical guide to sample size calculations: non-inferiority and equivalence trials." Pharmaceutical statistics 15.1 (2016): 80-89.
61. Cohen, Jacob, et al. "Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences." (1983). P.51-52