Titulo: "Implementing an influenza vaccine effectiveness against hospitalized influenza study in Portugal: the EVA Hospital project"

Respostas detalhadas aos revistores

Os autores gostariam de agradecer aos revsiores pelos seus comentários e sugestões. Seguimos as vossas sugestões e esperamos ter conseguido dar resposta a todos. De seguida, podem encontrar as respostas para cada questão colocada.

No manuscrito, e de modo a facilitar a leitura, todas as alterações encontram-se evidenciadas a amarelo.

Com os melhores cumprimentos,

Detailed response to reviewers

The authors would like to appreciate the reviewers comments and suggestions. We have followed the suggestions and hope to have been able to comply all requests.

The detailed responses to the reviewers are explained in the next pages according to each one of the three reviewers.

In the revised manuscript, all changes are highlighted in yellow for easier reading.

Best regards,

**Revisor D:**

Relevância: o tema é interessante, descreve a implementação de um protocolo Europeu em Portugal, permite caracterizar o tipo de população que é vacinada em Portugal, as suas características demográficas e comorbilidades, bem como a eficácia da vacinação para os vírus mais frequente. É um trabalho apenas descritivo. Chama a atenção para a necessidade de melhorar os registos.

 Originalidade: Não é particularmente original, mas actualiza na literatura dados Portugueses dos últimos anos.

 Má conduta: Não identificada

 Estrutura do Manuscrito   Título: É informativo

Resumo: Reflecte o conteúdo do manuscrito e é estruturado.

Introdução: O objectivo é descrever a implementação de um protocolo Europeu em Portugal e nesse sentido é mencionado, no entanto o artigo poderia ficar enriquecido se fossem traçados objectivos mais específicos, nomeadamente se fosse possível perceber se há diferença nos resultados (duração de internamento, mortalidade, admissão em UCI) entre os doentes internados por doença respiratória aguda grave vacinados e não-vacinados

Resposta: Obrigada por este comentário. O grande objetivo da implementação deste estudo é estimar a efetividade da vacina contra hospitalizações por gripe. Os objetivos secundários que propõe, ainda que muito importantes para a epidemiologia dos casos graves de gripe, afastam-se do que é o objetivo principal. Para além disso, o desenho de estudo e os serviços participantes no estudo (maioritariamente enfermarias, com apenas uma unidade de cuidados intensivos), não seriam o melhor desenho e *setting* para o seu estudo. Como tal, não foram acrescentados no manuscrito final.

Métodos: A estatística é rigorosa, bem descrita de acordo com os objectivos. Os parâmetros avaliados são bem definidos.

Resultados: A apresentação dos dados é clara e rigorosa, bem como as tabelas. Como sugestão na tabela 1, que caracteriza os doentes em termos demográficos e local de internamento, poderia ser mais interessante comparar os grupos vacinado/não vacinado do que os potenciais participantes e os de facto incluídos.

Resposta: Os resultados presentes na tabela pretendem descrever os potenciais doentes de SARI e aqueles que efetivamente foram recrutados para o estudo. Desta comparação, podemos avaliar potencial viés de seleção. Tendo em conta que se pretende, não só descrever a implementação do estudo, mas também avaliar alguns viés, esta comparação é importante ser mantida. A comparação de vacinados/não vacinados, nos incluídos no estudo, não foi efetuada, mas a comparação entre casos e controlos está presente na tabela 2.

Discussão: Explica as implicações dos achados e examina exaustivamente as limitações, identificando áreas que necessitam de mais estudo.

 Conclusão: As conclusões não são particularmente relevantes, mas estão de acordo com os objectivos traçados de descrever a implementação do projecto em Portugal e sobretudo focam as dificuldades e oportunidades de melhorar o projecto.

 Referências: A literatura existente foi considerada de forma apropriada. Os artigos citados possuem, de facto, a informação descrita. Não detectei omissão de artigo recente ou relevante foi omitido? A maioria das referências é dos últimos 5-6 anos. Tabelas / Figuras: A mensagem é clara per si, sem ser necessário a  referência no texto para compreender a informação. Estão legíveis e bem identificadas.  Os acrónimos não estão todos definidos nas notas de rodapé, tabela 1 SARI e ICU; tabela 2 SARI e GP.  Agradecimentos: Identifica a fonte de financiamento, mas não referem se existem ou não conflitos de interesse

Resposta: A declaração de não existência de conflitos de interesse foram acrescentadas no manuscrito.

 Extensão: adequada, não me parece que possa ser encurtado sem perder informação importante.

 Apresentação: Boa, bem organizado e encadeado.

------------------------------------------------------  
  
**Revisor G:**

Revisão do Artigo “Implementing an influenza vaccine effectiveness against hospitalized influenza study in Portugal: the EVA Hospital project”

 -Título: O título do artigo é confuso, pouco informativo e a tradução para a língua portuguesa não tem o mesmo significado que o título na língua inglesa.

Resposta: O título do artigo foi revisto para

"Implementing an influenza vaccine effectiveness study in a hospital context: the EVA Hospital project"

"Implementação de um estudo de efetividade da vacina contra gripe no contexto hospitalar : projeto EVA hospital"

-Linguagem em geral: Em geral o texto é homogéneo. Parece haver falta de domínio da língua inglesa ao longo do texto, quer com aparentes traduções literais da língua portuguesa (em termos da construção da frase), quer com algumas regras gramaticais que não estão a ser cumpridas.

Resposta: o artigo foi revisto por uma empresa especializada em serviços de "language polishing". O respetivo certificado foi incluído nesta re-submissão.

-Abstract: Bem estruturado. A conclusão mereceria ser mais elaborada (tendo em conta o limite de palavras, talvez reduzindo aos métodos).

Resposta: O Abstract foi revisto em concordância com o sugerido, e a conclusão mais elaborada. *"* *Despite the low participation rate, we observed comparable characteristics of participants and eligible SARI patients. Data quality was high, and IVE results were in accordance with meta-analysis results and European pool season-specific estimates. The final sample size was low, which inhibited obtaining estimates with good precision.*

 -Resumo: Para além do mencionado sobre o abstract, a versão portuguesa tem uma construção e um vocabulário estranhos e alguns erros. Tornam a leitura algo estranha. Depois, não há concordância exacta entre aquilo que está escrito no abstract e no resumo (não em termos de contradições, mas sim de omissões).

Resposta: O resumo foi totalmente revisto, à luz das alterações propostas no abstract tendo-se o cuidado de melhorar a concordância entre os dois textos, mas mantendo o limite de palavras.

*" O projeto "Integrated Monitoring of Vaccines in Europe" pretende medir a efetividade da vacina antigripal nas hospitalizações por gripe nos com ≥65 anos. Este estudo pretende descrever a implementação do protocolo em Portugal.*

*Implementou-se um estudo com desenho caso-controlo teste negativo. A população-alvo foram indivíduos com ≥65 anos, hospitalizados com doença respiratória aguda grave. Os doentes foram testados para gripe por RT-PCR. Foram considerados casos aqueles com resultado positivo; os restantes foram controlos. Os dados foram obtidos através de registo clinicos. O potencial viés de seleção foi avaliado por comparação de características demográficas e enfermarias com dados das requisições laboratoriais. A efetividade da vacina, foi estimada 1–Odd-Ratio por regressão logística condicional, emparelhada para o mês de início da doença.*

*A taxa de recrutamento foi de 37,8%. A maioria dos participantes (n=368) era do sexo feminino (55,8%) e tinha ≥80 anos (55,8%). Padrão similar foi verificado nos doentes elegíveis (≥80 anos: 56,8%; feminino: 56,2%). Os valores omissos foram inferiores a 2,5% em 20 variáveis e acima de 5% (máx. 11,6%) em 6 variáveis. As estimativas da efetividade foram 62,1% contra AH1pdm09 (Intervalo de Confiança IC95%: -28,1, 88,8); 14,9% contra A (H3) (IC 95%: -69,6; 57,3) e 43,6% contra B/yamagata (IC 95%: -66,2; 80,8).*

*Apesar da baixa taxa de participação, observamos características comparáveis entre os participantes e os doentes elegíveis. A qualidade dos dados foi elevada, e os resultados da efetividade concordantes com resultados de meta-análise e estimativas do Europeias. A reduzida dimensão da amostra impediu obter estimativas mais precisas.*

 -Introdução: Contextualiza a temática sobre a efectividade vacinal nos cuidados de saúde primários, em que moldes são feitos, a mudança para um contexto hospitalar e em que medida é exequível proceder com o estudo. Globalmente bem estruturado. No entanto há aspectos que podem levantar algumas questões aos leitores, nomeadamente que vários estudos foram implementados nos cuidados de saúde primária e só colocam uma referência (1), e no caso de dizerem que a efectividade vacinal é inferior em populações mais idosas e usarem uma referência (4) mas dizerem que não há sem significância estatística e usarem outra (5), o que causa alguma confusão.

Resposta: Obrigada por este comentário. Só foram utilizadas referências relativos a artigos com revisão por pares. As restantes publicações tratam-se de artigos sem revisão e publicadas em revistas não indexadas, e como tal não incluídas no artigo (em conformidade com as orientações da revista).

As questões que poderiam levantar dúvidas ao leitor foram retificadas, nomeadamente, no que respeita à menor efetividade nos indivíduos com 65 e mais anos.

*" When comparing IVE estimates to prevent medically attended influenza between older adult population and younger adults, point estimates tended to be lower in the oldest group despite not statistically different 4,5.*

 -Materiais e Métodos: Identifica o tipo de estudo, o período temporal abrangido, a população em estudo (com respectivos critérios de inclusão e exclusão), recolha de dados, variáveis a recolher, gestão de dados, tamanho amostral, análise estatística e questões éticas e protecção de dados. Provavelmente o ponto mais exaustivo e mais positivo do artigo. No entanto, seria relevante descrever os critérios utilizados para definir quando utilizar testes paramétricos e não paramétricos (tamanho mínimo? Visualização? Curtose? Teste de normalidade?). A acrescentar, os pressupostos para o cálculo do tamanho amostral foram pouco conservadores.

Resposta: Os testes estatísticos foram revistos à luz do que efetivamente foi utilizado na secção Materiais e Métodos.

*"Participant baseline characteristics of cases and negative controls were computed using the Fisher’s exact test or the Mann–Whitney test, depending on the nature of the variable."*

Na tabela de resultados, os respetivos testes foram identificados. O cálculo do tamanho amostral foi realizado com base a informação disponível, nomeadamente da cobertura da vacina antigripal na população em estudo (estabelecida pelo sistema de monitorização da cobertura da vacina) e a efetividade esperada, que em geral é na ordem dos 60%.

 -Resultados: Faz uma descrição dos dados. Na comparação do total dos dados os selecionados, seria interessante perceber se há diferenças estatisticamente significativas em algum dos campos. Seria igualmente interessante perceber se o grupo de indivíduos que não aceitou participar e tinha critérios diferia em algum dos dados recolhidos. Faz uma comparação de grupos em termos vacinais e por fim apresenta a efectividade vacinal bruta.

Resposta: As suggested by the reviewer we formally tested whether the demographic characteristics of the participants and all potential SARI patients P-values of the Chi-Square One-Sample Goodness-of-Fit. The following was included in the method section

*The descriptive comparison of participants and all potential SARI patients was done according to International Standard Organization (ISO) week within each season, demographic characteristics using Chi-Square One-Sample Goodness-of-Fit.*

Tests used for comparison were added to the Table 1. Please see below.

*Table. 1 Comparison of participants and all potential SARI patients according to sex, age group, and hospital ward.*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *Potential SARI patients (n=1423)* | | *Participants (n=292)* | | *p-value\** |
|  | *n* | *%* | *n* | *%* |  |
| ***Sex*** |  |  |  |  | ***0.7918*** |
| *Female* | *800* | *56.2* | *163* | *55.8* |  |
| *Male* | *623* | *43.8* | *129* | *44.2* |  |
| ***Age group*** |  |  |  |  | ***0.5982*** |
| *65-79 years* | *615* | *43.2* | *129* | *44.2* |  |
| *80+ years* | *808* | *56.8* | *163* | *55.8* |  |

*\*p-value of Chi-Square One-Sample Goodness-of-Fit Tests*

 -Discussão: É discutida a importância da comparabilidade entre grupos. Fazem uma discussão do controlo do viés. Fazem também uma discussão do tamanho amostral (tanto do valor estimado em outros estudos como da importância do valor obtido ser inferior ao esperado). Discutem a comparação de características entre casos e controlos. Discutem ainda o local de vacinação e como se processa o registo vacinal. Discutem o teste laboratorial e potencial viés associado. Discutem a imprecisão das estimativas. Em termos gerais discutem os principais pontos do artigo. No entanto, seria interessante discutir melhor alguns pontos nomeadamente: validade externa do estudo (a validade interna é bem discutida mas a externa pode ser melhorada), as limitações que podem advir da utilização de registos electrónicos como fonte dos dados, e a diferença que pode existir em utentes que sendo vacinados, não o fazem em contexto dos cuidados de saúde primários (ou cujo registo electrónico não existe), e de que forma isto pode impactar os resultados.

Resposta: A discussão foi melhorada nos pontos sugeridos pelo revisor. Nomeadamente no quer respeita a validade externa, os resultados só serão generalizáveis à população com 65 e mais anos, que residam na área de influência dos dois hospitais. Para além disso, tratam-se de hospitais públicos e na área de Lisboa existem várias ofertas no sector privado, pelo que podemos estar a observar sub-grupos da população que não correspondem na realidade a todos os indivíduos com 65 e mais anos com necessidade de internamento numa situação de gripe que necessite de cuidados mais diferenciados. A contrapor ao anterior, tem-se o facto de a população em estudo, ter menor acesso a seguros de saúde privados e daí aos serviços de hospitais privados. Esta reflexão foi incluída na discussão com seguinte texto:

*Considering external validity, the results obtained are only valid for older adult population residing in the two participating hospitals' catchment area and that recur to a public hospital with severe influenza ou SARI symptons. There are several private hospitals in the Lisbon area that could be accessed by the same population and this could be a limitation of our setting. Nevertheless, it should be taking in consideration that older adults have lower probability of having private health insurances and thus lower probability of hospital admissions in private hospitals.*

Relativamente à questão sobre as limitações inerentes à utilização de registos electrónicos, foi incluido o seguinte texto:

*The use of electronic registries is, on one hand, extremely facilitating in compiling an individual health record. On the other hand, given that their information is not structured and relies on reporting by a health professional, there could be differential quality of information. In the primary care units, in the five years leading to 2020, there has been a huge increment of data that has been registered, and its quality and completeness are important for achieving the contracted targets. This being the case, registries at this care level are incrementing. Data at hospital level was collected prospectively, and relevant data was collected by the participating medical doctors, who were trained for data collection.*

Por último, a quanto à vacinação, e o acesso a registos ou informação sobre o estado vacinal, gostaríamos de esclarecer, que na ausência da informação em registos, a informação era validada com o doente e ou familares. Resultou desta dupla confirmação, uma baixa proporção de não respostas. Para além disso existe na discussão o parágrafo seguinte :

*All the influenza vaccination that was done in the health centre was registered in this database. For the population, aged 65 and more that live in the hospitals Lisbon area, the proportion of vaccinated in the health center was 68% in the 2015/16 season and 67% in the 2017/18 season 17,18. Given this above-average proportion of older adults that prefer this location for the vaccine uptake, there was a high probability of getting the correct information (date and brand included). Assuming a nondifferential misclassification of the vaccine uptake, the impact on IVE estimates was estimated to be negligible (supplementary material).*

 -Material suplementar: Parece haver alguns erros nas datas da tabela. Adicionalmente, o gráfico não tem a legenda do eixo das ordenadas.

Resposta: As datas foram revistas e atualizadas.

Table S1. Description of participating hospitals, wards and period of recruitment, by season.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *Period of SARI participants recruitment* | | | *Wards included* |
|  | *2015-2016* | *2016-2017* | *2017-2018* |  |
| *CHULC* | *Week 50/2015 to week 17/2016* | *Week 46/2016 to week 17/2017* | *Week 47/2017 and ended into 17/2018* | *Internal medicine (subdivided into 10 wards)* |
| *CHS* | *Week 1/2016 to week 17/2016* | *Emergency, Infectiology,*  *Pneumology, Internal medicine, and ICU* |

*Em conformidade com o referido pelo revisor, o eixo das ordenadas(principal e secundário) foi acrescentado na figura S1.*

-Globalmente: O artigo estuda a efectividade vacinal num caso controlo hospitalar na realidade portuguesa. O fio condutor do artigo está bem construído globalmente, com uma metodologia que apesar de ser caso controlo, tenta minimizar as dificuldades inerentes à escolha de controlos adequados. Alguns dos resultados não são discutidos.

Adicionalmente, o ajustamento para confundidores (que parece não existir no fim, por serem apresentados os valores brutos) beneficiaria dum enquadramento teórico da literatura.

Resposta: Dada a reduzida dimensão da amostra, as estimativas finais não foram ajustadas. Considerando a extensão do artigo, e o limite de palavras impostos pela revista, optou-se por não incluir o enquadramento teórico da literatura sobre potenciais variáveis de confundimento. Numa breve descrição, as variáveis incluídas no questionário, e apresentadas nos resultados, dizem respeito ao conjunto mínimo de fatores que podem estar associados ao estado vacinal e ao outcome, hospitalizações por gripe. A sua utilização e aferimento, permitiriam obter estimativas do efeito, sem o potencial confundimento dessas variáveis.

Em termos de originalidade, o artigo traz novidade no contexto português. No entanto, aquilo que prejudica mais o artigo é a falta de precisão dos resultados obtidos. O tamanho amostral calculado não foi o obtido, devido à taxa de adesão optimista face ao que está descrito na literatura. Apesar de esta limitação ser discutida no artigo, mantém-se a imprecisão dos resultados obtidos (com intervalos de confiança muito largos). O que se destaca no fim é a metodologia implementada para o cálculo.

Resposta: Efetivamente, a reduzida dimensão da amostra que foi recrutada para o estudo não permitiu obter estimativas mais precisas da efetividade da vacina. De referir, que uma forma geral, nos países participantes no projeto IMOVE, que utilizam um método similar de recrutamento, a dimensão da amostra não permite obter estimativas precisas. Este facto, só vem reforçar a necessidade de uma rede, que permita com ultrapassar esta limitação, maximizando a eficiência, e que permite obter estimativas precisas a nível europeu.

------------------------------------------------------

**Revisor J**

Thank you for the opportunity to review your work entitled “Implementing an influenza vaccine effectiveness against hospitalized influenza study in Portugal: the EVA Hospital project”. This paper focuses on the description of the implementation in Portugal of the IVE study targeting the 65 and more year’s population during three consecutive seasons (2015/16 to 2017/18) and evaluate its internal and external validity in two Portuguese hospitals.

The manuscript is well written. Furthermore, I appreciated the strategy used in the methodology and data analysis. Nevertheless, there are several topics in these sections to be improved and clarified before the article can be considered for publication. Please see my comments below:

Several acronyms have been used, so I suggest the same rule: first, the complete expression appropriate for the acronym. See the sentence below where I suggest adding OD.

«Crude, season adjusted, vaccine effectiveness (VE) was estimated as VE = 1 – odd-ratio (OD) and 95 % confidence intervals (CI) obtained by conditional logistical regression, matched on disease onset month».

Answer: Thank you for your overall comments to the article. The acronym were revised along the article.

Author said that the two groups – participants and all potential SARI patients – had similar demographic distribution *(last paragraph of the Participants subsection).* **This «conclusion» should be confirmed by the Chi-Square One-Sample Goodness-of-Fit Tests**.

Answer: As suggested by the reviewer we formally tested whether the demographic characteristics of the participants and all potential SARI patients P-values of the Chi-Square One-Sample Goodness-of-Fit. The following was included in the method section

*The descriptive comparison of participants and all potential SARI patients was done according to International Standard Organization (ISO) week within each season, demographic characteristics using Chi-Square One-Sample Goodness-of-Fit.*

Tests used for comparison were added to the Table 1. Please see below.

*Table. 1 Comparison of participants and all potential SARI patients according to sex, age group, and hospital ward.*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *Potential SARI patients (n=1423)* | | *Participants (n=292)* | | *p-value\** |
|  | *n* | *%* | *n* | *%* |  |
| ***Sex*** |  |  |  |  | ***0.7918*** |
| *Female* | *800* | *56.2* | *163* | *55.8* |  |
| *Male* | *623* | *43.8* | *129* | *44.2* |  |
| ***Age group*** |  |  |  |  | ***0.5982*** |
| *65-79 years* | *615* | *43.2* | *129* | *44.2* |  |
| *80+ years* | *808* | *56.8* | *163* | *55.8* |  |

*\*p-value of Chi-Square One-Sample Goodness-of-Fit Tests*

They also add information about Hospital ward in Table 1 and except for internal medicine, the other categories showed clear differences. Probably it was not an important characteristic to maintain in the table. It was not a sample criterion.

Answer: The hospital ward was the setting for identifying SARI patients. Following the reviewer suggestion, the comparison of wards was removed.

Authors reported this result.

«A comparison of cases and controls (Tables 2) showed that both groups did not differ significantly. The exception is for some SARI symptoms (fever, cough, general deterioration and shortness of breath) and chronic conditions (dementia and the presence of two or more chronic conditions)».

As they were found some differences I suggested *«… both groups only differ for some SARI symptoms…».*

Answer: The sentence was revised accordingly.

*A comparison of cases and controls (Tables 2) showed that both groups only differ for some SARI symptoms (fever, cough, general deterioration and shortness of breath) and chronic conditions (dementia and the presence of two or more chronic conditions).*

In table 2 you used one decimal place, thus you should use the same criterion even the decimal place was zero.

Answer: The one decimal place criterion was revised in all tables.

Nowadays we usually say not significant, rather than not statistically significant. And so, you kept it consistent with the previous paragraph. And you did the same in the Main results paragraph. Moreover, it helps to report the p-values in the text.

Answer: The reviewer suggestion was reviewed in the manuscript.

You mentioned

«Previous season vaccine uptake was also higher in controls but did not differ significantly between cases and controls».

Probably I am not seeing the correct result, but in table 2 I see 48.4% (cases) and 46.4% (controls).

Answer: You are correct, the sentence was revised.

Previous season vaccine uptake was higher in cases (48.4%) than in controls (46.4%) but was not significant (p=0.806).

It helps if you use a template for Table 3.

Tables and figures should be read independently from the text. Thus, I suggest you complete Table 3 with more information:

* Remember to the reader what means the acronym VE and how it was calculated.
* Put a previous column with OR (Odds Ratio) and like that could be remember that VE = 1 – OR
* I would like to highlight that VE results were reported in percentages, thus it will be nice to explain that.

Answer: The table was revised accordingly.

*Table 3. Influenza vaccine effectiveness (IVE) against influenza and type/subtype influenza in 2015-2016 to 2017-2018 seasons*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *OR* | *95%CI* | *IVE\*= (1-OR)* | *95%CI* |
| *Any Influenza* | *0.68* | *0,39 to 1,19* | *32.1%* | *-18.6 to 61.1* |
| *AH1pdm09* | *0.21* | *0,04 to 1,04* | *79.4%* | *-4.2 to 95.9* |
| *AH3* | *0.87* | *0,42 to 1,81* | *13.3%* | *-80.7 to 58.4* |
| *B/Yam* | *0.47* | *0,14 to 1,56* | *52.9%* | *-56 to 85.8* |

*\*conditional logistic regression model, match for week of onset and season*

*OR- Odd-Ratio*

*IVE- Influenza vaccine effectiveness*

*95%CI- - 95% confidence interval*

Also in the methods section, a sentence was added explaining that IVE was reported as percentages. *IVE results were reported as percentages.*

I expect these suggestions could improve your paper.

Thank you for your suggestions