



12. TÜRKİYE
EKMUD
BİLİMSEL KONGRESİ

18-22 Mayıs
2024 | Susesi Kongre Merkezi
ANTALYA

KLİNİK ÇALIŞMALAR VE CONSORT KILAVUZU

Dr. Eda KARADOĞAN

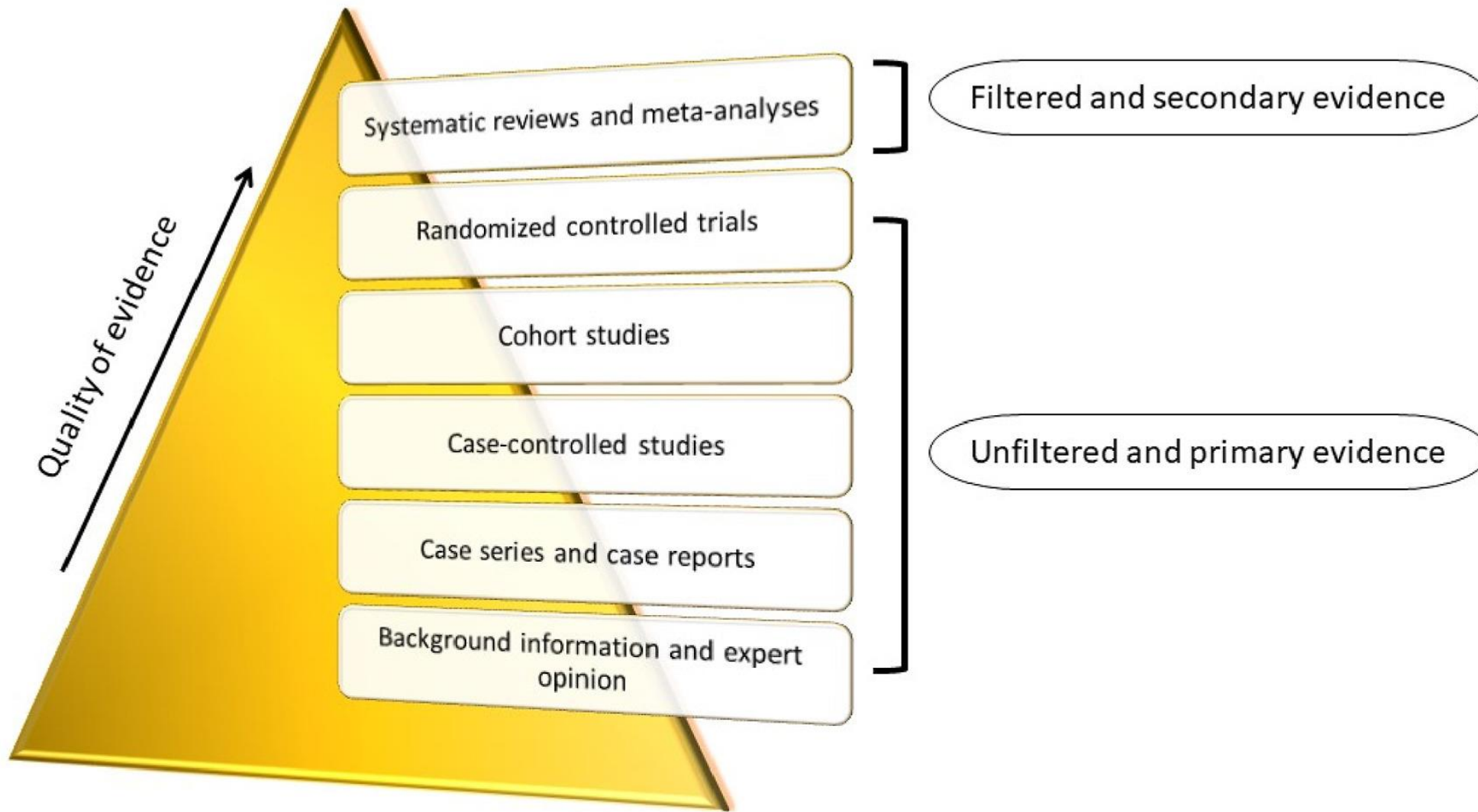
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji Uzmanı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Halk Sağlığı Anabilim Dalı Epidemiyoloji Bilim Dalı

edakaradogan2016@gmail.com

Antalya, 18.05.2024



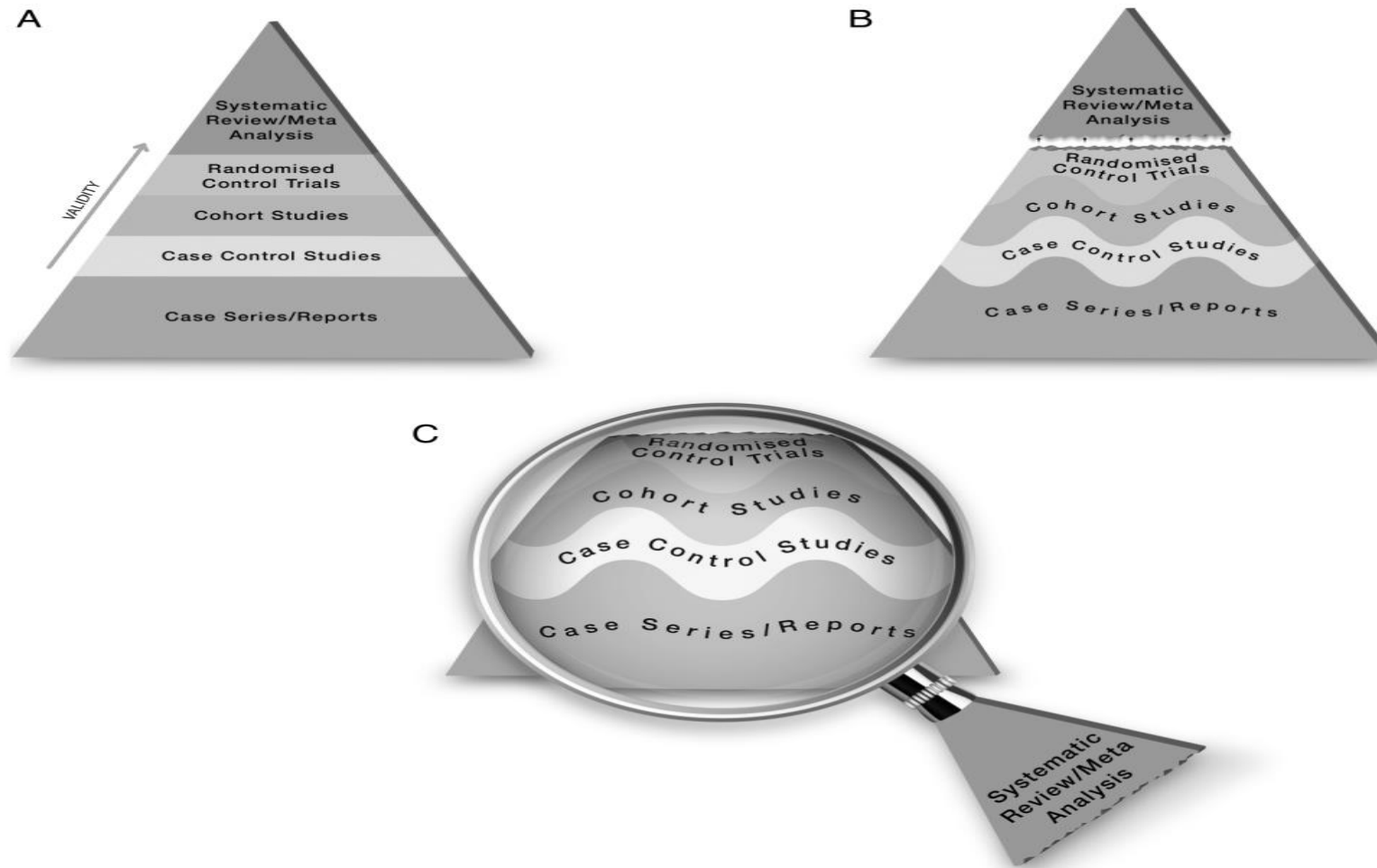


Figure 1 The proposed new evidence-based medicine pyramid. (A) The traditional pyramid. (B) Revising the pyramid: (1) lines separating the study designs become wavy (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), (2) systematic reviews are ‘chopped off’ the pyramid. (C) The revised pyramid: systematic reviews are a lens through which evidence is viewed (applied).

Anahtar Soru → Maruz kalmaya kim karar veriyor?

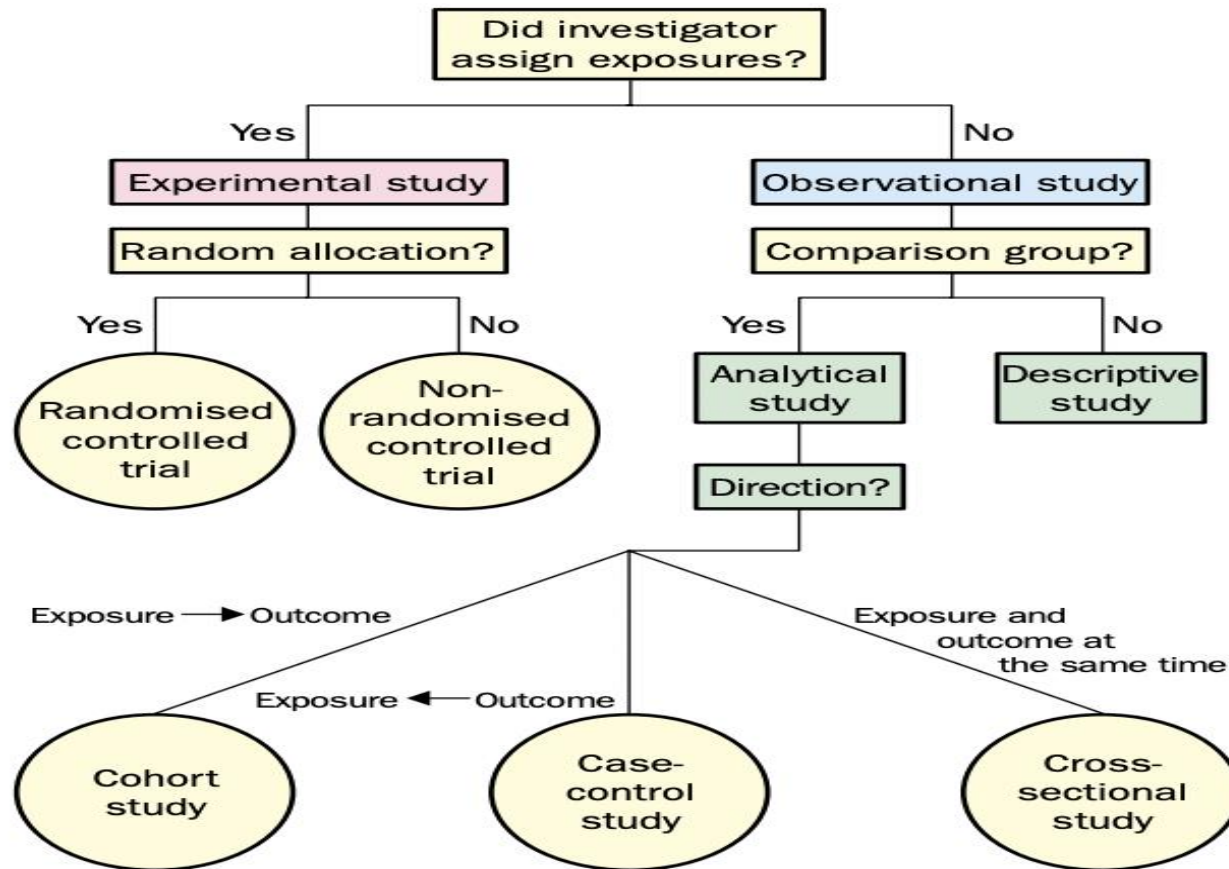


Figure 1: **Algorithm for classification of types of clinical research**

Randomize kontrollü çalışmaların üç farklı yönü

- Randomizasyon
- Atamanın gizlenmesi (Allocation Concealment)
- Körleme/Maskeleyme (Blinding)

CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)

- Klinik araştırmaların raporlarının kalitesini artırmak
- Okuyucular, hakemler ve editörler için çalışmaların eleştirel bir şekilde değerlendirilmesi

CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)

- 1996 yılında yayınlandıktan sonra birçok dergi ve editör grubu tarafından benimsenmiştir.
- 1999 yılında, 2001 yılında yayınlanan ikinci bir versiyon hazırlanmıştır
- 2010 yılında güncellenmiştir
- Aktif olarak güncellenmekte

GUIDELINE

International Journal of Surgery 10 (2012) 28–55



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Surgery

journal homepage: www.theijs.com



Guideline

CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials^{☆,☆☆}

David Moher^{a,*}, Sally Hopewell^b, Kenneth F. Schulz^c, Victor Montori^d, Peter C. Gøtzsche^e,
P.J. Devereaux^f, Diana Elbourne^g, Matthias Egger^h, Douglas G. Altman^b

^a Ottawa Methods Centre, Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa Hospital, Ottawa, Ontario K1H 8L6, Canada

^b Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Wolfson College, Oxford, UK

^c Family Health International, Research Triangle Park, NC 27709, USA

^d UK Knowledge and Encounter Research Unit, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

^e The Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, Copenhagen, Denmark

^f McMaster University Health Sciences Centre, Hamilton, Canada

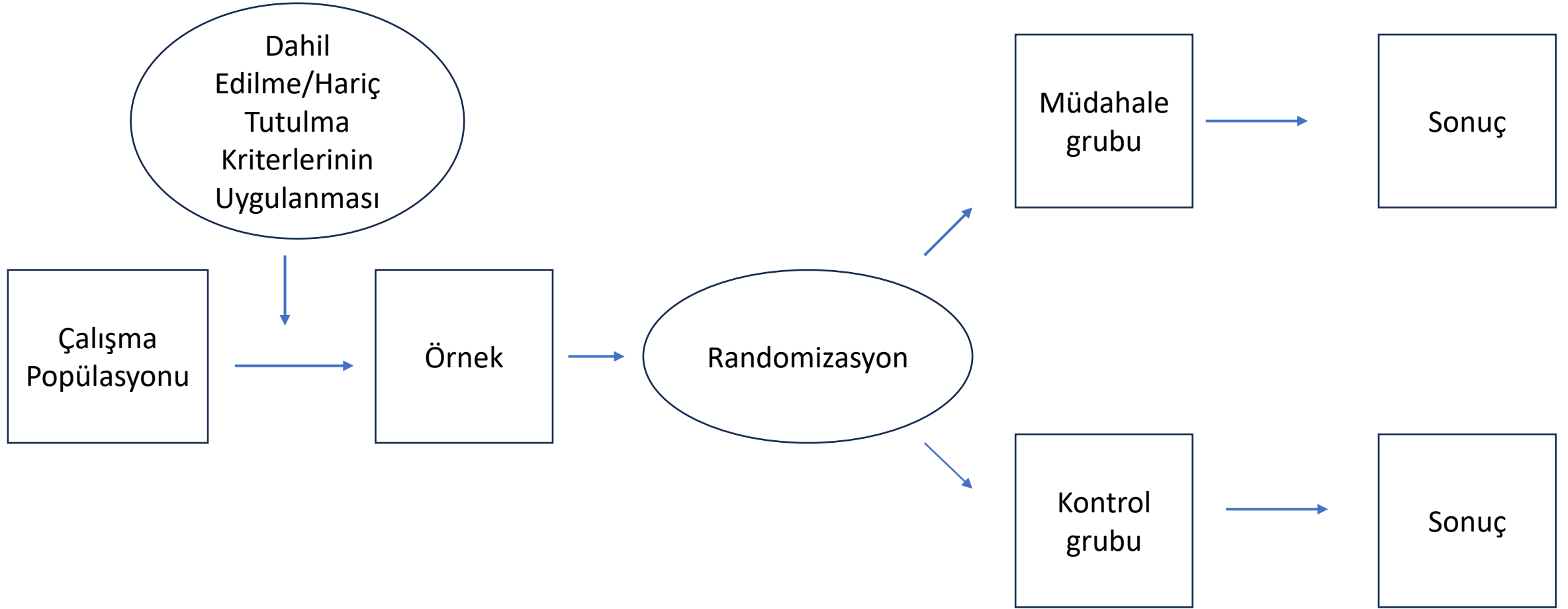
^g Medical Statistics Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

^h Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Switzerland

CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)

- CONSORT iki gruplu, paralel tasarımlı randomize kontrollü çalışmalara yönelik
- Non-inferiorite/equivalence
- Faktöriyel/küme/cross-over dizayn
- Farmakolojik olmayan tedaviler için
- Bitkisel müdahaleler için
- CONSORT Harm
- Özetlerin raporlanması...

Paralel grup, çift kollu, randomize kontrollü çalışma



Çalışmaya başlarken

- Araştırma sorusu (PICO)
- Protokol
 - Hedef popülasyon
 - Dahil etme/hariç tutma kriterleri
 - Gerekli örnek büyüklüğü
 - Randomizasyon
 - Atamanın gizlenmesi (Allocation concealment)
 - Müdahalenin maskelenmesi/körleme
 - Müdahalenin uygulanması
 - Zamanlar (Müdahale zamanı, izleme süresi)
 - Sonuçların değerlendirilmesi
 - Sonuçların tanımı
 - Etik gereklilikler
 - Veri yönetimi

Çalışmaya katılanların tümüne

- Araştırmanın amaçları,
- Yararları
- Olası istenmeyen etkiler konusunda bilgi verilir
- Katılmayı kabul eden tüm katılımcılardan **aydınlatılmış onam formunu** imzalamaları istenir.

Başlık ve özet

1a. Başlıkta randomize bir çalışma olarak tanımlama

Articles

Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children: a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial



Mehreen S Dattoo, Alassane Dicko, Halidou Tinto*, Jean-Bosco Ouédraogo, Mainga Hamaluba†, Ally Olotu†, Emma Beaumont, Fernando Ramos Lopez, Hamtandi Magloire Natama, Sophie Weston, Mwajuma Chemba, Yves Daniel Compaore, Djibrilla Issiaka, Diallo Salou, Athanase M Some, Sharon Omenda, Alison Lawrie, Philip Bejon, Harish Rao, Daniel Chandramohan, Rachel Roberts, Sandesh Bharati, Lisa Stockdale, Sunil Gairola, Brian M Greenwood, Katie J Ewer‡, John Bradley, Prasad S Kulkarni, Umesh Shaligram, Adrian V S Hill, the R21/Matrix-M Phase 3 Trial Group§*



Özet

- Araştırma hakkında yeterli ve doğru bilgi vermeli
- Doğru şekilde oluşturulmuş ve yazılmış bir özet, bireylerin bulguların uygunluğunu hızlı bir şekilde değerlendirmesine ve ilgili raporların elektronik veri tabanlarından alınmasına yardımcı olur.
- Yapılandırılmış özetlerin geleneksel özetlere göre daha kaliteli olduğu gösterilmiş

Items to include when reporting a randomised trial in a journal abstract.

Item	Description
Authors	Contact details for the corresponding author
Trial design	Description of the trial design (such as parallel, cluster, non-inferiority)
Methods:	
Participants	Eligibility criteria for participants and the settings where the data were collected
Interventions	Interventions intended for each group
Objective	Specific objective or hypothesis
Outcome	Clearly defined primary outcome for this report
Randomisation	How participants were allocated to interventions
Blinding (masking)	Whether participants, care givers, and those assessing the outcomes were blinded to group assignment
Results:	
Numbers randomised	Number of participants randomised to each group
Recruitment	Trial status
Numbers analysed	Number of participants analysed in each group
Outcome	For the primary outcome, a result for each group and the estimated effect size and its precision
Harms	Important adverse events or side effects
Conclusions	General interpretation of the results
Trial registration	Registration number and name of trial register
Funding	Source of funding

1b. Araştırma tasarımının, yöntemlerinin, sonuçlarının ve çıkarımlarının yapılandırılmış özeti

Summary

Background Recently, we found that a new malaria vaccine, R21/Matrix-M, had over 75% efficacy against clinical malaria with seasonal administration in a phase 2b trial in Burkina Faso. Here, we report on safety and efficacy of the vaccine in a phase 3 trial enrolling over 4800 children across four countries followed for up to 18 months at seasonal sites and 12 months at standard sites.

Methods We did a double-blind, randomised, phase 3 trial of the R21/Matrix-M malaria vaccine across five sites in four African countries with differing malaria transmission intensities and seasonality. Children (aged 5–36 months) were enrolled and randomly assigned (2:1) to receive 5 µg R21 plus 50 µg Matrix-M or a control vaccine (licensed rabies vaccine [Abhayrab]). Participants, their families, investigators, laboratory teams, and the local study team were masked to treatment. Vaccines were administered as three doses, 4 weeks apart, with a booster administered 12 months after the third dose. Half of the children were recruited at two sites with seasonal malaria transmission and the remainder at standard sites with perennial malaria transmission using age-based immunisation. The primary objective was protective efficacy of R21/Matrix-M from 14 days after third vaccination to 12 months after completion of the primary series at seasonal and standard sites separately as co-primary endpoints. Vaccine efficacy against multiple malaria episodes and severe malaria, as well as safety and immunogenicity, were also assessed. This trial is registered on ClinicalTrials.gov, NCT04704830, and is ongoing.

Findings From April 26, 2021, to Jan 12, 2022, 5477 children consented to be screened, of whom 1705 were randomly assigned to control vaccine and 3434 to R21/Matrix-M; 4878 participants received the first dose of vaccine. 3103 participants in the R21/Matrix-M group and 1541 participants in the control group were included in the modified per-protocol analysis (2412 [51.9%] male and 2232 [48.1%] female). R21/Matrix-M vaccine was well tolerated, with injection site pain (301 [18.6%] of 1615 participants) and fever (754 [46.7%] of 1615 participants) as the most frequent adverse events. Number of adverse events of special interest and serious adverse events did not significantly differ between the vaccine groups. There were no treatment-related deaths. 12-month vaccine efficacy was 75% (95% CI 71–79; $p < 0.0001$) at the seasonal sites and 68% (61–74; $p < 0.0001$) at the standard sites for time to first clinical malaria episode. Similarly, vaccine efficacy against multiple clinical malaria episodes was 75% (71–78; $p < 0.0001$) at the seasonal sites and 67% (59–73; $p < 0.0001$) at standard sites. A modest reduction in vaccine efficacy was observed over the first 12 months of follow-up, of similar size at seasonal and standard sites. A rate reduction of 868 (95% CI 762–974) cases per 1000 children-years at seasonal sites and 296 (231–362) at standard sites occurred over 12 months. Vaccine-induced antibodies against the conserved central Asn-Ala-Asn-Pro (NANP) repeat sequence of circumsporozoite protein correlated with vaccine efficacy. Higher NANP-specific antibody titres were observed in the 5–17 month age group compared with 18–36 month age group, and the younger age group had the highest 12-month vaccine efficacy on time to first clinical malaria episode at seasonal (79% [95% CI 73–84]; $p < 0.001$) and standard (75% [65–83]; $p < 0.001$) sites.

Interpretation R21/Matrix-M was well tolerated and offered high efficacy against clinical malaria in African children. This low-cost, high-efficacy vaccine is already licensed by several African countries, and recently received a WHO policy recommendation and prequalification, offering large-scale supply to help reduce the great burden of malaria in sub-Saharan Africa.

Funding The Serum Institute of India, the Wellcome Trust, the UK National Institute for Health Research Oxford Biomedical Research Centre, and Open Philanthropy.

Giriş

Arka plan ve hedefler

2a. Bilimsel arka plan ve gerekçenin açıklanması

- Yeni bir araştırmaya duyulan ihtiyaç bu bölümde gerekçelendirilmeli
- Araştırmanın bilimsel arka planı, gerekçesi ve genel hatları açıklanmalı
- Müdahalelerin yararları ve zararlarına ilişkin kanıtlar rapor edilmeli

- Helsinki Bildirgesi, insanları kapsayan biyomedikal araştırmaların bilimsel literatürün kapsamlı bir şekilde bilinmesine dayanması gerektiğini belirtmekte
- İdeal olarak, önceki benzer çalışmaların sistematik bir incelemesine atıfta bulunulmalı veya bu tür çalışmaların bulunmadığına dair bir not eklenmelidir.

Introduction

In recent years, progress in reducing malaria has stalled, with more than 220 million cases and 620 000 deaths annually.¹ However, important developments have been made in the field of malaria vaccines, with the WHO recommendation and prequalification of RTS,S/AS01 for prevention of *Plasmodium falciparum* malaria in children living in regions with moderate to high malaria transmission.¹

In the phase 3 trial of RTS,S/AS01,² a circumsporozoite protein-based vaccine, vaccine efficacy in children aged 5–17 months with a four-dose regimen was 56% over 1 year and 36% over 4 years. More recently, the Malaria Vaccine Implementation Programme reported a 30% reduction in severe malaria and a 21% reduction in hospital admissions with malaria parasitaemia.³ However, the initial supply of this four-dose vaccine (18 million doses over 3 years)⁴ is insufficient for coverage of all children born in regions with moderate-to-high malaria transmission (over 25 million children annually).⁵

Research in context

Evidence before this study

RTS,S/AS01 (Mosquirix; GlaxoSmithKline) is the first malaria vaccine recommended by WHO for use in children aged 5–17 months in moderate-to-high transmission settings. Deployment is planned to start in 2024 after the Malaria Vaccine Implementation Programme supported a suitable safety profile in three African countries. We searched PubMed from database inception to Sept 20, 2023, for published articles using the search terms “malaria vaccine” AND “clinical trial” AND “phase III” AND “efficacy”. No language restrictions were applied. In a large phase 3 trial, RTS,S/AS01 malaria vaccine had a vaccine efficacy of 56% (95% CI 51–60) in children aged 5–17 months over 12 months after administration of the initial three doses. At 12 months after a booster dose, administered 18 months after the primary series, vaccine efficacy over 30 months was 44% (95% CI 40–48) and this efficacy waned over time. Over a median time of 48 months, vaccine efficacy was 36% (95% CI 32–41). Recent evidence from a trial of a seven-dose regimen of RTS,S/AS01 (three primary series doses with an annual booster for 4 years) showed improved vaccine efficacy of 73% (95% CI 64–80) over 1 year and 58% (53–62) over 5 years when administered seasonally in west Africa, with high coverage of seasonal malaria chemoprevention. 18 million doses of this vaccine are available for deployment over 3 years from 2023 to 2025.

Added value of this study

This phase 3 licensure trial shows high vaccine efficacy over 1 year with a three-dose regimen of R21/Matrix-M in 4644 children aged 5–36 months with both seasonal

(75% [95% CI 71–79]) and age-based perennial (standard; 68% [61–74]) vaccine administration regimens. In the 5–17 month age group, which has been the most studied to date, efficacy was 79% (95% CI 73–84) at seasonal sites and 75% (65–83) at standard sites, which was significantly higher than that in the 18–36 month age group. At seasonal sites, vaccine efficacy was well maintained to 18 months, with a single booster dose given 12 months after the primary series. Vaccine-induced antibody responses correlated with efficacy and were significantly higher in the younger age group. No safety concerns were identified with administration of R21/Matrix-M.

Implications of all the available evidence

The findings of this trial support the findings of a smaller, single-country, phase 2b trial, which showed vaccine efficacy of more than 75% over 12 months with seasonal administration in children aged 5–17 months, which was maintained over 24 months. R21/Matrix-M offers a safe, high-efficacy vaccine for prevention of malaria in young African children. This efficacy is in an extended age group, up to 36 months of age, which is important given the malaria burden in children younger than 5 years old. The low dose of R21 antigen used (5 µg) facilitates large-scale manufacturing and a lower cost, with expected production of up to 200 million doses annually in the coming years. These key factors ensure all of the target population are reached and should contribute substantially towards malaria control and elimination. This vaccine has already been licensed for use in three West African countries and has now received a policy recommendation and prequalification from WHO.

2b. Spesifik hedefler veya hipotezler

- Spesifik hedefler araştırmının cevaplamak üzere tasarlandığı sorulardır
- Genellikle belirli bir terapötik veya önleyici müdahalenin etkinliğiyle ilgili
- Hipotezler hedeflerden daha spesifik, istatistiksel değerlendirmeye uygun

Introduction

In recent years, progress in reducing malaria has stalled, with more than 220 million cases and 620 000 deaths annually.¹ However, important developments have been made in the field of malaria vaccines, with the WHO recommendation and prequalification of RTS,S/AS01 for prevention of *Plasmodium falciparum* malaria in children living in regions with moderate to high malaria transmission.¹

In the phase 3 trial of RTS,S/AS01,² a circumsporozoite protein-based vaccine, vaccine efficacy in children aged 5–17 months with a four-dose regimen was 56% over 1 year and 36% over 4 years. More recently, the Malaria Vaccine Implementation Programme reported a 30% reduction in severe malaria and a 21% reduction in hospital admissions with malaria parasitaemia.³ However, the initial supply of this four-dose vaccine (18 million doses over 3 years)⁴ is insufficient for coverage of all children born in regions with moderate-to-high malaria transmission (over 25 million children annually).⁵

R21 is a virus-like particle comprising the central repeats of Asn-Ala-Asn-Pro (NANP) and C-terminal

sequence of circumsporozoite protein fused to the hepatitis B surface antigen (HBsAg). R21 differs from RTS,S as all, rather than 20%, of HBsAg molecules are fused to the NANP repeat and C-terminus of circumsporozoite protein (appendix p 12). R21 is administered with a saponin adjuvant, Matrix-M, is used at a low dose of 5 µg, and was designed to maximise durable antibodies to the central NANP repeat sequence of the circumsporozoite protein antigen.^{6–9} These NANP antibody responses correlate with vaccine efficacy in phase 2 trials.^{10,11} We previously reported 24 month efficacy of 75% and 77% for time to first episode and multiple episodes of clinical malaria, respectively, with four doses of R21/Matrix-M in children aged 5–17 months at enrolment in Nanoro, Burkina Faso, in a phase 2b study.^{10,11}

80% of malaria deaths in the WHO African region are in children younger than 5 years.¹ In this multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial, we aimed to assess the safety and efficacy of R21/Matrix-M vaccine in the extended age range of 5–36 months of age at the first dose, rather than from 5–17 months.

Yöntem

Çalışma tasarımı/dizaynı

- **Paralel tasarım:** Her bir katılımcı grubunun çalışma müdahalelerinden yalnızca birine atandığı tasarımlar
- **Çapraz tasarım,** katılımcıların her birine tüm çalışma müdahalelerinin birbirini izleyen dönemlerde verildiği tasarım
 - Zaman içinde istikrarlı kronik durumlar ve
 - Kısa süren ve birbiriyle etkileşime girmeyen müdahaleler için uygundur.

Çalışma tasarımı/dizaynı

- **Faktöriyel tasarım:** İki veya daha fazla müdahale sadece ayrı ayrı değil, aynı zamanda kombinasyon halinde ve bir kontrole karşı değerlendirildiğinde, çalışma faktöriyel bir tasarıma sahiptir.
- Örneğin, 2×2 faktöriyel tasarım analiz etmek için dört veri oluşturulur: müdahalelerden hiçbirini almayan hastalar, A tedavisi alan hastalar, B tedavisi alan hastalar ve hem A hem de B alan hastalar
- Paralel tasarımlardan daha fazla bilgi sağlar
- Her bir tedavinin etkilerine ek olarak, iki tedavi arasında etkileşimin değerlendirilmesine olanak tanır.

Çalışma tasarımı/dizaynı

Küme randomize kontrollü çalışmalar

- Bireylerin kendileri yerine grupların veya kümelerin randomize edildiği çalışmalar.
- Sağlığın geliştirilmesi ve eğitim müdahaleleri gibi çalışmalarda faydalı

Sıralı (sequential) çalışmalar (Sequential multiple assignment randomized trial, SMART)

- Katılımcı sayısının araştırmacılar tarafından önceden belirlenmediği paralel tasarımlı bir çalışma
- Araştırmacılar müdahalelerden birinin net bir faydası gözlenene kadar veya müdahaleler arasında önemli bir fark olmadığına ikna olana kadar katılımcı almaya devam eder
- Çalışmaların kümülatif sonuçlar temelinde ne zaman durdurulabileceği katı kurallara tabidir

Çalışma tasarımı

3a. Atama oranını da içeren çalışma tasarımının (paralel, faktöriyel gibi) tanımı

Methods

Study design and participants

This double-blind, randomised, phase 3 trial was conducted at two seasonal sites (l'Unité de Recherche Clinique de Nanoro, Nanoro, Burkina Faso and the Malaria Research and Training Centre, Bamako and Bougouni, Mali) and three perennial standard (ie, where malaria transmission occurs throughout the year and where an age-based vaccine administration schedule was used) sites (l'Institut des Sciences et Techniques, Dande, Burkina Faso; the Kenya Medical Research Institute Centre for Geographical Medicine Research–Coastt, Kilifi, Kenya; and the Ifakara Health Institute, Bagamoyo, Tanzania). These centres were chosen to ensure that vaccine assessment took place in areas of high and low, and both perennial and seasonal, malaria transmission across sub-Saharan Africa.

- **Örnek:** "Bu, Amerika Birleşik Devletleri'nde (41 saha) yürütülen çok merkezli, tabakalı [6-11 yaş ve 12-17 yaş, dengesiz randomizasyon (2:1)], çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu bir çalışmadır".
- Daha az yaygın bir tasarım kullanılmışsa, daha büyük bir örneklem büyüklüğü veya daha karmaşık analiz/yorumlama ihtiyacı anlamına gelebileceğinden, açıklanması gerekmekte
- İlaç çalışmaları için, çalışmanın fazını (I-IV) belirtmek önemli

3b. Çalışma başladıktan sonra yöntemlerde yapılan önemli değişikliklerin (uygunluk kriterleri gibi), nedenleri ile birlikte açıklanması

- Çoğu çalışmanın nasıl yürütüleceği ayrıntılı olarak bir protokolda belirtilmiştir (sabittir)
- Bazı durumlarda orijinal protokolden sapmalar olabilir.
 - Diğer çalışmalardan elde edilen bilgiler
 - Mali zorluklar
 - Katılım yüzdesinin azlığı
- Protokol değişiklikleri, katılımcıların sonuçlarına ilişkin biriken veriler üzerindeki körlüğü bozmadan yapılmalıdır.

3b. Çalışma başladıktan sonra yöntemlerde yapılan önemli değişikliklerin (uygunluk kriterleri gibi), nedenleri ile birlikte açıklanması

between the second and third doses of 3–16 weeks. The longer interval between the second and third vaccine was due to a temporary pause at the Dande site, between November 2021 and January 2022, while clarifications took place with the national regulatory authority in Burkina Faso, causing a delay in administering the third dose. Analyses on a per-protocol and a modified intention-to-treat population are presented in the appendix (pp 17–49). The per-protocol population were as the modified per-protocol population except the third vaccine must have been received between 3–6 weeks after the second vaccine. The modified intention-to-treat population included all participants regardless of which vaccine they received, as long as they received at least one dose of a study vaccine in the first year of the study. At seasonal

Katılımcılar için uygunluk kriterleri

- Dahil etme kriterleri pratik olarak **mümkün olduğunca geniş olmalı**
- Randomize kontrollü çalışma tarafından sağlanan yanıt, araştırmadaki benzer hasta popülasyonu için geçerlidir.
- Yönlendirme veya kendi kendine seçim (örneğin, reklamlar yoluyla) gibi çalışmaya alım yönteminin açıklanması önemli
- **Randomizasyondan önce uygulandıkları için, uygunluk kriterleri bir araştırmanın iç geçerliliğini etkilemez, ancak dış geçerliliğinin merkezinde yer alırlar.**

Katılımcılar

4a. Katılımcılar için uygunluk kriterleri

Lists of eligible children were identified from local surveillance databases and community sensitisation. Caregivers who expressed interest were invited to a screening visit. Before screening, parents or guardians of participants provided written or thumb-printed consent, which was verbally re-checked at every study visit. The following inclusion criteria were used: participants aged 5–36 months at the time of their first vaccination, signed and witnessed informed consent was obtained from the parent or guardian, the investigator believed that the parents or guardians can and will comply with the requirements of the protocol if the child is enrolled in the study, and the participant remained in the study area for the duration of the trial. Exclusion criteria included substantial comorbidities and receipt of another malaria vaccine. Full details of the eligibility criteria can be found in the protocol (appendix pp 87–174). There was a

4b. Verilerin toplandığı ortamlar ve yerler

- Katılımcılar birinci, ikinci veya üçüncü basamak sağlık hizmetlerinden mi yoksa toplumdan mı seçilmiştir?
- Sağlık kurumlarının deneyimleri farklılıklar gösterebilir
- Ortamın diğer yönleri de (sosyal, ekonomik ve kültürel çevre ve iklim dahil) bir çalışmanın dış geçerliliğini etkileyebilir.
- Okuyucuların çalışmanın sonuçlarının kendi ortamlarıyla benzer olup olmadığına karar verebilmeleri için yeterli bilgi sağlamalıdır.

4b. Verilerin toplandığı ortamlar ve yerler

Methods

Study design and participants

This double-blind, randomised, phase 3 trial was conducted at two seasonal sites (l'Unité de Recherche Clinique de Nanoro, Nanoro, Burkina Faso and the Malaria Research and Training Centre, Bamako and Bougouni, Mali) and three perennial standard (ie, where malaria transmission occurs throughout the year and where an age-based vaccine administration schedule was used) sites (l'Institut des Sciences et Techniques, Dande, Burkina Faso; the Kenya Medical Research Institute Centre for Geographical Medicine Research–Coastt, Kilifi, Kenya; and the Ifakara Health Institute, Bagamoyo, Tanzania). These centres were chosen to ensure that vaccine assessment took place in areas of high and low, and both perennial and seasonal, malaria transmission across sub-Saharan Africa.

Müdahaleler

5. Her grup için, nasıl ve ne zaman uygulandıkları da dahil olmak üzere, tekrarlamaya izin verecek yeterli ayrıntıya sahip müdahaleler açıklanmalı

- Bir ilaç müdahalesi için, ilacın adı, dozu, uygulama yöntemi (oral, iv gibi), uygulama zamanı ve süresi, müdahalelerin kesildiği koşullar
- Kontrol grubuna "olağan bakım" uygulanacaksa, bunun ne anlama geldiğinin ayrıntılı bir şekilde açıklanması önemli
- Eğer kontrol grubu veya müdahale grubu müdahalelerin bir kombinasyonunu alacaksa, yazarlar her bir müdahalenin kapsamlı bir tanımını, müdahalelerin kombinasyonunun hangi sırayla uygulanacağını veya geri çekileceğini belirtmeli

Müdahaleler

5. Her grup için, nasıl ve ne zaman uygulandıkları da dahil olmak üzere, tekrarlamaya izin verecek yeterli ayrıntıya sahip müdahaleler açıklanmalı

Procedures

Participants received R21 (Serum Institute of India) as a two-vial formulation: R21 was mixed immediately before administration with the saponin-based vaccine adjuvant Matrix-M (Novavax AB, Uppsala, Sweden). A dose of 5 µg R21 with 50 µg Matrix-M was used in the trial. A licensed rabies vaccine (Abhayrab; Indian Immunologicals, Hyderabad, India) was the control vaccine.

All vaccines were administered as a 0.5 mL dose intramuscularly into the thigh or deltoid muscle.

On the day of vaccination, if any participant had a fever of 37.5 degrees C or higher, vaccination was deferred and they were assessed clinically and appropriately managed. If a blood film was indicated and was positive for *Plasmodium* spp, the participant was treated for malaria in accordance with local guidelines before having a study vaccination.

The study planned to enrol 4800 participants across all sites, with 1200 per site, except for Kilifi and Bagamoyo with 600 per site, which were combined for adequate statistical power as East Africa in the main analysis of site-specific efficacy. The primary series of vaccinations consisted of three vaccinations, 4 weeks apart, followed by a booster vaccination approximately 12 months after the third vaccination. At the seasonal sites, the primary series of vaccinations were administered before the malaria season, with the booster vaccination administered 12 months later and before the subsequent malaria season. At the standard sites, the primary series was administered at any time of year, with the booster vaccination administered 12 months later.

Sonuçlar (Outcome)

6a. Nasıl ve ne zaman değerlendirildikleri de dahil olmak üzere önceden belirlenmiş birincil ve ikincil sonuç ölçütleri tam olarak tanımlanmıştır

Outcomes

The primary objective assessed protective efficacy of R21/Matrix-M from 14 days after third vaccination to 12 months after completion of the primary series at seasonal and standard sites separately as co-primary endpoints.

Safety and reactogenicity of R21/Matrix-M were also assessed according to either vaccination regimen (seasonal or standard) in the month after each vaccination.

Secondary objectives were efficacy of R21/Matrix-M at all sites combined, after booster vaccinations, against multiple malaria episodes, against severe malaria, incident severe anaemia, malaria-related hospital admission, and asymptomatic *P falciparum* infection.

Safety, immunogenicity, and vaccine efficacy are being assessed over 24 months, with the primary efficacy endpoint assessed at 12 months after the primary series of vaccinations. This involves collection of solicited adverse events across 7 days after vaccination and blood sampling at prespecified timepoints. Data were collected on indoor residual spraying, adequate insecticide-treated net use (categorised by the presence or absence of holes), and the number of rounds and doses of seasonal malaria chemoprevention taken by the participant during the malaria season in areas where this is recommended policy.

6b. Çalışma başladıktan sonra çalışma sonuçlarında meydana gelen değişiklikler, nedenleriyle birlikte

- Uygunluk kriterleri, müdahaleler, veri toplama, analiz yöntemleri ve sonuçlardaki planlanmamış değişiklikler de dahil olmak üzere protokoldeki tüm değişiklikler bildirilmelidir
- **Örnek:** "Orijinal birincil sonlanım noktası tüm nedenlere bağlı mortalite idi, ancak maskelenmiş bir analiz sırasında veri güvenlik izleme kurulu mortalitenin tahmin edilenden daha düşük olduğunu ve çalışmanın başlangıçta planlanan örnek büyüklüğü ve gücü ile tamamlanamayacağını belirtmiştir. Bu nedenle yürütme kurulu, tüm nedenlere bağlı mortalite (orijinal birincil sonlanım noktası) ile birlikte kardiyovasküler nedenli hastane başvurularını (önceden belirlenmiş ikincil sonlanım noktası) eş birincil sonlanım noktaları olarak değerlendirmeye karar vermiştir. "

Örnek büyüklüğü

- Kontrol grubunda sonuç yüzdesi,
- Müdahale grubunda sonuç yüzdesi
(Yüzde kaçının müdahaleden fayda görmesi bekleniyor)
 - Fayda abartılmamalı (daha düşük örneklem büyüklüğüne ihtiyaç duyulacağından)
 - Fayda küçümsenmemeli (gereğinden fazla hasta üzerinde çalışma yapılmasına neden olabileceğinden)
- Kabul ettiğimiz tip 1 ve tip 2 hata düzeyi
- Etki büyüklüğü


Örnek büyüklüğü

- Tip 1 hata genellikle 0,05 alınır (Gerçek bir fark olmasa bile bir fark bulunma ihtimali 1:20)
- 0,05'te sabitlemek şart değil (0,01 veya 0,005) seçilebilir.
- Çalışmanın, anlamlı bir farkı ortaya koyabilme şansı, çalışmanın gücü olarak bilinir (0,80-0,95) düzeyinde (%80-95)
- Var olan bir farkı gösterememe durumu tip 2 hata
- Az sayıda hastanın dahil edilmesi, önemli bir tedavi faydasının gösterilmemesi riskini artırır (Tip 2 hata)
- Etki büyüklüğü sürekli bir değişken olarak ölçülüyorsa, örneklem büyüklüğünü hesaplamak için her bir gruptaki değişkenin ortalama ve standart sapmasına ihtiyaç duyulacaktır.

Örnek büyüklüğü

[Expand All](#) | [Collapse](#)

- Home
- Info and Help
- Language/Options/Settings
- Calculator
- Counts
 - Std.Mort.Ratio
 - Proportion
 - Two by Two Table
 - Dose-Response
 - R by C Table
 - Matched Case Control
 - Screening
- Person Time
 - 1 Rate
 - Compare 2 Rates
- Continuous Variables
 - Mean CI
 - Median/%ile CI
 - t test
 - ANOVA
- Sample Size
 - Proportion
 - Unmatched CC
 - Cohort/RCT



OpenEpi Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health

Now in English, French, Spanish, Italian, and Portuguese

Version 3.01 Updated 2013/04/06 *Try it in a Smartphone browser!*



OpenEpi provides statistics for counts and measurements in descriptive and analytic studies, stratified analysis with exact confidence limits, matched pair and person-time analysis, sample size and power calculations, random numbers, sensitivity, specificity and other evaluation statistics, R x C tables, chi-square for dose-response, and links to other useful sites.

OpenEpi is free and **open source** software for epidemiologic statistics. It can be run from a web server or downloaded and run without a web connection. A server is not required. The programs are written in JavaScript and HTML, and should be compatible with recent Linux, Mac, and PC browsers, regardless of operating system. (If you are seeing this, your browser settings are allowing JavaScript.) The programs can be run in the browsers of many iPhone and Android cellphones

Test results are provided for each module so that you can judge reliability, although it is always a good idea

Start	Enter	Results	Examples	Help
-----------------------	-----------------------	-------------------------	--------------------------	----------------------

Clear

Calculate

Sample Size: X-Sectional, Cohort, & Randomized Clinical Trials		
Two-sided confidence level(%)	<input type="text" value="95"/>	(1-alpha) usually 95%
Power (1-beta or % chance of detecting)	<input type="text" value="80"/>	Usually 80%
Ratio of Unexposed to Exposed in sample	<input type="text" value="1.0"/>	For equal samples, use 1.0
Percent of Unexposed with Outcome	<input type="text" value="5"/>	Between 0.0 and 99.9
Please fill in 1 of the following. The others will be calculated.		
Odds ratio	<input type="text"/>	
Percent of Exposed with Outcome	<input type="text"/>	Between 0.0 and 99.9
Risk/Prevalence Ratio	<input type="text"/>	
Risk/Prevalence difference	<input type="text"/>	Between -99.99 and 99.99

Örnek büyüklüğü

- Eğer büyük farklılıklar bekleniyorsa, iki örneklem arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde etmek kolaydır.
- Müdahalenin beklenen etkisi ne kadar küçükse, yeterli güçle farklılıkların şansa bağlı olmadığı sonucuna varabilmek için gereken örneklem büyüklüğü de o kadar büyük olacaktır.
- Örnek büyüklüğü açısından;
 - Equivalence Studies>Non-inferiority Trials>Superiority Trials

- Çok az sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmaların raporlarında sıklıkla grupların farklı olmadığı gibi hatalı bir sonuca yer verilmektedir (Gücü düşük olabilir)
- Bir çalışmanın sonuçlarını kullanarak istatistiksel gücün post hoc hesaplanmasında çok az yarar vardır; güç daha sonra güven aralıkları ile uygun şekilde belirtilir

Örnek büyüklüğü

7a. Örnek büyüklüğü nasıl belirlendi

Statistical analysis

The total sample size was determined by the objective of providing safety data for at least 3000 participants in the malaria vaccine (R21/Matrix-M) group: 3200 were enrolled alongside 1600 control participants. Half of these participants were recruited in the two seasonal sites and half in the three standard sites.

At the seasonal sites, the expected incidence rate was 0.58 cases per child per year among the 800 control participants which, with 12 months' follow-up, would give more than 95% power to exclude a lower limit of efficacy of 30% if the vaccine efficacy was at least 50%. At the standard sites, the expected incidence rate was 0.28 cases per child per year among the 800 control participants which, with 12 months' follow-up, would give 84% power to exclude a lower limit of efficacy of 30% if the vaccine efficacy was at least 50%.

Ara analizler

- Bağımsız bir veri izleme komitesi
 - Klinik araştırmanın ilerleyişini
 - Güvenlik verilerini
 - Kritik etkinlik verilerini periyodik olarak denetlemek ve destekleyiciye (fon sağlayıcı) araştırmanın devam ettirilmesi, değiştirilmesi veya sonlandırılması konusunda tavsiyede bulunmak üzere kurulur.

Ara analizler

7b. Uygulanabilir olduğunda, ara analizlerin ve durdurma kılavuzlarının açıklaması

- Ara analiz, gözlenen insidansın beklenen insidanstan çok farklı olmadığından emin olmak için yararlı bir yoldur.
- Önceden planlanmalı ve protokolde belirtilmelidir.
- Analiz, her iki grubun kimliğine kör, bağımsız bir istatistikçi tarafından yapılmalı

7b. Uygulanabilir olduğunda, ara analizlerin ve durdurma kılavuzlarının açıklaması

- Ara analizler bazen iki grup arasındaki farkların büyük olduğunu ve müdahalenin açık bir avantajı olduğunu gösterebilir.
 - Kontrol grubu açıkça üstün olan alternatiften mahrum bırakılacağı için araştırmaya devam etmek etik değildir.
- Kontrol grubunda birincil sonucun görülme sıklığı çok düşükse ve örneklem büyüklüğünün revizyonu mümkün değilse erken sonlandırma tavsiye edilebilir.

7b. Uygulanabilir olduğunda, ara analizlerin ve durdurma kılavuzlarının açıklaması

- Uygun düzeltmeler yapılmadan biriken verilerin birden fazla istatistiksel incelemesinin yapılması hatalı sonuçlara ve yorumlara yol açabilir (**p spending**)
- Bir çalışmadan elde edilen birikmiş veriler, 0,05 p değeri kullanılan beş ara analizde incelenirse, genel yanlış pozitif oranı nominal %5'ten ziyade %19'a daha yakındır.

7b. Uygulanabilir olduğunda, ara analizlerin ve durdurma kılavuzlarının açıklaması

Interim analyses were performed to facilitate data safety monitoring board reviews after completion of the primary series of three vaccinations. Further reviews were held after administration of the booster vaccinations. The data safety monitoring board were also provided with reports of serious adverse events when they occurred as well as monthly line listings.

Randomizasyon;

- Katılımcıların tedavi ve kontrol gruplarına rastgele atanması
- Seçime bağlı yanlılığı engeller
- Bilinen ve bilinmeyen karıştırıcı faktörlerin kontrolü sağlar
- Tedavi ve kontrol grubunun sonuçları farklılık gösterdiğinde, gruplar arasındaki tek fark bu olacak ve farklılığın tedaviden kaynaklandığı sonucuna varılacaktır
- **Başka hiçbir çalışma tasarımı araştırmacıların bu faktörleri dengelemesine izin vermez.**

Yanlılık;
Seçime bağlı (Selection bias)
Bilgi toplamaya bağlı (Information bias)

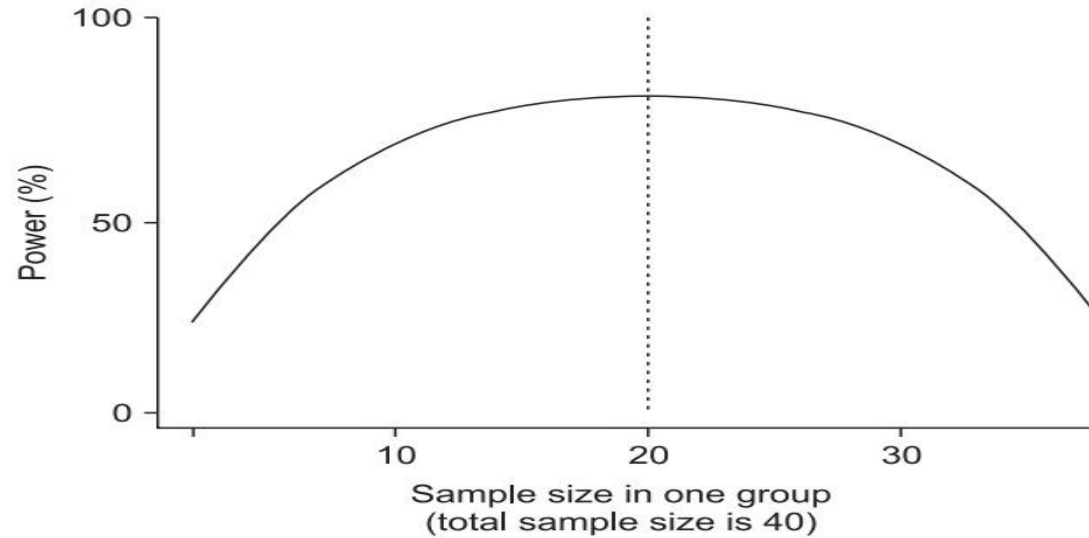


Randomizasyon

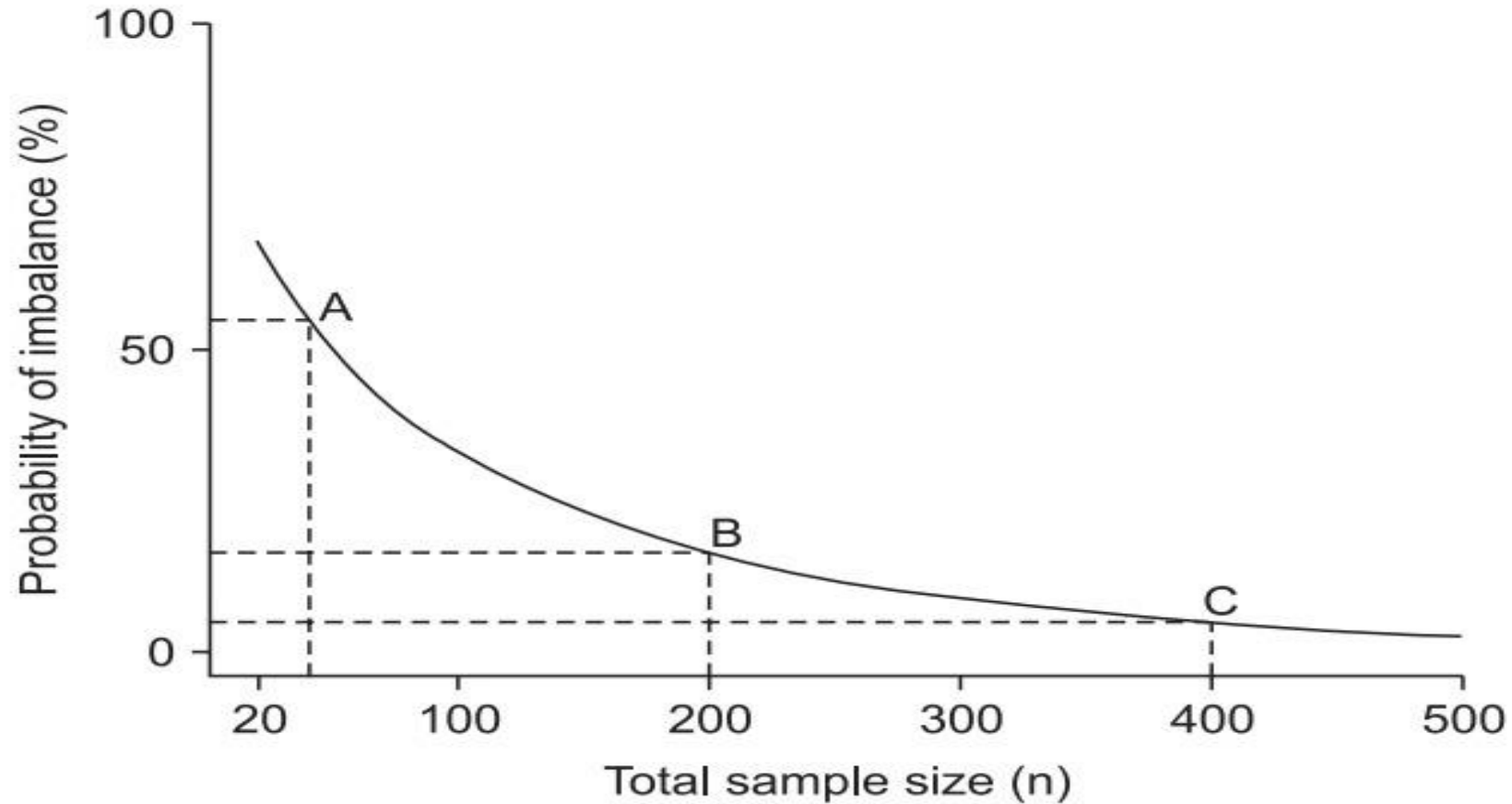
- Basit Randomizasyon
- Kısıtlı (Restricted) Randomizasyon
 - Blok Randomizasyon
 - Tabakalı Randomizasyon
 - Uyarlanabilir (Adaptif randomizasyon)

Randomizasyon

- Katılımcı oranı dengesizlik gösteriyorsa, yani 1:1 değilse, çalışmanın gücü düşecektir.
 - İki grupta toplam 40 katılımcının yer aldığı bir çalışmada,
 - her bir grupta 20 katılımcı olduğunda güç %80
 - bu oran 25/15 için %77,
 - 30/10 için %67



Randomizasyon



Probability curves of imbalance between two groups for complete randomization as a function of total sample size (n). When $n = 40$, there is a 52.7% chance of imbalance beyond 10% (allocation ratio 45%–55%) (point A). When $n = 200$, there is a 15.7% chance of imbalance (point B), but $n = 400$ results in only 4.6% chance of imbalance (point C).

Randomizasyon

- Katılımcı sayısı her zaman artırılmaz
- Blok randomizasyon katılımcı sayısındaki dengesizliği çözmeye yardımcı olurken, tabakalı randomizasyon ve adaptif randomizasyon prognostik faktörlerdeki dengesizliği çözmeye yardımcı olabilir.

Randomizasyon

- Okuyucunun rastgele atama dizisinin oluşturulması için kullanılan yöntemleri ve atamadaki yanlılık olasılığını değerlendirebilmesi için yeterli bilgi sağlanmalıdır.
- Ayrıntıya girmeden "rastgele atama (random allocation)", "rastgeleleştirme (randomisation)" veya "rastgele (random)" gibi terimler yeterli değil
- Rastgele sayılar tablosu veya bilgisayar programı ile rastgele sayı/kısıtlı randomizasyon belirtilmeli
- Randomizasyon sürecine ilişkin bilgilerin ayrı bir ek dosya olarak değil (supplementte değil) ana makalede yer alması önemli.

Randomizasyon

- Blok randomizasyon için, yazarlar blokların nasıl oluşturulduğu (örneğin, bilgisayar rastgele sayı üretici ile permütasyonlu blok tasarımı kullanılarak), blok/blokların boyutu ve **blok boyutunun sabit mi yoksa rastgele mi değiştiği** hakkında ayrıntılı bilgi vermelidir.
- Çalışmacılar blok boyut(lar)ının farkına vardıysa, bu bilgi de rapor edilmelidir
- Yazarlar, tabakalandırmanın kullanılıp kullanılmadığını, kullanıldıysa hangi faktörlerin dahil edildiğini (bölge, cinsiyet, hastalık evresi gibi) belirtmelidir.

Sıra oluşturma

8a. Rastgele atama dizisini oluşturmak için kullanılan yöntem

8b. Randomizasyon türü; herhangi bir kısıtlamanın ayrıntıları (bloklama ve blok boyutu gibi)

Randomisation and masking

Children aged 5–36 months who fulfilled the eligibility criteria were randomly assigned (2:1) to receive vaccinations with R21/Matrix-M or a licensed rabies vaccine (Abhayrab), respectively. For the booster vaccination at 12 months, participants received the same vaccine.

Randomisation was done using an electronic interactive web response system (DiagnoSearch Life, Thane, India). Randomisation was stratified by trial site (seasonal or standard), and potential confounders, including age (5–12 months, 13–24 months, or 25–36 months) and sex (male or female), using block randomisation with variable block sizes.

Atamanın Gizlenmesi (Allocation concealment)

9. Rastgele atama sırasını uygulamak için kullanılan mekanizma (sırayla numaralandırılmış kaplar gibi), müdahaleler atanana kadar sırayı gizlemek için atılan her türlü adımı tanımlama

Katılımcıların müdahaleyi alacakları zamana kadar gizlenmesi.

Bu şekilde randomizasyonu bozabilecek uygulamalar önlenabilir

- Genel durumu kötü bir hastanın kontrol grubuna atandığını öğrenen bir araştırmacı hastayı tedavi grubuna almak isteyebilir
- Prognozu iyi olmayan bir hastanın tedavi grubuna randomize edildiğini öğrenen bir araştırmacı katılımcıyı çalışmaya dahil etmek istemeyebilir

Atamanın Gizlenmesi (Allocation concealment)

- Atamanın gizlenmesi, körlüme ile karıştırılmamalı
- Atamanın gizlenmesi seçim yanlılığını önlemeye çalışır, atama sırasını korur ve her zaman başarıyla uygulanabilir.
- Ancak, körlüme tespit yanlılığını (information bias) önlemeye çalışır, her zaman uygulanamaz.

Atamanın Gizlenmesi (Allocation concealment)

- M¼dahaleler (genellikle ilaçlar), atama sırasına g¼re sıralı olarak numaralandırılmış ¼zdeş kaplarda gizlenir
- Atamaların sıralı olarak numaralandırılmış, opak, m¼h¼rl¼ zarflara konulması, ¼zenle geliştirilmesi ve gizlenmesi halinde iyi bir atama gizleme mekanizması olabilir.
- Araştırmacılar zarfların ışığa tutulduğunda opak olmasını ve katılımcının adı ve diğer detayları uygun zarfın ¼zerine yazıldıktan sonra açılmasını sağlamalıdır.

Uygulama

10. Rastgele atama sırasını kim oluşturdu, katılımcıları kim kaydetti ve katılımcıları müdahalelere kim atadı

- Katılımcıları bir araştırmaya randomize etme sürecinin üç farklı adımı vardır: **sıra oluşturma, atamanın gizlemesi ve uygulama**
- Eğer bir kişi sıra oluşturma veya atama gizleme adımlarında yer alıyorsa, ideal olarak uygulama adımında yer almamalıdır.

Uygulama

10. Rastgele atama sırasını kim oluşturdu, katılımcıları kim kaydetti ve katılımcıları müdahalelere kim atadı

- Dışarıdan katılım
 - Eczane,merkezi telefon randomizasyon sisteminin kullanılması
- Dışarıdan katılımın mümkün olmadığı durumlarda, atama gizlemenin mükemmel bir yöntemi numaralandırılmış konteynerlerin kullanılması

Uygulama

10. Rastgele atama sırasını kim oluşturdu, katılımcıları kim kaydetti ve katılımcıları müdahalelere kim atadı

- Atama sırasını oluşturan kişi bir kopyasını saklayabilir ve bir çalışma için potansiyel katılımcılarla görüşürken buna başvurabilir.
- Araştırmacılar atama çizelgesinin öngörülemez olmasını ve çizelgeyi oluşturan kişiden bile uzakta kilitli tutulmasını (örneğin kayıt yerine erişilemeyen bir binadaki bir kasada) sağlamalıdır.
- Araştırmanın raporu, araştırmacıların atama listesini nerede sakladığını belirtmelidir.

Uygulama

10. Rastgele atama sırasını kim oluşturdu, katılımcıları kim kaydetti ve katılımcıları müdahalelere kim atadı

- **Örnek:** Atama yapılan grubun ayrıntıları, sırayla numaralandırılmış, opak, mühürlü zarflar içinde bulunan renkli kartlarda verilmiştir. Kartlar her serviste kararlaştırılan bir yerde muhafaza edilmiştir. Randomizasyon, doğumun 2. evresinin sonunda, ebenin vajinal doğumun yakın olduğunu düşündüğü anda gerçekleştirilmiştir. Bir kadını çalışmaya dahil etmek için ebe, ardışık olarak numaralandırılmış bir sonraki zarfı açmıştır.

Maskeleme (Körleme)

11a. Yapıldıysa, müdahalelere atandıktan sonra kimler kör edildi (örneğin, katılımcılar, bakım sağlayıcılar, sonuçları değerlendirenler) ve nasıl

- Tespit ve gözlem yanlılığı riskini önlemeye yarar (Bilgi toplamaya bağlı yanlılığı önler)
 - Tek kör
 - Çift kör
 - Üçlü kör

label. The trial was double-blinded: participants, their families, all investigators, the laboratory teams, and the local study team were all masked to treatment.

Maskeleye (Körleme)

- Katılımcılar tedavi atamalarını bildiklerinde farklı tepkiler verebilirler (**plasebo/nosebo etkisi**)
- Maskeleye eksikliği müdahaleye uyumu, araştırmadan ayrılma riskini etkileyebilir.
- Kör olmayan **veri toplayıcıları** sonuçları farklı şekilde değerlendirebilir (sıklık veya zamanlama gibi), anormal bulguların ölçümlerini tekrarlayabilir.
- Kör olmayan **araştırmacılar** öznel sonuçları farklı şekilde değerlendirebilir
- Kör olmayan **veri analistleri**, uygun zaman noktalarının veya sonuçların seçilmesi gibi analitik stratejilerin seçimi ve hastaları analizlerden çıkarma kararları yoluyla yanlılığa neden olabilir.
- Maskeleye, sonuç ölçümleri ağrının değerlendirilmesi gibi bazı **özellikler içerdiğinde** özellikle önemlidir.

11b. İlgili ise, müdahalelerin benzerliğinin tanımı

- Atamanın gerçekten rastgele yapıldığından emin olmak için gizliliğe dair kanıt aradığımız gibi, maskeleye yöntemine dair de kanıt ararız.
- Katılımcıların veya sağlık hizmeti sağlayıcılarının maskelendiği çalışmalarda, yazarlar müdahalelerin özelliklerinin (görünüm, tat, koku ve uygulama yöntemi gibi) benzerliğini belirtmelidir

Malaria and control vaccines were prepared by the pharmacists using the same type of syringe, the same volume, and they were the same colour and consistency. The contents of the syringe were masked with an opaque label. The trial was double-blinded: participants, their

İstatistiksel yöntemler

- İzlenmesi gereken ilke, "Orijinal verilere erişimi olan bilgili bir okuyucunun raporlanan sonuçları doğrulamasını sağlayacak kadar ayrıntılı istatistiksel yöntemler açıklamak
- Etki büyüklüğü ile birlikte ilgili güven aralığı verilmeli
- p değeri, elde edilen sonuçların şans eseri ortaya çıkmış olma olasılığı
- $p < 0,05$ yerine gerçek p değerleri (örneğin, $p=0,003$) tercih edilmeli

12a. Birincil ve ikincil sonuçlar için grupları karşılaştırmak için kullanılan istatistiksel yöntemler

For analyses of clinical malaria in the modified per-protocol and per-protocol populations, follow-up started 14 days after the third vaccination and finished at 12 months' follow-up, when the booster was given, or the date of study withdrawal, whichever occurred first. For the modified intention-to-treat analysis, follow-up started 14 days after the final primary series vaccination was received and finished with the same criteria applied to the modified per-protocol population. The primary analysis was time to first episode of clinical malaria and was analysed by Cox regression stratified by study site (seasonal or standard). A secondary analysis of rate of all (multiple) clinical malaria episodes was analysed by Cox

regression, with a robust standard error to account for multiple episodes in the same child. Analyses adjusted for confounding factors of sex (male or female), age at randomisation (5–12 months, 13–24 months, and 25–36 months), number of rounds of seasonal malaria chemoprevention (1, 2, 3, and 4 or more), and bed net use (adequate or not) were carried out.

Vaccine efficacy was calculated as 1 minus the hazard ratio (HR). Kaplan-Meier graphs of time to first malaria episode and Nelson-Aalen plots of cumulative hazard of all malaria episodes were presented. Analyses stratified by study site and by age are presented.

12b. Alt grup analizleri ve düzeltilmiş analizler gibi ek analizler için yöntemler

- Yanlış bulgulara yönelik yüksek risk nedeniyle, alt grup analizleri genellikle önerilmemekte
- Bu tür analizler büyük bir güvenilirliğe sahip değil
- Randomize kontrollü çalışmalarda düzeltme (adjustment) ihtiyacı gözlemsel çalışmalara göre daha az olsa da, özellikle bir veya daha fazla değişkenin prognostik olduğu düşünülüyorsa, düzeltilmiş bir analiz kullanılabilir.
- Adjustment kararı, başlangıçtaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına göre belirlenmemeli
- Düzeltilmiş analizlerin gerekçesi ve kullanılan istatistiksel yöntemler belirtilmeli

12b. Alt grup analizleri ve düzeltilmiş analizler gibi ek analizler için yöntemler

Vaccine efficacy against severe malaria was estimated in the same way. Asymptomatic malaria infection at 12 months and 18 months were analysed using a log binomial model, including the randomised group as a covariate. This analysis was also done adjusting for the confounding factors previously described. To assess whether vaccine efficacy waned over the course of 12 months and according to seasonal or standard vaccine administration, a post-hoc efficacy analysis in 3-month periods at seasonal and standard sites was performed.

To maintain masking for the ongoing follow-up, analyses were performed by statisticians external to the clinical trial teams.

Bulgular

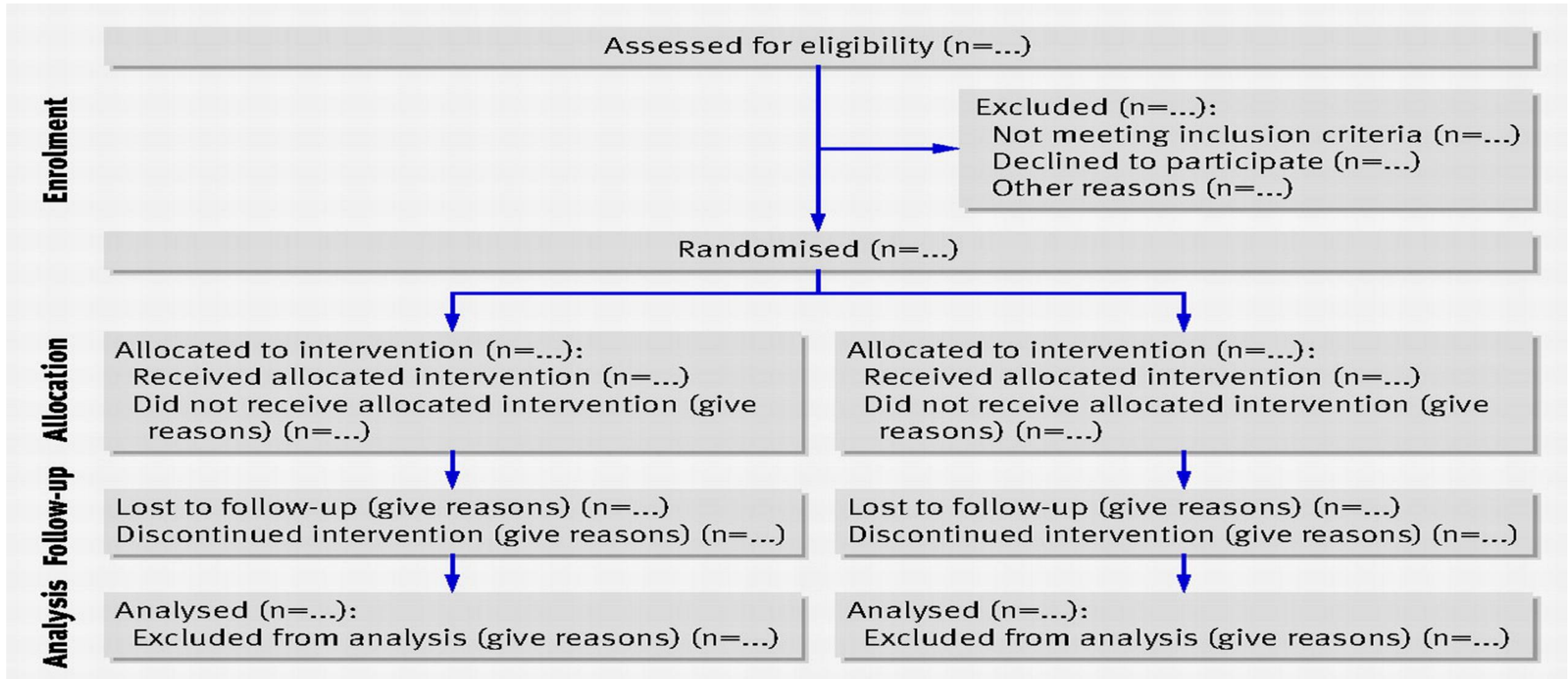
Akış şeması

13a. Her grup için, rastgele atanan, amaçlanan tedaviyi alan ve birincil sonuç için analiz edilen katılımcıların sayısı

13b. Her grup için, randomizasyon sonrası kayıplar ve hariç tutulmalar, nedenleriyle birlikte

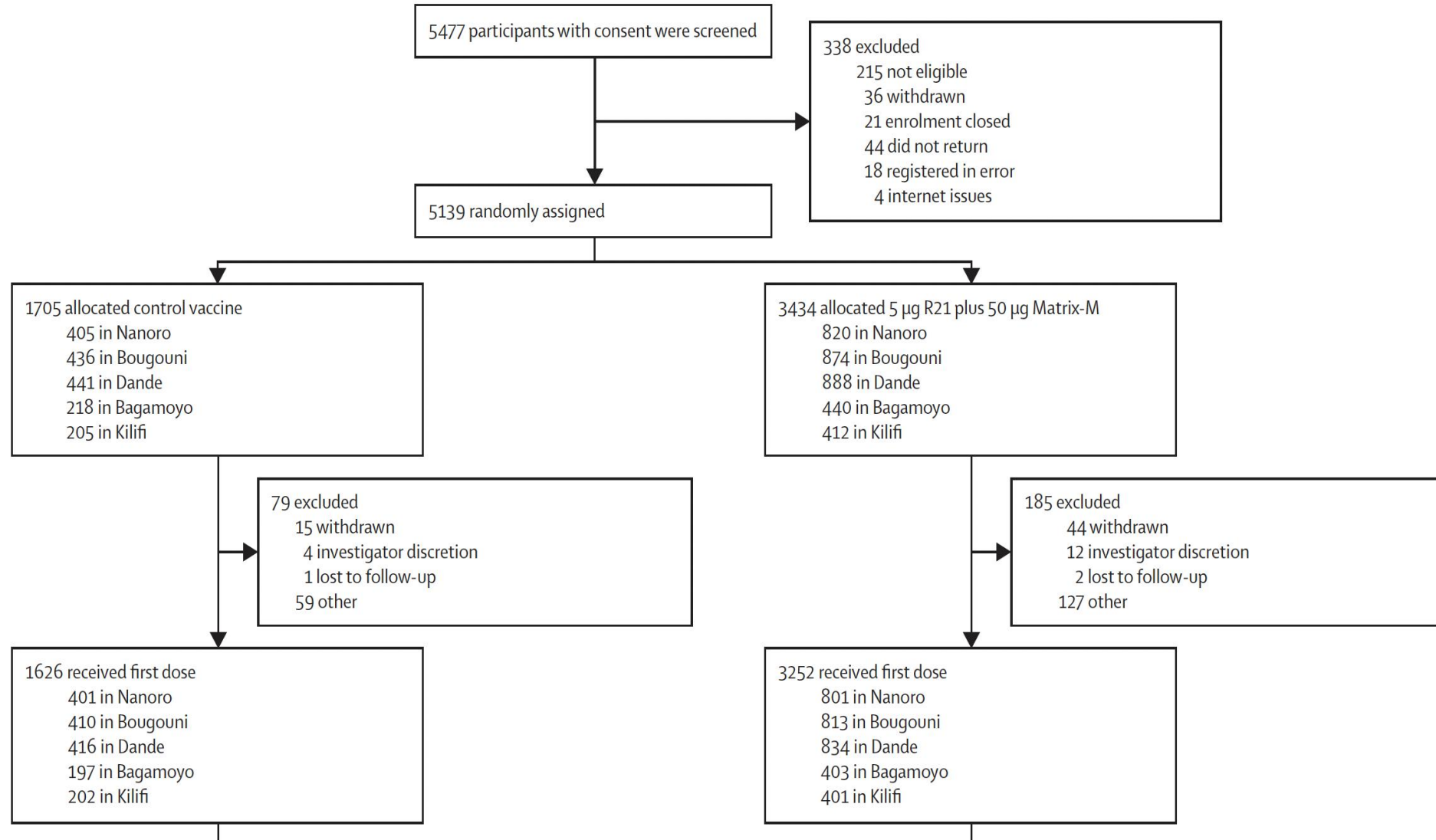
- Dış geçerliliğin değerlendirilmesi
- İç geçerliliğin değerlendirilmesi
- Intention to treat analizine göre analiz edilip edilmediğinin değerlendirilmesi

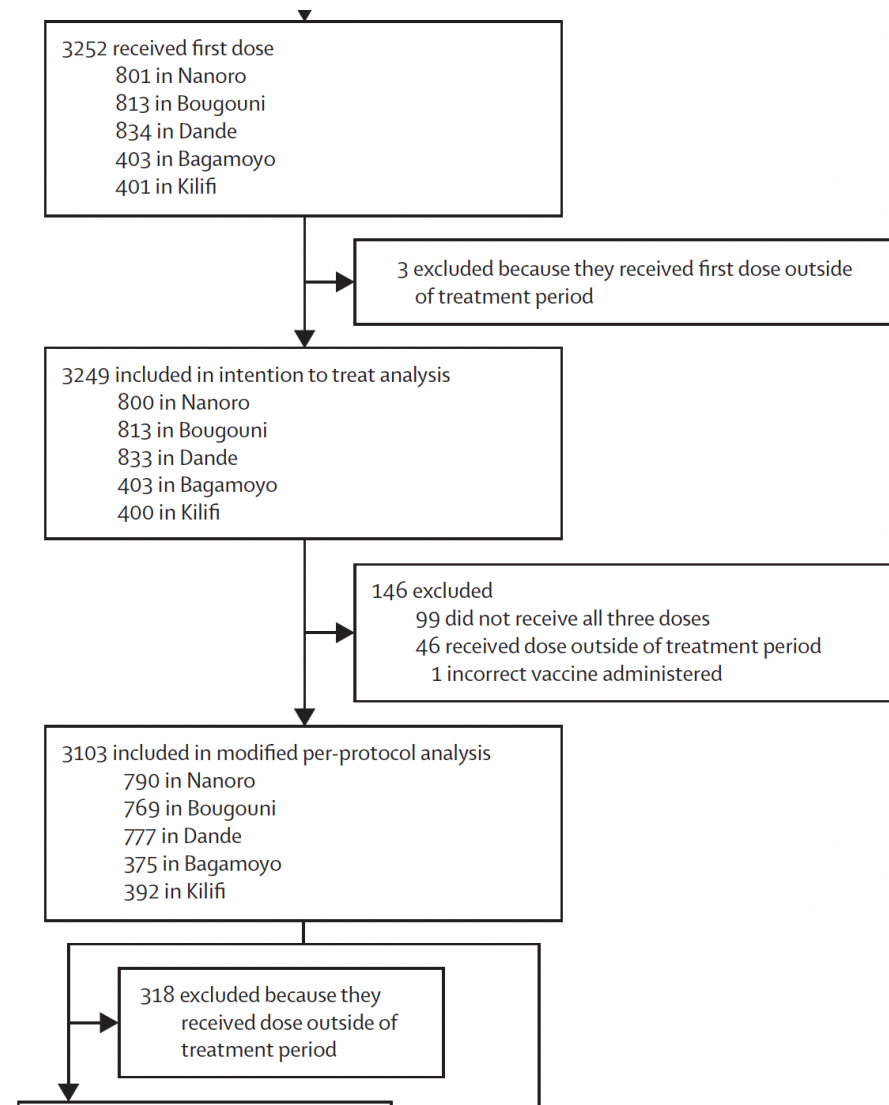
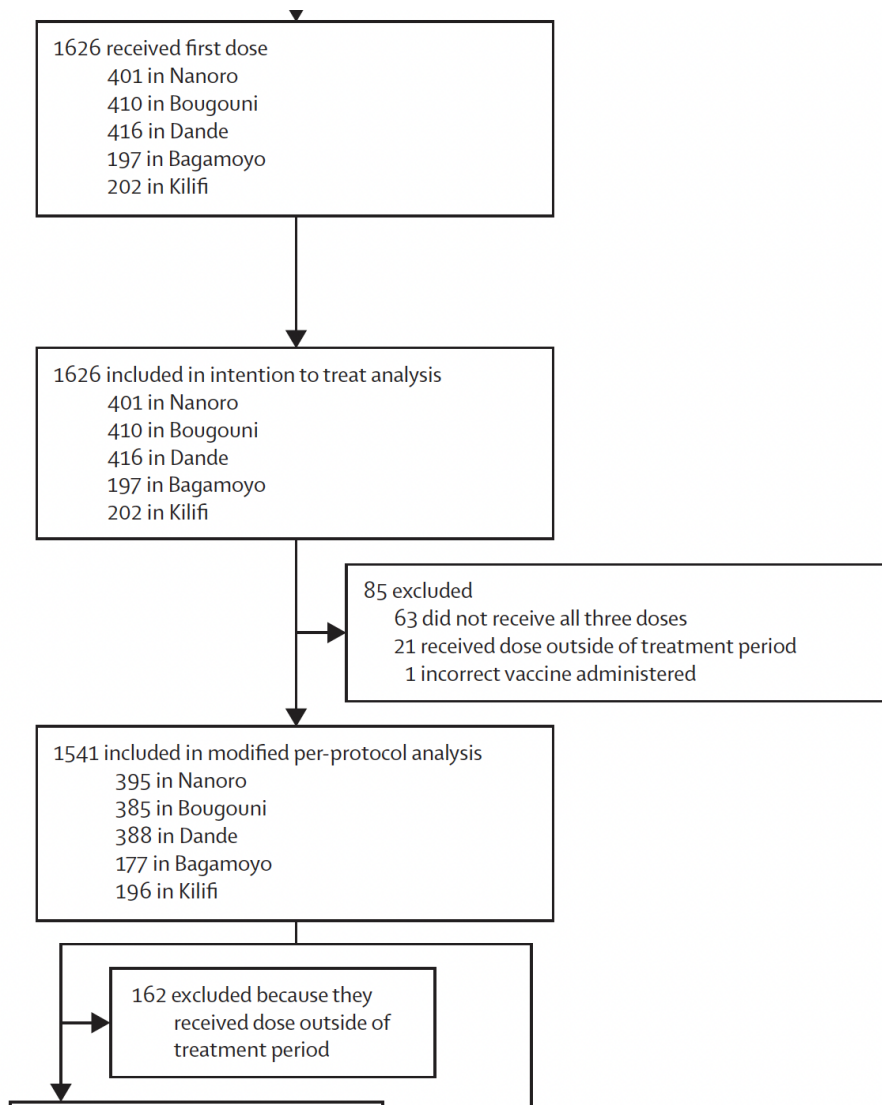
Akış şeması



İki gruplu, paralel, randomize bir çalışmanın akış diyagramı (Kayıt, müdahale ataması, takip ve veri analizi)

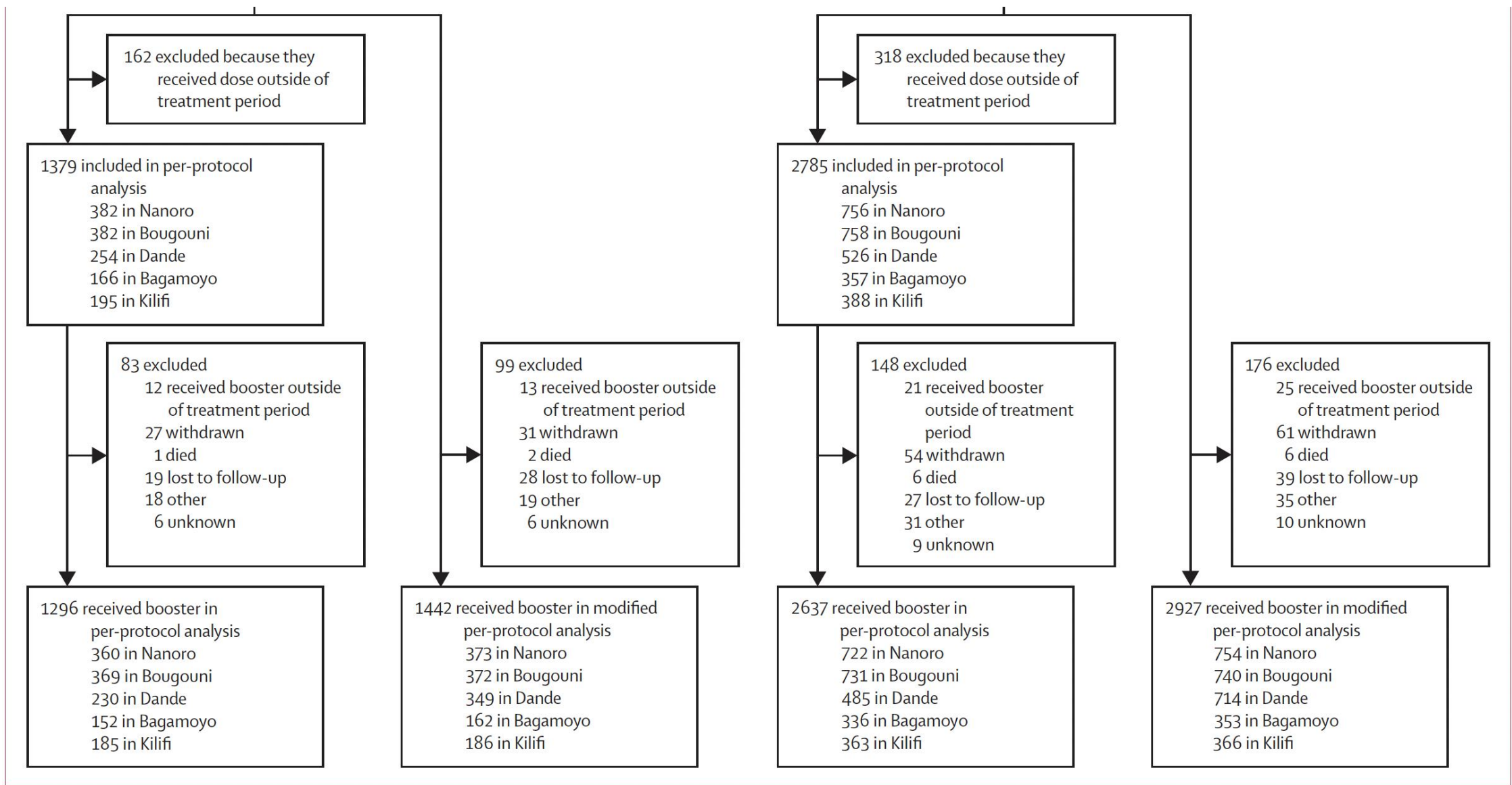
Akış şeması





"Protokol sapması" teriminin kullanılması, randomizasyondan sonra katılımcıların hariç tutulmasını haklı çıkarmak için yeterli değildir.

Protokol sapmasının niteliği ve katılımcıların randomizasyondan sonra hariç tutulmasının kesin nedeni bildirilmeli



Çalışmaya alım

14a. Çalışmaya alım ve takip dönemlerini tanımlayan tarihler

- Sonucun bir olaya kadar geçen süre olduğu birçok çalışmada, tüm katılımcıların takibi belirli bir tarihte sonlandırılmaktadır.
- Bu tarih verilmeli, medyan (minimum-maksimum) takip süresinin bildirilmeli

Results

From April 14, 2021, to Jan 12, 2022, 5477 children aged 5–36 months consented to be screened, of whom 5139 were randomly assigned to control vaccine (n=1705) or R21/Matrix-M (n=3434; figure 1; appendix pp 14–15). 3252 participants in the R21/Matrix-M group and 1626 in the control group received the first dose, and 3103 participants in the R21/Matrix-M group and 1541 in the control group were included in the modified per-protocol analysis. The median follow-up time for the modified per-protocol population, from 14 days after the third dose of the primary series to 12 months, was 351 (IQR 345–351) days (appendix p 16). Baseline

14b. Çalışmanın neden sona erdiği veya durdurulduğu

- Randomize kontrollü çalışmalar örneklem büyüklüğü hedefine, olay sayısı hedefine, takip süresi hedefine veya planlanan kapanış tarihine ulaştıklarında sona erebilir.
- Beklenenden daha fazla etkinlik/zarar
- Finansman
- Araştırmayı durdurma kararını kimin aldığı, fon sağlayan kuruluşun araştırmayı durdurma kararında oynadığı rolün bildirilmesi önerilir

Örnek: "Ocak 2000'de aşı tedarikiyle ilgili sorunlar, kombine DBT/Hib aşısının tüm hücre bileşeninin ülke çapında geçici olarak aselüler boğmaca aşısıyla değiştirilmesini gerektirmiştir. Bu aşı farklı bir lokal reaktogenite profiline sahip olduğundan, çalışmanın erken durdurulması kararı verildi."

15. Temel veriler

Her grup için temel demografik ve klinik özellikleri gösteren bir tablo

- Randomizasyon yapıldıysa, iki grubun **başlangıç özellikleri** arasındaki farklılıklar tesadüfidir
- İstatistiksel testlerle karşılaştırma yapmak ve p-değerlerini raporlamak gereksizdir (Tanımlayıcı tablolarda)

15. Temel veriler

- Her grup için temel demografik ve klinik özellikleri gösteren bir tablo

	R21/Matrix-M (n=3103)	Control (n=1541)	Total (N=4644)
Sex			
Male	1607/3103 (51.8%)	805/1541 (52.2%)	2412/4644 (51.9%)
Female	1496/3103 (48.2%)	736/1541 (47.8%)	2232/4644 (48.1%)
Age, months	19.1 (9.0)	18.9 (9.0)	19 (9.0)
Weight, kg	9.7 (2.0)	9.6 (2.1)	9.7 (2.0)
Weight for age*			
Normal (WAZ>-2)	2634/3102 (84.9%)	1292/1538 (84.0%)	3926/4640 (84.6%)
Underweight (WAZ-3 to -2)	413/3102 (13.3%)	202/1538 (13.1%)	615/4640 (13.3%)
Severely underweight (WAZ<-3)	55/3102 (1.7%)	44/1538 (2.9%)	99/4640 (2.1%)
Use of bed net at day 70*			
No adequate bed net	92/3096 (2.9%)	52/1535 (3.4%)	144/4631 (3.1%)
Adequate bed net	3006/3096 (97.1%)	1483/1535 (96.6%)	4489/4631 (96.9%)
Number of rounds of seasonal malaria chemoprevention in 2021			
Not eligible for seasonal malaria chemoprevention	767/3103 (24.7%)	373/1541 (24.2%)	1140/4644 (24.6%)
0	68/3103 (2.2%)	38/1541 (2.5%)	106/4644 (2.3%)
1	430/3103 (13.9%)	201/1541 (13%)	631/4644 (13.6%)
2	357/3103 (11.5%)	166/1541 (10.8%)	523/4644 (11.3%)
3	354/3103 (11.4%)	214/1541 (13.9%)	568/4644 (12.2%)
4+	1127/3103 (36.3%)	549/1541 (35.6%)	1676/4644 (36.1%)

Data are n/N (%) or mean (SD). All participants received three vaccinations, 4 weeks apart as part of the primary series of vaccinations. Day 70 is the timepoint that insecticide-treated net use is assessed, which corresponds to 14 days after the third vaccine (when efficacy follow-up time begins). Adequate use refers to no holes being present. A round of seasonal malaria chemoprevention is three doses of treatment received per month during the malaria season. Seasonal malaria chemoprevention was only administered in areas where it is policy and standard of care (Nanoro, Bougouni, and Dande). WAZ= Weight-for-age Z-score. *Denominators differ due to missing data.

Table 1: Baseline characteristics of participants in the modified per-protocol population

Sonucun ölçümü

- Önceden belirlenmiş birincil ve ikincil sonuçlar, katılımcıların dağılımından ve tedavi kollarından haberdar olmayan bağımsız gözlemciler tarafından toplanmalıdır.
- Objektif ölçümler
- **Sonuç randomize edilen tüm hastalarda toplanmalı**
- **Sonuç verisi eksik hasta sayısı mümkün olduğunca en aza indirilmelidir.**
- Yüksek kayıp oranı, yanlış tahminlere yol açabilir.

Analiz edilen sayılar

16. Her grup için, her analize dahil edilen katılımcı sayısı (payda) ve analizin orijinal olarak atanmış gruplara göre yapılıp yapılmadığı

- Akış diyagramı analiz edilen katılımcı sayısını gösterse de, bu sayılar genellikle farklı sonuç ölçümleri için değişiklik gösterir.
 - Tüm analizler için grup başına katılımcı sayısı verilmelidir.
- Intention to treat (ITT) analizi
- Per protocol (PP) analizi

Analiz edilen sayılar

16. Her grup için, her analize dahil edilen katılımcı sayısı (payda) ve analizin orijinal olarak atanmış gruplara göre yapılıp yapılmadığı

- Bazı katılımcılar için çalışma protokolü tam olarak uygulanmamış olabilir
 - Dahil edilme kriterlerini karşılamayan (yanlış tanı, çok genç gibi), yasaklanmış bir ortak müdahale alan, amaçlanan tedavinin tamamını almayan veya farklı bir tedavi alan ya da hiçbir müdahale almayan katılımcılardır.
- Protokol sapmalarıyla başa çıkmanın en basit yolu bunları göz ardı etmektir: protokole uyulup uyulmadığına bakılmaksızın tüm katılımcılar analize dahil edilebilir ve bu da ITT yaklaşımıdır.

Analiz edilen sayılar

16. Her grup için, her analize dahil edilen katılımcı sayısı (payda) ve analizin orijinal olarak atanmış gruplara göre yapılıp yapılmadığı

- "Modifiye ITT" terimi, protokole yeterince uymayan katılımcıları, özellikle de müdahalenin tanımlanmış asgari miktarını almayanları hariç tutan bir analiz
- Hastaların analiz dışında bırakılması randomizasyonu tehlikeye atar ve sonuçlarda yanlılığa yol açabilir→PP analizi randomize olmayan bir karşılaştırma olarak etiketlenmeli

Analiz edilen sayılar

16. Her grup için, her analize dahil edilen katılımcı sayısı (payda) ve analizin orijinal olarak atanmış gruplara göre yapılıp yapılmadığı

- ITT analizi yerine PP analizi genellikle müdahalenin etkisinin olduğundan fazla tahmin edilmesine neden olur, yanlılığa neden olabilir
- Takipten çıkma hastanın tedaviye verdiği yanıtla ilişkili ise yanlılık ortaya çıkabilir.
- Müdahale grupları arasında takipten çıkma sıklığı veya nedenleri farklılık gösterdiğinde endişe duyulmalıdır.

Analiz edilen sayılar

16. Her grup için, her analize dahil edilen katılımcı sayısı (payda) ve analizin orijinal olarak atanmış gruplara göre yapılıp yapılmadığı

- ITT analizini gerçekleştirmek sonuca (outcome) ulaşmanın imkansız olduğu durumda zor
- ITT analizinde bile tam olarak hangi hastaların dahil edildiği güvenilir bir şekilde açıklanmamakta
- Bu nedenle, CONSORT kontrol listesinde, ITT'ye yönelik öneri kaldırılarak her bir analize tam olarak kimlerin dahil edildiğinin açık bir şekilde tanımlanması önerilmiş

In the modified per-protocol population, when evaluating the primary objective at the seasonal sites, 708 participants had an episode of clinical malaria according to the primary case definition, compared with 383 participants at the standard sites. Comparing the malaria vaccine group with the control group, vaccine efficacy was 75% (95% CI 71–79; $p < 0.0001$) at the seasonal sites and 68% (61–74; $p < 0.0001$) at the standard sites (figure 2; table 2). Efficacy estimates from the per-protocol and modified intention-to-treat analyses were similar (data not shown).

At the Dande site, when evaluating the difference in efficacy between those who had a 3–6 week interval and those who had a 7–16 week interval between the second and third dose, there was no significant difference in vaccine efficacy ($p = 0.97$; appendix p 18). Over 12 months, there was a rate reduction of 868 (95% CI 762–974) cases per 1000 child-years at the seasonal sites and 296 (231–362) cases per 1000 child-years at the standard sites, with the larger number of cases averted at seasonal sites reflecting a much higher incidence of malaria (appendix p 19).


Combining all the sites, 1091 participants had an episode of clinical malaria according to the primary case definition. These cases were in 464 (15.0%) of 3102 participants in the R21/Matrix-M group and 627 (40.7%) of 1541 participants in the control group. Overall, vaccine efficacy was 73% (95% CI 70–76; $p < 0.0001$; figure 2; table 2) and total cases averted over 12 months was 583 (95% CI 520–647; appendix p 19).

When considering multiple episodes of malaria, similar estimates of vaccine efficacy were shown: 75% (95% CI 71–78; $p < 0.0001$) at the seasonal sites and 67% (59–73; $p < 0.0001$) at the standard sites. Across all sites, vaccine efficacy against multiple episodes of malaria was 72% (69–75; $p < 0.0001$; table 2; appendix p 21).

Epidemiyolojik Ölçütler

	Hastalık (Sonuç) Var	Hastalık (Sonuç) Yok	Toplam
Müdahale Grubu	A	B	A+B
Kontrol Grubu	C	D	C+D

- Müdahale grubunda insidans= $A/A+B$
- Kontrol grubunda insidans= $C/C+D$
- Rölatif risk
 - Risk ratio= $(A/A+B)/(C/C+D)$
 - Rate ratio= $(A/\text{Müdahale grubunda izlem süresi})/(C/\text{Kontrol grubunda izlem süresi})$
- Risk farkı= Kontrol grubunda insidans-Müdahale grubunda insidans
- Koruyuculuk oranı= Kontrol grubunda insidans-Müdahale grubunda insidans/Kontrol grubunda insidans (1-RR)

- Number needed to treat (NNT)
 - Number needed harm (NNH)
- 
- 1/Risk farkı

Sonuçlar ve tahmin

17a. Her bir birincil ve ikincil sonuç için, her grup için sonuçlar ve tahmini etki büyüklüğü ve kesinliği (%95 güven aralığı gibi) sunulmalı

- İkili sonuçlar için (RR ve risk farkı gibi) paydalar veya olay sayıları da rapor edilmeli
- NNT,NNH olarak da ifade edilmesi yararlı olabilir.
- Sonuçlar, sadece istatistiksel olarak anlamlı veya "ilginç" olan analizler için değil, planlanan tüm birincil ve ikincil sonlanım noktaları için raporlanmalı
 - Seçici raporlama yaygın ve ciddi bir sorun
 - Ara analizlerin yapıldığı çalışmalarda, yorumlama ara sonuçlara değil, nihai sonuçlara odaklanılmalı

In the modified per-protocol population, when evaluating the primary objective at the seasonal sites, 708 participants had an episode of clinical malaria according to the primary case definition, compared with 383 participants at the standard sites. Comparing the malaria vaccine group with the control group, vaccine efficacy was 75% (95% CI 71–79; $p < 0.0001$) at the seasonal sites and 68% (61–74; $p < 0.0001$) at the standard sites (figure 2; table 2). Efficacy estimates from the per-protocol and modified intention-to-treat analyses were similar (data not shown).

At the Dande site, when evaluating the difference in efficacy between those who had a 3–6 week interval and those who had a 7–16 week interval between the second and third dose, there was no significant difference in vaccine efficacy ($p = 0.97$; appendix p 18). Over 12 months, there was a rate reduction of 868 (95% CI 762–974) cases per 1000 child-years at the seasonal sites and 296 (231–362) cases per 1000 child-years at the standard sites, with the larger number of cases averted at seasonal sites reflecting a much higher incidence of malaria (appendix p 19).

Combining all the sites, 1091 participants had an episode of clinical malaria according to the primary case definition. These cases were in 464 (15.0%) of 3102 participants in the R21/Matrix-M group and 627 (40.7%) of 1541 participants in the control group. Overall, vaccine efficacy was 73% (95% CI 70–76; $p < 0.0001$; figure 2; table 2) and total cases averted over 12 months was 583 (95% CI 520–647; appendix p 19).

When considering multiple episodes of malaria, similar estimates of vaccine efficacy were shown: 75% (95% CI 71–78; $p < 0.0001$) at the seasonal sites and 67% (59–73; $p < 0.0001$) at the standard sites. Across all sites, vaccine efficacy against multiple episodes of malaria was 72% (69–75; $p < 0.0001$; table 2; appendix p 21).

	Number of participants	Participants with 0 episodes	Participants with 1 episode	Participants with 2 episodes	Participants with 3+ episodes	Rate (events/child-years)	Unadjusted vaccine efficacy (95% CI)	p value	Adjusted* vaccine efficacy (95% CI)	p value
Time to first clinical malaria episode										
All sites										
Control	1541	0.59 (627/1061.2)	1 (ref)	..	1 (ref)	..
R21/Matrix-M	3102	0.17 (464/2681.4)	0.73 (0.69-0.76)	<0.0001	0.73 (0.70-0.76)	<0.0001
Seasonal sites										
Control	780	0.95 (407/428.4)	1 (ref)	..	1 (ref)	..
R21/Matrix-M	1559	0.24 (301/1275.4)	0.75 (0.71-0.78)	<0.0001	0.75 (0.71-0.79)	<0.0001
Standard sites										
Control	761	0.35 (220/632.8)	1 (ref)	..	1 (ref)	..
R21/Matrix-M	1543	0.12 (163/1406.0)	0.68 (0.60-0.74)	<0.0001	0.68 (0.61-0.74)	<0.0001
Nanoro site										
Control	395	1.70 (275/161.8)	1 (ref)	..	1 (ref)	..
R21/Matrix-M	790	0.40 (239/598.9)	0.73 (0.68-0.77)	<0.0001	0.73 (0.68-0.78)	<0.0001
Bougouni site										
Control	385	0.50 (132/266.6)	1 (ref)	..	1 (ref)	..
R21/Matrix-M	769	0.09 (62/676.5)	0.80 (0.73-0.85)	<0.0001	0.80 (0.73-0.85)	<0.0001
Dande site										
Control	388	0.44 (139/313.9)	1 (ref)	..	1 (ref)	..
R21/Matrix-M	776	0.12 (84/717.9)	0.74 (0.66-0.80)	<0.0001	0.74 (0.66-0.80)	<0.0001
Bagamoyo site										
Control	177	0.24 (36/150.4)	1 (ref)	..	1 (ref)	..
R21/Matrix-M	375	0.12 (40/335.9)	0.52 (0.24-0.69)	0.0016	0.53 (0.25-0.70)	0.0013
Kilifi site										
Control	196	0.27 (45/168.5)	1 (ref)	..	1 (ref)	..
R21/Matrix-M	392	0.11 (39/352.2)	0.59 (0.37-0.73)	<0.0001	0.60 (0.39-0.74)	<0.0001
Eastern African sites (Bagamoyo and Kilifi)										
Control	373	0.25 (81/318.9)	1 (ref)	..	1 (ref)	..
R21/Matrix-M	767	0.11 (79/688.1)	0.56 (0.40-0.68)	<0.0001	0.57 (0.41-0.68)	<0.0001

	Number of participants	Participants with 0 episodes	Participants with 1 episode	Participants with 2 episodes	Participants with 3+ episodes	Rate (events/child-years)	Unadjusted vaccine efficacy (95% CI)	p value	Adjusted* vaccine efficacy (95% CI)	p value
Time to all clinical malaria episodes										
All sites										
Control	1541	914 (59.3%)	341 (22.1%)	139 (9.0%)	147 (9.5%)	0.81 (1174/1455.1)	1	..	1	..
R21/Matrix-M	3102	2639 (85.1%)	335 (10.8%)	88 (2.8%)	41 (1.3%)	0.22 (652/2922.4)	0.72 (0.69-0.75)	<0.0001	0.72 (0.69-0.75)	<0.0001
Seasonal sites										
Control	780	373 (47.8%)	184 (23.6%)	101 (12.9%)	122 (15.6%)	1.16 (852/731.5)	1	..	1	..
R21/Matrix-M	1559	1258 (80.7%)	211 (13.5%)	60 (3.8%)	30 (1.9%)	0.30 (435/1460.0)	0.74 (0.71-0.78)	<0.0001	0.75 (0.71-0.78)	<0.0001
Standard sites										
Control	761	541 (71.1%)	157 (20.6%)	38 (5.0%)	25 (3.3%)	0.45 (322/723.5)	1	..	1	..
R21/Matrix-M	1543	1381 (89.4%)	124 (8.0%)	28 (1.8%)	11 (0.7%)	0.15 (217/1462.4)	0.67 (0.59-0.73)	<0.0001	0.67 (0.59-0.73)	<0.0001
Nanoro site										
Control	395	120 (30.4%)	100 (25.3%)	73 (18.5%)	102 (25.8%)	1.73 (642/371.3)	1	..	1	..
R21/Matrix-M	790	551 (69.7%)	161 (20.4%)	49 (6.2%)	29 (3.7%)	0.48 (360/744.3)	0.72 (0.67-0.76)	<0.0001	0.72 (0.67-0.76)	<0.0001
Bougouni site										
Control	385	253 (65.7%)	84 (21.8%)	28 (7.3%)	20 (5.2%)	0.58 (210/360.2)	1	..	1	..
R21/Matrix-M	769	707 (91.9%)	50 (6.5%)	11 (1.4%)	1 (0.1%)	0.10 (75/715.7)	0.82 (0.76-0.87)	<0.0001	0.82 (0.75-0.86)	<0.0001
Dande site										
Control	388	249 (64.2%)	102 (26.3%)	24 (6.2%)	13 (3.4%)	0.53 (195/371.3)	1	..	1	..
R21/Matrix-M	776	693 (89.2%)	71 (9.1%)	9 (1.2%)	4 (0.5%)	0.14 (103/742.0)	0.74 (0.65-0.80)	<0.0001	0.73 (0.65-0.80)	<0.0001
Bagamoyo site										
Control	177	141 (79.7%)	25 (14.1%)	4 (2.3%)	7 (4.0%)	0.35 (58/167.3)	1	..	1	..
R21/Matrix-M	375	335 (89.3%)	27 (7.2%)	11 (2.9%)	2 (0.5%)	0.16 (56/354.5)	0.54 (0.26-0.72)	0.0016	0.54 (0.26-0.71)	0.0014
Kilifi site										
Control	196	151 (77.0%)	30 (15.3%)	10 (5.1%)	5 (2.6%)	0.37 (69/185.0)	1	..	1	..
R21/Matrix-M	392	353 (90.1%)	26 (6.6%)	8 (2.0%)	5 (1.3%)	0.16 (58/365.8)	0.57 (0.32-0.73)	0.0003	0.58 (0.34-0.73)	0.0002
East African sites (Bagamoyo and Kilifi)										
Control	373	292 (78.3%)	55 (14.7%)	14 (3.8%)	12 (3.2%)	0.36 (127/352.2)	1	..	1	..
R21/Matrix-M	767	688 (89.7%)	53 (6.9%)	19 (2.5%)	7 (0.9%)	0.16 (114/720.3)	0.56 (0.39-0.68)	<0.0001	0.56 (0.39-0.68)	<0.0001
The primary case definition was the presence of an axillary temperature $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, or history of fever within the last 24 h, and <i>Plasmodium falciparum</i> asexual parasite density >5000 parasites per μL . Events refers to episode of clinical malaria according to primary case definition. Vaccine efficacy (calculated as $1 - \text{hazard ratio}$) is reported as a decimal proportion of 1.0, so 75% efficacy is reported as 0.75. *Adjusting for age at randomisation (5-12 months, 13-24 months, and 25-36 months), sex, bed net use, and number of seasonal malaria chemoprevention rounds received in 2021.										
Table 2: Time to first malaria episode and all clinical malaria episodes according to the primary case definition from 14 days after the third vaccination to 12 months in the modified per-protocol population										

17b. İkili sonuçlar için hem mutlak hem de göreceli etki büyüklüklerinin sunulması önerilir

- Risk farkının büyüklüğü, maruz kalmayan gruptaki başlangıç riskine bağlı olduğundan ve bu da popülasyonlar arasında farklılık gösterme eğiliminde olduğundan, RR'ye göre diğer popülasyonlara daha az genellenebilir.
- Sonucun yaygın olduğu hastalıklar için, 1'e yakın bir RR, halk sağlığı açısından klinik olarak önemli farklılıklara işaret edebilir.
- Sonuç nadir olduğunda büyük bir RR risk halk sağlığı açısından o kadar önemli olmayabilir

Yardımcı analizler

18. Alt grup analizleri ve düzeltilmiş analizler de dahil olmak üzere, önceden belirlenmiş olanları çalışma sırasında belirlenmiş olanlardan ayırarak yapılan diğer analizlerin sonuçları

At 12 months, in the modified per-protocol population, there had been only 12 episodes of severe malaria (five cases at the seasonal sites and seven cases at the standard sites) according to the primary case definition, resulting in insufficient power to assess vaccine efficacy against severe malaria. Vaccine efficacy against severe malaria was 67% (95% CI -4 to 90; p=0.058; appendix p 44). Seven more cases occurred at the seasonal sites by the 18-month timepoint, and there was an 18-month vaccine efficacy of 65% (-10 to 89; p=0.073; appendix p 45). Similarly, there was insufficient power to show significant vaccine efficacy against severe anaemia and malaria hospitalisations (appendix pp 46–47).

Cross-sectional blood films at 12 months after the primary series showed asymptomatic parasitaemia that was significantly higher in the control group, with 73 (5.1%) of 1436 participants having parasitaemia without fever, compared with 73 (2.5%) of 2917 participants in the R21/Matrix-M group (p<0.0001). At 18 months at the seasonal sites, 32 (4.4%) of 718 participants in the control group had asymptomatic parasitaemia compared with 29 (2.0%) of 1444 participants in the R21/Matrix-M group (p=0.0014, appendix p 48).

Zararlar

19. Her gruptaki tüm önemli zararlar veya istenmeyen etkiler (CONSORT Harm)

The R21/Matrix-M vaccine, when given as the primary series with a booster vaccination, showed a significantly higher number of local and systemic solicited adverse events within 7 days of vaccinations compared with the control vaccine ($p < 0.0001$). However, severe adverse events were uncommon and most adverse events resolved within 48–72 h. Pain was the most common solicited local adverse event (301 [18.6%] of 1615 participants in the R21/Matrix-M group and 88 [11.0%] of 802 participants in the control group experiencing at least one event) and fever the most common systemic adverse event (754 [46.7%] of 1615 participants in the R21/Matrix-M group and 201 [25.1%] of 802 participants in the control group experiencing at least one event) with both groups (appendix pp 50–51). The number of unsolicited adverse events were comparable between both vaccine groups, as well as according to sex and age distribution (appendix p 52). There were fewer adverse events after the booster vaccination.

141 serious adverse events in 129 participants were reported, with six of these being assessed as possibly, probably, or definitely related to vaccination (appendix p 53). These six events were all febrile convulsions occurring within 2 days of a vaccination. Four of these events occurred during the primary series of vaccinations and two of these were after the booster vaccination. Five of these febrile convulsions were in the R21/Matrix-M group and one was in the control group, all within 7 days of a vaccination ($p = 0.67$). The number of participants who had serious adverse events in the 5–17 month age group and the 18–36 month age group were similar between the two vaccine groups; however, the overall number of participants who had serious adverse events decreased as age increased (table 4). Sex distribution of those who had

serious adverse events was similar between the two different groups, with 77 male participants and 64 female participants reporting a serious adverse event. There was no significant difference in the number of deaths between the malaria vaccine and control group (appendix p 53), with 11 deaths reported in male participants and eight in female participants. There was insufficient power to assess vaccine efficacy against mortality. No deaths were considered related to study vaccinations.

In total, 20 adverse events of special interest were reported over the course of the study to date. These were 16 febrile convulsions, two cases of meningitis, and two cases of cerebral malaria. Both cases of meningitis were in the R21/Matrix-M group and there was one case of cerebral malaria in each group. Six of these 20 adverse events of special interest (all febrile convulsions) were considered likely related to study vaccines (appendix p 53).

Tartışma

- Temel bulguların kısa bir özeti
- Olası mekanizmaların ve açıklamaların değerlendirilmesi
- Yayınlanmış diğer çalışmalardan elde edilen ilgili bulgularla karşılaştırmayı (mümkün olduğunda mevcut çalışmanın sonuçlarını önceki **tüm ilgili çalışmaların sonuçlarıyla birleştiren sistematik bir inceleme** dahil)
- Mevcut çalışmanın kısıtlılıkları (ve bu kısıtlılıkları en aza indirmek ve telafi etmek için kullanılan yöntemler)
- Çalışmanın klinik ve araştırma sonuçlarını uygun şekilde özetleyen kısa bir bölüm

Kısıtlılıklar

20. Potansiyel yanlılık, kesin olmama ve ilgili ise analizlerin çokluğu kaynaklarını ele alan çalışma sınırlamaları

This study had some limitations. The trial was not powered to assess vaccine efficacy against clinical malaria at individual sites nor efficacy against mortality or severe malaria across all sites. However, the point estimate of vaccine efficacy against severe malaria is similar to the that against clinical malaria in the first year. There was also somewhat higher efficacy at the seasonal sites compared with standard sites. This finding might partly relate to the different timing of episodes at these sites: at seasonal sites, 82% of malaria episodes in the first year were recorded in the first 6 months of follow-up, as expected with vaccination before the malaria season, whereas only 26% of malaria episodes over the first year were recorded at the standard sites in the first 6 months. Children in malaria endemic areas receive several childhood vaccines as part of the Expanded Programme

on Immunization schedule, typically outside of the 5–7-months age group probably to be preferred for malaria primary series vaccination, but coadministration did not take place during this trial. However, an ongoing trial in Mali (NCT05155579) is assessing coadministration of R21/Matrix-M with the Expanded Programme on Immunization schedule vaccines at 6 weeks, 10 weeks, and 14 weeks of age, as well as 9 months. Data from this study will be available soon. Similarly, the use of R21/Matrix-M in HIV-infected children was not assessed in this trial, but another trial in Uganda is ongoing to explore this (NCT05385510). There have been no safety concerns in these trials to date.

Genellenebilirlik

21. Araştırma bulgularının genellenebilirliği (dış geçerlilik, uygulanabilirlik)

- Önce iç geçerlilik!
- Dış geçerlilik araştırmaya dahil edilen katılımcıların özelliklerine, araştırma ortamına, tedavi rejimlerine ve değerlendirilen sonuçlara bağlı
- Uygunluk kriterleri, ortam ve konum, müdahaleler ve bunların nasıl uygulandığı, sonuçların tanımı ve çalışmaya alım ve takip süresi hakkında yeterli bilginin açıklanması çok önemli
- Araştırmaya katılmaya uygun olduğu halde reddeden katılımcıların yüzdesi önemli

Yorumlama

22. Sonuçlarla tutarlı, fayda ve zararları dengeleyen ve diğer ilgili kanıtları dikkate alan yorumlama

This phase 3 trial differs from all previous malaria vaccine trials by evaluating the 5–36 month age group rather than just the 5–17 month age group, despite malaria vaccines likely being deployed preferentially in infants, to offer protection before the peak incidence of malaria deaths at one year of age. In the 5–17 month age group, efficacy was, interestingly, significantly higher compared with that in the 18–36 month age group at seasonal and standard sites, respectively. The mechanism of this age effect is unclear, but NANP-specific IgG responses, which correlate with vaccine efficacy, were significantly higher in the younger age group. Further work will be required to better determine the effect of age at first immunisation on efficacy, and to identify and understand other immunological correlates of efficacy, including antibody avidity measures.

As expected with childhood vaccines, pain and fever were the most common adverse events but, overall, low numbers of participants reported these events after each vaccine dose. Most adverse events were mild to moderate in severity. There were no concerning trends observed with unsolicited adverse events or serious adverse events, with no significant imbalance in deaths according to sex or vaccine group. Five febrile convulsions after 11000 doses of R21/Matrix-M were noted with one in the controls, giving a rate of one additional episode per 3700 R21/Matrix-M doses administered, but a statistically significant difference from rabies vaccination was not observed.

Diğer bilgiler

- Protokol, araştırmaya başlamadan önce bağımsız bir etik kurul tarafından incelenmeli ve onaylanmalı
- İlk katılımcının araştırmaya dahil edilmesinden önce protokol kaydedilmeli (örn www.clinicaltrials.gov)
 - Çalışma bulgularına göre sonuçların değiştirilmediğinden emin olmak
 - Olumsuz sonuçların yayınlanmadan bırakılmamasını sağlamak (Seçici raporlamaya bağlı yanlılığı önler)
- Çalışma kaydedilirken → bir veri paylaşım planı (2019)

Diğer bilgiler

Kayıt ve Protokol

23. Kayıt numarası ve çalışma kaydının adı

Çalışmanın kaydedilmesiyle, yazarlar asgari bir dizi bilgiyi bildirmekte ve bir çalışma kayıt numarası elde etmektedir.

version 17. This study is registered on ClinicalTrials.gov, NCT04704830.

24. Varsa, tam çalışma protokolüne erişilebilecek yer

Data sharing

The study protocol is provided in the appendix. Anonymised participant data will be made available when the trial is complete, upon requests directed to the corresponding author. Proposals will be reviewed and approved by the sponsor, investigators, and collaborators based on scientific merit. After approval of a proposal, data can be shared through a secure online platform after signing a data access agreement. All data will be made available for a minimum of 5 years from the end of the trial.

Finansman

25. Finansman kaynakları ve diğer destekler (ilaç temini gibi), fon sağlayıcıların rolü

Kissou, Nahya Salim Masoud, and Neema Mturi). The trial was mainly funded by the Serum Institute of India with additional funding to trial sites from Open Philanthropy and also received funding from the Wellcome Trust and the UK National Institute for Health Research Oxford Biomedical Research Centre.

Role of the funding source

Serum Institute of India, the major study funder, reviewed the data from the study and the final manuscript before submission, but the academic authors retained editorial control. The funders of the study had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

Etik konular

- Bilgilendirilmiş onam sürecinin bir parçası olarak hastalara verilen bilgiler, randomizasyonun ne olduğunu açıkça tanımlamalı (örneğin, yazı tura atmak gibi) ve hastaların müdahale veya kontrol gruplarına atanmanın neleri içerdiğinin farkında olmalarını sağlamalıdır.
- Kanıtlanmış tedavi varsa plasebo kullanan bir çalışma etik değildir.
- Müdahalenin faydalı bulunması halinde, çalışmanın sonunda kontrol grubundaki hastalara sunulması istenebilir.

- Katılımcılar çalışmadan zarar görmemeli
- Advers olaylar bildirilmeli
- Beklenmeyen, şüpheli ciddi advers olaylar (**SUSAR**)
- Kabul edilemeyecek kadar yüksek sıklıkta advers olay görülmesi, genellikle veri izleme komitesi tarafından araştırmanın erken sonlandırılmasına yol açabilir.

Klinik araştırmaların birbirini takip eden dört aşaması vardır:

- Faz I; ilacın farmakolojisini incelemek, terapötik potansiyeli araştırmak
 - Yeni bir **ilacın emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve toksisitesini** ilk kez belirlemek için az sayıda **sağlıklı gönüllüde** (20-80) yürütülür.
- Faz II; terapötik etkiyi doğrulamak
 - İlacın geliştirildiği durumdan etkilenen biraz daha büyük bir **hasta** popülasyonunda (100-300) dozu tahmin etmek, güvenlik ve terapötik etkinliği test etmek için
- Faz III; terapötik kullanım için değerlendirmek
 - Örneklem büyüklüğü tahmininden sonra ilacın etkinliğinin kesin bir çalışmasıdır
- Faz IV
 - İlaç onaylandıktan sonra yapılan pazarlama sonrası alışmalar
 - Bu tür çalışmalar, farklı hasta popülasyonlarında ilacın faydaları, optimal dozu, etkinliği ve advers olayları dahil olmak üzere ek bilgiler sağlar.

Randomize Kontrollü Çalışmaların Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Güçlü Yönleri	Kısıtlılıkları
Temporalitenin sağlanması	Maliyet, iş gücü, yoğun emek
Yüksek iç geçerlilik	Düşük dış geçerlilik (düşük genellenebilirlik)
Maruziyete (müdahaleye) araştırmacının karar vermesi	Nadir sonuçlar için uygun değil
Bilinen ve bilinmeyen karıştırıcı faktörlerin randomizasyon ile kontrolü, atamanın gizlenmesi (allocation concealment)	Nadir veya geç ortaya çıkan sonuçların tespitinde yetersizlik, kısa izlem süresi, küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle yanlış sonuçlar elde edilebilir
Sonuçların yansız yorumlanmasını sağlayan maskeleye	Efficacy/Effectiveness (İdeal koşullarda yapılan çalışmada etkili bulunan müdahale gerçek hayatta daha az etkili bulunabilir)
Veri toplamanın prospektif olması araştırma sorusunu yanıtlamada değerli olduğuna inanılan verilerin toplanmasına olanak tanır	



ELSEVIER



Journal of Clinical Epidemiology 162 (2023) 19–28

**Journal of
Clinical
Epidemiology**

ORIGINAL ARTICLE

Methodology reporting improved over time in 176,469 randomized controlled trials

Halil Kilicoglu^{a,*}, Lan Jiang^a, Linh Hoang^a, Evan Mayo-Wilson^b, Christiaan H. Vinkers^{c,d,e}, Willem M. Otte^f

^a*School of Information Sciences, University of Illinois Urbana-Champaign, Champaign, IL, USA*

^b*Department of Epidemiology, University of North Carolina School of Global Public Health, Chapel Hill, NC, USA*

^c*Department of Psychiatry and Anatomy & Neurosciences, Amsterdam University Medical Center Vrije Universiteit Amsterdam, 1081 HV, Amsterdam, The Netherlands*

^d*Amsterdam Public Health, Mental Health Program and Amsterdam Neuroscience, Mood, Anxiety, Psychosis, Sleep & Stress Program, Amsterdam, The Netherlands*

^e*GGZ inGeest Mental Health Care, 1081 HJ, Amsterdam, The Netherlands*

^f*Department of Child Neurology, UMC Utrecht Brain Center, University Medical Center Utrecht, and Utrecht University, Utrecht, The Netherlands*

Abstract

Objectives: To describe randomized controlled trial (RCT) methodology reporting over time.

Study Design and Setting: We used a deep learning-based sentence classification model based on the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement, considered minimum requirements for reporting RCTs. We included 176,469 RCT reports published between 1966 and 2018. We analyzed the reporting trends over 5-year time periods, grouping trials from 1966 to 1990 in a single stratum. We also explored the effect of journal impact factor (JIF) and medical discipline.

Results: Population, Intervention, Comparator, Outcome (PICO) items were commonly reported during each period, and reporting increased over time (e.g., interventions: 79.1% during 1966–1990 to 87.5% during 2010–2018). Reporting of some methods information has increased, although there is room for improvement (e.g., sequence generation: 10.8–41.8%). Some items are reported infrequently (e.g., allocation concealment: 5.1–19.3%). The number of items reported and JIF are weakly correlated (Pearson's r (162,702) = 0.16, $P < 0.001$). The differences in the proportion of items reported between disciplines are small (<10%).

Conclusion: Our analysis provides large-scale quantitative support for the hypothesis that RCT methodology reporting has improved over time. Extending these models to all CONSORT items could facilitate compliance checking during manuscript authoring and peer review, and support metaresearch. © 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Randomized controlled trials; Reporting guidelines; CONSORT; Text mining; Machine learning; Meta-research

Table 2. Overall reporting of CONSORT methods items as determined by the machine learning model

Checklist item	# Publications reporting the item	Proportion (% <i>n</i> = 176,469)	# Sentences reporting the item	Avg. Sentences per article
3a: Trial design	80,163	45.4	101,577	1.27
4a: Eligibility criteria	139,020	78.8	351,805	2.53
4b: Data collection setting	67,267	38.1	80,083	1.19
5: Interventions	155,061	87.9	978,502	6.31
6a: Outcomes	171,296	97.1	2,363,354	13.80
7a: Sample size determination	77,721	44.0	162,656	2.09
7b: Interim analyses/stopping guidelines	8,263	4.7	11,182	1.35
8a: Sequence generation	61,247	34.7	74,205	1.21
8b: Randomization type	40,207	22.8	48,307	1.20
9: Allocation concealment	29,736	16.9	37,615	1.26
10: Randomization implementation	39,940	22.6	53,578	1.34
11a: Blinding procedure	64,525	36.6	96,483	1.50
11b: Similarity of interventions	18,250	10.3	23,388	1.28
12a: Statistical methods for outcomes	160,093	90.7	735,061	4.59
12b: Statistical methods for other analyses	40,816	23.1	67,115	1.64

Table 3. The mean proportion of CONSORT methods items reporting in articles in each period

Period	Mean proportion (%) [95% CI]	Pct. increase from previous period (%)
1966–1990	24.4 [24.1–24.8]	-
1990–1995	29.5 [29.1–29.8]	20.6
1995–2000	36.0 [35.7–36.3]	22.3
2000–2005	40.2 [40.0–40.4]	11.7
2005–2010	43.9 [43.7–44.0]	9.1
2010–2018	47.5 [47.3–47.6]	8.2

Table 4. CONSORT methods reporting by medical discipline

Discipline	Mean proportion (%) [95% CI]
Gynecology/reproduction	48.1 [47.7–48.6]
Pediatrics	47.5 [46.9–48.1]
Infectious disease	46.6 [46.1–47.1]
General	46.3 [46.0–46.6]
Neurology	46.1 [45.6–46.6]
Gastroenterology/hepatology	45.9 [45.4–46.5]
Psychiatry	44.1 [43.8–44.5]
Oncology	43.9 [43.6–44.3]
Other	43.3 [43.1–43.4]
Immunology	42.8 [42.3–43.3]
Anesthesiology	42.8 [42.5–43.1]
Endocrinology/metabolism	41.7 [41.3–42.0]
Surgery	41.6 [41.3–42.0]
Urology/nephrology	38.8 [38.3–39.2]
Heart/vascular	38.6 [38.3–38.9]



Search for reporting guidelines

Use your browser's Back button to return to your search results



CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials

Reporting guideline provided for? Parallel group randomised trials

(i.e. exactly what the authors state in the paper)

Please note that the CONSORT website is currently unavailable. The checklist can be accessed via the link below or via the GoodReports website at <https://www.goodreports.org/reporting-checklists/conSORT/>. The flow diagram can be accessed via the original published paper by following the PubMed links in the full bibliographic reference section of this web page.

CONSORT 2010 Checklist (Word)



Reporting guidelines for main study types

[Randomised trials](#) [CONSORT](#) [Extensions](#)

[Observational studies](#) [STROBE](#) [Extensions](#)

[Systematic reviews](#) [PRISMA](#) [Extensions](#)

[Study protocols](#) [SPIRIT](#) [PRISMA-P](#)

[Diagnostic/prognostic studies](#) [STARD](#) [TRIPOD](#)

[Case reports](#) [CARE](#) [Extensions](#)

[Clinical practice guidelines](#) [AGREE](#) [RIGHT](#)

[Qualitative research](#) [SRQR](#) [COREQ](#)

[Animal pre-clinical studies](#) [ARRIVE](#)



[Reporting of Factorial Randomized Trials: Extension of the CONSORT 2010 Statement](#)



[Enhancing reporting quality and impact of early phase dose-finding clinical trials: CONSORT Dose-finding Extension \(CONSORT-DEFINE\) guidance](#)



[Guidelines for Reporting Outcomes in Trial Reports: The CONSORT-Outcomes 2022 Extension](#)



[Guidelines for Reporting Trial Protocols and Completed Trials Modified Due to the COVID- 19 Pandemic and Other Extenuating Circumstances: The CONSERVE 2021 Statement](#)



[CONSORT extension for the reporting of randomised controlled trials conducted using cohorts and routinely collected data \(CONSORT-ROUTINE\) : checklist with explanation and elaboration](#)



[Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: the SPIRIT-AI Extension](#)



[Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI Extension](#)



[The adaptive designs CONSORT extension \(ACE\) statement: a checklist with explanation and elaboration guideline for reporting randomised trials that use an adaptive design](#)



[Standards for reporting interventions in clinical trials of cupping \(STRICTOC\) : extending the CONSORT statement](#)



[CONSORT extension for reporting N-of- 1 trials for traditional Chinese medicine \(CENT for TCM\) : Recommendations, explanation and elaboration](#)



[CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials](#)



[Reporting of Multi -Arm Parallel -Group Randomized Trials: Extension of the CONSORT 2010 Statement](#)



[Reporting of stepped wedge cluster randomised trials: extension of the CONSORT 2010 statement with explanation and elaboration](#)



[Reporting randomised trials of social and psychological interventions: the CONSORT-SPI 2018 Extension](#)



[CONSORT-Equity 2017 extension and elaboration for better reporting of health equity in randomised trials](#)



[CONSORT 2010 statement: extension checklist for reporting within person randomised trials](#)



[CONSORT Extension for Chinese Herbal Medicine Formulas 2017: Recommendations, Explanation, and Elaboration](#)



[CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials](#)



[The CONSORT Statement: Application within and adaptations for orthodontic trials](#)



[CONSORT extension for reporting N-of- 1 trials \(CENT\) 2015 Statement](#)



[Better reporting of interventions: template for intervention description and replication \(TIDieR\) checklist and guide](#)

22 [CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomized trials](#)

23 [CONSORT-EHEALTH : improving and standardizing evaluation reports of Web-based and mobile health interventions](#)

24 [Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension](#)

25 [Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement](#)

26 [CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts](#)

27 [CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts](#)

28 [Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT Statement](#)

29 [Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials](#)

30 [Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement](#)

31 [Revised Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture \(STRICTA\) : extending the CONSORT statement](#)

32 [Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials Of Tuina/Massage \(STRICTOTM\) : Extending the CONSORT statement](#)

33 [Checklist for the preparation and review of pain clinical trial publications: a pain-specific supplement to CONSORT](#)

34 [Improving the reporting of clinical trials of infertility treatments \(IMPRINT\) : modifying the CONSORT statement](#)

35 [A literature review of applied adaptive design methodology within the field of oncology in randomised controlled trials and a proposed extension to the CONSORT guidelines](#)



TEŞEKKÜRLER



12. TÜRKİYE
EKMUD
BİLİMSEL KONGRESİ

18-22 Mayıs
2024 | Susesi Kongre Merkezi
ANTALYA

KLİNİK ÇALIŞMALAR VE CONSORT KILAVUZU

Dr. Eda KARADOĞAN

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji Uzmanı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Halk Sağlığı Anabilim Dalı Epidemiyoloji Bilim Dalı

edakaradogan2016@gmail.com

Antalya, 18.05.2024