

21-valentná konjugovaná vakcína (Capvaxive) na prevenciu pneumokokových ochorení u dospelých

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

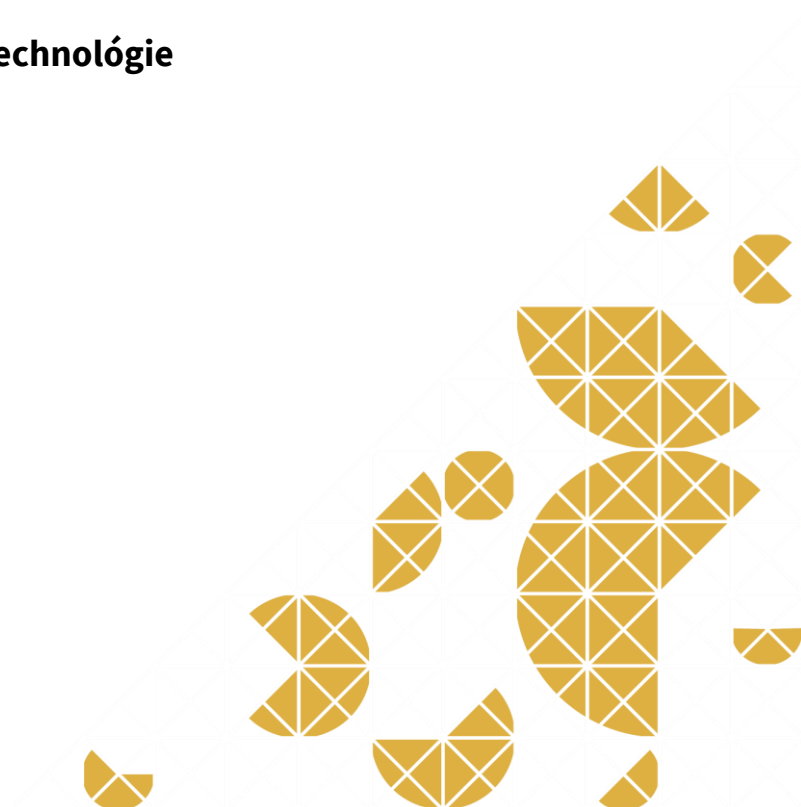
Číslo žiadosti:
37717

ATC skupina:
J07AL02

ŠÚKL kód:
9496E

Publikované dňa:
02.07.2026

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: ZHL200

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	5
Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	11
1. Predmet hodnotenia	12
1.1. Výskumné otázky	12
1.2. Inklúzne kritériá	12
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	17
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	17
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	18
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	18
3.4. Opis intervencie (B0001)	20
3.5. Registrácia technológie (A0020)	20
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	20
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	20
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	21
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	21
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	22
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	22
4.2. Výsledky účinnosti	24
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	34
4.4. Výsledky bezpečnosti	34
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	39
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	41
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	41
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	45
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	46
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	48
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR	48
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	49
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	50
7.1. Etická analýza	50
7.2. Organizačné aspekty	51
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	51
7.4. Právne aspekty	51
8. Zdroje	53
9. Apendix	55
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	55
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	55

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	12
Tabuľka 2: Zastúpenie vakcín na prevenciu PD v dospeléj populácii na Slovensku	21
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií	22
Tabuľka 4: Výsledky základného scenára predloženého DR	45
Tabuľka 5: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	45
Tabuľka 6: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO – exploratívny scenár bez prínosu v prežívaní medzi vakcínami	46
Tabuľka 7: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	46
Tabuľka 8: Výpočet cieľovej populácie podľa NIHO	48

Tabuľka 9: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	49
Tabuľka 10: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	49

Obrázky

Obrázok 1: Sérotypové zastúpenie vo vakcínach	18
Obrázok 2: Odporúčania SEVS pre osoby vo veku ≥ 59 rokov a osoby umiestnené v zariadeniach sociálnych služieb podľa očkovacej anamnézy	19
Obrázok 3: Odporúčania SEVS pre osoby vo veku 19 – 58 rokov so závažnými chronickými ochoreniami alebo rizikovými faktormi a rizikových skupín osôb podľa očkovacej anamnézy	19
Obrázok 4: Odporúčania SEVS pre osoby vo veku 19 – 58 rokov s imunokompromitujúcim stavom, únikom mozgovomiechového moku alebo kochleárnym implantátom, okrem osôb po transplantácii hematopoetických buniek podľa očkovacej anamnézy	19
Obrázok 5: Postvakcinačné pomery geometrických priemerov titrov OPA 30 dní po očkovaní v štúdiu STRIDE-3 (kohorta 1) v zdieľaných (A) a nezdieľaných sérotypoch (B)	24
Obrázok 6: Podiely účastníkov s ≥ 4 -násobným zvýšením OPA pre nezdieľané sérotypy PCV21 (kohorta 1) v štúdiu STRIDE-3 30 dní po očkovaní	25
Obrázok 7: Analýza pomerov OPA GMT 30 dní po očkovaní pre zdieľané (hore) a nezdieľané (dole) sérotypy podľa počtu rizikových faktorov pre PD v kohorte 1 štúdie STRIDE-3	25
Obrázok 8: Postvakcinačné pomery GMT OPA 30 dní po očkovaní v štúdiu STRIDE-4 v zdieľaných (hore) a nezdieľaných sérotypoch (dole)	26
Obrázok 9: Postvakcinačné pomery GMT OPA 30 dní po očkovaní v kohortách 1 (A), 2 (B) a 3 (C) štúdie STRIDE-6. 27	
Obrázok 10: Podiel účastníkov s ≥ 4 -násobným nárastom sérotypovo špecifických OPA odpovedí od východiskovej hodnoty do 30 dní po očkovaní v kohortách 1 (A), 2 (B) a 3 (C) štúdie STRIDE-6.....	28
Obrázok 11: Postvakcinačné pomery GMT OPA 30 dní po očkovaní v zdieľaných (A) a nezdieľaných (B) sérotypoch v štúdiu STRIDE-7	28
Obrázok 12: Podiel účastníkov s ≥ 4 -násobným nárastom sérotypovo špecifických OPA odpovedí od východiskovej hodnoty do 30 dní po očkovaní v zdieľaných (E) a nezdieľaných (F) sérotypoch v štúdiu STRIDE-7	29
Obrázok 13: Postvakcinačné pomery GMT OPA 30 dní po očkovaní v štúdiu STRIDE-8.....	29
Obrázok 14: Podiely účastníkov s ≥ 4 -násobným nárastom sérotypovo špecifických odpovedí OPA od východiskovej hodnoty 30 dní po očkovaní v štúdiu STRIDE-8	29
Obrázok 15: Postvakcinačné pomery GMT OPA 30 dní po očkovaní v zdieľaných (hore) a nezdieľaných (dole) sérotypoch v štúdiu STRIDE-10	30
Obrázok 16: Podiely účastníkov s ≥ 4 -násobným nárastom sérotypovo špecifických odpovedí OPA od východiskovej hodnoty do 30 dní v nezdieľaných sérotypoch štúdie STRIDE-10.....	30
Obrázok 17: Postvakcinačné hodnoty IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) 30 dní po očkovaní pre zdieľané sérotypy v štúdiu STRIDE-3 v kohorte 1.....	31
Obrázok 18: Postvakcinačné hodnoty IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) 30 dní po očkovaní pre nezdieľané sérotypy v štúdiu STRIDE-3 v kohorte 1	31
Obrázok 19: Postvakcinačné hodnoty IgG GMC 30 dní po očkovaní v kohortách 1 (A), 2 (B) a 3 (C) štúdie STRIDE-632	
Obrázok 20: Postvakcinačné hodnoty IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) 30 dní po očkovaní pre zdieľané (C) a nezdieľané (D) sérotypy v štúdiu STRIDE-7.....	32
Obrázok 21: Postvakcinačné hodnoty IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) 30 dní po očkovaní v štúdiu STRIDE-8	33
Obrázok 22: Postvakcinačné pomery hodnôt IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) 30 dní po očkovaní v zdieľaných sérotypoch v štúdiu STRIDE-10	33
Obrázok 23: Postvakcinačné pomery hodnôt IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) 30 dní po očkovaní v nezdieľaných sérotypoch v štúdiu STRIDE-10	33
Obrázok 24: Výskyt AE v rámci štúdie STRIDE-3 v kohorte 1 a 2.....	34
Obrázok 25: Výskyt AE v rámci štúdie STRIDE-4	35
Obrázok 26: Výskyt AE, ktoré boli predmetom záujmu v rámci štúdie STRIDE-4	35
Obrázok 27: Výskyt AE v rámci štúdie STRIDE-6	36
Obrázok 28: Výskyt AE v rámci štúdie STRIDE-7	37
Obrázok 29: Výskyt AE v rámci štúdie STRIDE-8	38

Použité skratky

AE	Nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
DR	Držiteľ registrácie
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQoL five-dimensions)
EÚ	Európska únia
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
GMC	Geometrická priemerná koncentrácia (z angl. Geometric mean concentration)
GMT	Geometrický priemer titrov (z angl. Geometric mean titer)
HCC	Korekcia na polovicu cyklu (z angl. Half-cycle correction)
HIV	Vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (z angl. Human immunodeficiency virus)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assessment)
i.m.	Intramuskulárne
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IgG	Imunoglobulín G
IO	Indikačné obmedzenie
IPD	Invazívne pneumokokové ochorenie (z angl. Invasive pneumococcal disease)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NBPP	Nebakteriemická pneumokoková pneumónia (z angl. non-bacteremic pneumococcal pneumonia)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OPA	Opsonofagocytóza aktivita
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
PBO	Placebo
PCV13	13-valentná adsorbovaná pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovacia látka
PCV20	20-valentná adsorbovaná pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovacia látka
PCV21	21-valentná adsorbovaná pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovacia látka
PD	Pneumokokové ochorenia (z angl. Pneumococcal disease)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, výsledky (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PPSV23	23-valentná pneumokoková polysacharidová očkovacia látka
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)
RÚVZ BB	Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
STs	Sérotypy (z angl. Serotypes)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
V116	PCV21 – predošlý názov

VE	Účinnosť vakcíny (z angl. Vaccine effectiveness)
VZP	Verejné zdravotné poistenie
Z.z.	Zbierka zákona
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona č. 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **vyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Capvaxive injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sol inj 1x0,5 ml (striek.inj.skl.napl.skl. + 2 ihly) v indikácii v rámci povinného očkovania podľa § 7 ods. 6 vyhlášky u osôb umiestnených v zariadeniach sociálnych služieb a v rámci odporúčaného očkovania podľa § 9 ods. 2 vyhlášky pre dospelých s definovanými komorbiditami alebo pre osoby nad 59 rokov.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, preto odporúčame zvážiť požadovať od DR adekvátnu zľavu, ktorá zníži túto neistotu. Vzhľadom na neurčitost' v prínose sme vytvorili exploratívny scenár.

- **Odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia tak, aby zahŕňalo iba dospelých pacientov.** Úprava IO je zvýraznená podčiarknutím:

„Vakcína ako plne hrazená liečba sa indikuje v rámci povinného očkovania podľa § 7 ods. 6 vyhlášky u osôb umiestnených v zariadeniach sociálnych služieb.“

„Vakcína ako plne hrazená liečba sa indikuje v rámci odporúčaného očkovania podľa § 9 ods. 2 vyhlášky u:

- a) osôb od dovŕšenia 18. roku veku dispenzarizovaných pre chronické ochorenie dýchacích ciest, srdcovo-cievneho aparátu, s metabolickými, renálnymi a imunitnými poruchami,
- b) osôb od dovŕšenia 18. roku veku pred splenektómiou s funkčnou alebo anatomickou aspléniou,
- c) osôb 59 ročných a starších.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Pneumokokové ochorenia (z angl. Pneumococcal disease, PD) sú spôsobené grampozitívnymi baktériami *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). *S. pneumoniae* sa prenáša infekčnými kvapôčkami dýchacích ciest alebo autoinokuláciou u osôb s prítomnosťou baktérií v horných dýchacích cestách v dôsledku priameho kontaktu s infikovanými alebo asymptomatickými nosičmi. Na to, aby sa vyvinulo PD, baktérie sa musia prichytiť na epitelové bunky nazofaryngu a kolonizovať ho. Po kolonizácii môže dochádzať k vzniku invazívnych alebo neinvazívnych PD. Symptómy ochorenia sú závislé od postihnutej oblasti a závažnosti ochorenia. Pri zápaloch stredného ucha sú hlavnými prejavmi ochorenia bolesť ucha a hlavy, horúčka a výtok z ucha. Pri zápaloch horných alebo dolných dýchacích ciest medzi hlavné prejavy patrí bolesť hlavy, horúčka, zimnica, výtok z nosa, príp. kašeľ. Zápal pľúc sa prejavuje bolesťami hlavy, zvracaním, horúčkami, febrilnými kŕčmi a môže mať až neurologické následky alebo viesť až k smrti pacienta (5 % – 15 %). Ochorenia spôsobené pneumokokmi sa štandardne liečia antibiotikami, avšak v dôsledku obáv z rezistencie voči liečbe je úloha prevencie očkovaním významná pre zníženie morbidít a mortality u detí, zraniteľných a starších osôb.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **PCV21** = 21-valentná adsorbovaná pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovač látka
- Komparátorom je:
 - **PCV20** = 20-valentná adsorbovaná pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovač látka
 - **PCV13** = 13-valentná adsorbovaná pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovač látka
 - **PPSV23** = 23-valentná pneumokoková polysacharidová očkovač látka

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **PCV21 vyvoláva podobnú imunitnú odpoveď v porovnaní s PCV20 a PPSV23 pri spoločných sérotypoch a vyššiu imunitnú odpoveď pri sérotypoch jedinečných pre PCV21.** Prínos bol

hodnotený na základe klinických štúdií STRIDE-3, STRIDE-4, STRIDE-6, STRIDE-7, STRIDE-8 a STRIDE-10. **Prínos je vzhľadom na limitácie v internej a externej validite spojený s neistotou.**

- **Mortalita** bola hodnotená len v rámci bezpečnosti. Celkovo bolo v rámci štúdií STRIDE zaznamenaných 7 úmrtí z toho 6 v štúdií STRIDE-3 (4 v ramene PCV21 a 2 v ramene PCV20) a 1 v štúdií STRIDE-7 (v ramene PCV21). Ani jedno z úmrtí nebolo vyhodnotené ako spojené s podaním vakcíny.
- **Morbidita** PCV21 voči PCV20, PSV23 a PCV13 nebola hodnotená.
- **Cieľom klinických štúdií STRIDE bolo dokázanie non-inferiority v imunogenicitе pre zdieľané sérotypy a dokázanie superiority v nezdieľaných sérotypoch.**

Opsonofagocytóza aktivita (OPA) - PCV21 preukázala non-inferioritu voči PCV20 pre všetkých 10 spoločných sérotypov a superioritu voči PCV20 pre 10 z 11 sérotypov jedinečných pre PCV21 (okrem sérotypu 15C), hodnotenú pomocou sérotypovo špecifických geometrických priemerov titrov (z angl. Geometric mean titer, GMT) OPA.

PCV21 preukázala superioritu voči PCV20 pre 10 z 11 jedinečných sérotypov (okrem 15C), hodnotené podielom účastníkov s ≥ 4 -násobným nárastom OPA odpovede u dospelých ≥ 50 rokov, ktorí predtým neboli očkovaní proti pneumokokom. Výsledky analýz subpopulácie naznačujú podobný trend v imunogenicitе aj u pacientov s ≥ 1 rizikovým faktorom, ktorá lepšie zodpovedá navrhovanému indikačnému obmedzeniu (IO) pre pacientov vo veku 18 – 58 rokov.

PCV21 preukázala non-inferioritu voči PPSV23 pre všetkých 12 spoločných sérotypov a superioritu voči PPSV23 pre všetkých 9 sérotypov jedinečných pre PCV21, hodnotenú pomocou sérotypovo špecifických OPA GMT.

PCV21 preukázala superioritu voči PPSV23 pre 8 z 9 jedinečných sérotypov (okrem sérotypu 15C), hodnotené podielom účastníkov s ≥ 4 -násobným nárastom OPA odpovede u dospelých ≥ 50 rokov, ktorí predtým neboli očkovaní proti pneumokokom. PCV21 preukázala tiež imunogenicitu u dospelých s predchádzajúcim očkovaním proti pneumokokom. V prípade porovnania PCV21 voči PPSV23 u skupiny pacientov s komorbiditami sú dostupné údaje zo štúdií (STRIDE-7 a STRIDE-8), v ktorých bola komparátorom kombinácia PPSV23 + PCV15. PCV21 preukázala podobnú imunogenicitu voči kombinácii PCV15 + PPSV23 pre spoločné sérotypy a vyššiu mieru imunogenicity pre sérotypy jedinečné pre PCV21 v populácii pacientov s komorbiditami.

Porovnanie PCV21 voči PCV13 nebolo DR dodané.

Geometrická priemerná koncentrácia (z angl. Geometric mean concentration, GMC) imunoglobulínu G (IgG) – PCV21 preukázala podobnú imunogenicitu meranú podľa GMC IgG v prípade zdieľaných sérotypov a vyššiu imunogenicitu v prípade jedinečných (nezdieľaných) sérotypov v porovnaní s PCV20 a PPSV23.

- **V klinických štúdiách STRIDE nebola hodnotená kvalita života spojená so zdravím pacientov.**
- **Bezpečnosť** PCV21 voči PCV20 a PPSV23 možno na základe výsledkov klinických štúdií STRIDE považovať za podobnú. Porovnanie PCV21 voči PCV13 nebolo DR dodané.
- **Limitáciou štúdií STRIDE** je skutočnosť, že nehodnotili priamu účinnosť PCV20 v porovnaní s komparátormi a využili výhradne surogátny ukazovateľ – imunogenicitu, založenú na porovnaní koncentrácie OPA a IgG medzi ramenami. Za limitáciu považujeme tiež nedostupnosť údajov o dlhodobej perzistencii odpovede, keďže imunogenicitа bola hodnota v štúdiách STRIDE 30 dní po očkovaní. Validitu znižuje tiež skutočnosť, že primárne ciele štúdie STRIDE-3 a STRIDE-10 neboli formálne splnené a tiež neuskutočnenie porovnania imunitných odpovedí v sérotypoch jedinečných pre komparátory. Kvalita života nebola v štúdiách STRIDE sledovaná.

Limitáciou externej validity je skutočnosť, že dostupné klinické štúdie u dospelých s komorbiditami zahŕňali pacientov s rôznymi chronickými ochoreniami, ktoré plne nekorešpondujú s navrhovaným IO. Komparátor použitý v týchto štúdiách bola kombinácia PCV15 + PPSV23. PCV15 nie je v súčasnosti hrađený u dospelých na Slovensku, čo obmedzuje priamo porovnateľnú relevanciu výsledkov. Z týchto dôvodov je aplikovateľnosť imunogenicity a bezpečnostných dát časť cieľovej populácie (osoby 18 – 58 rokov s komorbiditami) obmedzená. Limitáciu predstavuje tiež skutočnosť, že DR nedodal priame ani nepriame komparatívne údaje o účinnosti (resp. imunogenicitе) a bezpečnosti medzi PCV21 a PCV13. Vzhľadom na hodnotenie Európskej liekovej agentúry (EMA), že všetky sérotypy obsiahnuté vo vakcíne

PCV13 sú zároveň pokryté aj vo vakcíne PCV20 a údaje o imunogenicitе vakcíny PCV21 voči PCV20 považuje za dostatočne presvedčivé, akceptujeme s neistotou použitie údajov účinnosti a bezpečnosti PCV21 voči PCV20 ako proxy účinnosti PCV21 voči PCV13. EMA zároveň konštatovala, že riziko postupného znižovania účinnosti je nízke.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Vakcína Capvaxive pri hodnotenej výške úhrady ■■■■ € za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
 - V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosahuje PCV21 voči:
 - PCV13 ICUR vo výške 20,9-tisíc €/QALY,
 - PCV20 ICUR vo výške 34,4-tisíc €/QALY,
 - PPSV23 ICUR vo výške 25,3-tisíc €/QALY,
 pričom prahová hodnota pri danom nastavení v čase hodnotenia bola 48,0-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
 - Podľa NIHO nastavenia dosahuje PCV21 voči:
 - PCV13 ICUR vo výške **24,7-tisíc** €/QALY,
 - PCV20 ICUR vo výške ■■■■ €/QALY,
 - PPSV23 ICUR vo výške **29,2-tisíc** €/QALY,
 pričom prahová hodnota je 48,0-tisíc €/QALY.
- PCV21 dosahuje klinický prínos voči:
- PCV13 ■■■■ QALY/osobu pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■■ €,
 - PCV20 ■■■■ QALY/osobu pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■■ €,
 - PPSV23 ■■■■ QALY/osobu pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■■ €.
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s extrémnou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Za hlavný zdroj neistoty považujeme spôsob modelovania účinnosti PCV21. Prínos PCV21 v predložených farmakoeconomických modeloch (FEM) nie je založený na výsledkoch a ukazovateľoch z kľúčových klinických štúdií diskutovaných v kapitole 4, ale na sérotypovom pokrytí jednotlivých vakcín, distribúcii sérotypov vo vekových skupinách, a použití iných publikácií pre modelovanie účinnosti. **Mieru prínosu PCV21 v celkovom prežívaní voči komparátorom považujeme za významne nadhodnotenú a ťažko overiteľnú. V rámci neistoty sme vytvorili exploratívny scenár pre MZ.**

Exploratívny scenár – analýza nákladovej efektívnosti

- V dôsledku extrémnej neistoty vyplývajúcej z modelovania prínosu v celkovom prežívaní použitého v predloženom FEM uvádzame, ktoré bolo podrobne diskutované v časti 5.1.4, uvádzame exploratívny scenár NIHO bez aplikovania prínosu v celkovom prežívaní medzi vakcínami.

Podľa NIHO nastavenia v exploratívnej analýze dosahuje PCV21 voči:

- PCV13 ICUR vo výške 1,8 mil. €/QALY,
- PCV20 ICUR vo výške ■■■■ €/QALY,
- PPSV23 ICUR vo výške 3,0 mil. €/QALY,

pričom prahová hodnota je 48,0-tisíc €/QALY.

PCV21 dosahuje klinický prínos voči:

- PCV13 ■■■■ QALY/osobu pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■■ €,
- PCV20 ■■■■ QALY/osobu pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■■ €,
- PPSV23 ■■■■ QALY/osobu pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■■ €.

PSV21 nie je v exploratívnom scenári pri požadovanej úhrade ■■■■ € za balenie nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Aby bola PCV21 v exploratívnom scenári nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární a požadovanej úhrade vo výške ■■■■ €. Nákladovo efektívna úhrada vyplýva z porovnania voči ■■■■. V exploratívnom scenári nie je vakcína PSV21 nákladovo efektívna voči žiadnemu z komparátorov.

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za očkovanie vakcínou PCV21 pri požadovanej úhrade v tretí rok od zaradenia do ZKL vo výške ■■■ € a čistý dopad očkovania vakcínou PCV21 vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu vývoja penetrácie trhu a predpokladaným medziročným nárastom očkovania v populácii.

Zmena a doplnenie indikačného obmedzenia:

- **Navrhujeme úpravu indikačného obmedzenia tak, aby zahŕňalo iba dospelých pacientov.** Táto úprava je v súlade s IO podľa EMA, podľa ktorého je možné vakcínu PCV21 podať iba dospelým pacientom. Úprava IO sa týka § 9 ods. 2 vyhlášky bodu b) a je zvýraznená podčiarknutím:

b) osôb od dovŕšenia 18. roku veku pred splenektómiou s funkčnou alebo anatomicou aspléniou,

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	21.8.2025
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	22.8.2025
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	26.11.2025 - 18.12.2025 (25.11.2025 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 18.12.2025)
Vydanie NIHO hodnotenia	02.07.2026
Celkové trvanie hodnotenia (so zohľadnením prerušení)	292 dní
Celkové trvanie hodnotenia (bez zohľadnenia prerušení)	315 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť 21-valentnej pneumokokovej konjugovanej vakcíny v porovnaní s relevantnými komparátormi u dospelých pacientov v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa 21-valentná pneumokoková konjugovaná vakcína zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady 21-valentnej pneumokokovej konjugovanej vakcíny?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza podľa MKCH–10¹: • J13 – zápal pľúc, zapríčinený <i>Streptococcus pneumoniae</i>, • A40.3 – Septikémia vyvolaná streptokokom pneumónie, Pneumokoková septikémia • G00.1 – Pneumokokový zápal mozgových plien - pneumokoková meningitída Populácia podľa EMA² • Aktívna imunizácia na prevenciu invazívneho ochorenia a pneumónie spôsobených baktériou <i>Streptococcus pneumoniae</i> u osôb vo veku 18 rokov a starších. Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu: • Vakcína ako plne hrazená liečba sa indikuje v rámci povinného očkovania podľa § 7 ods. 6 vyhlášky u osôb umiestnených v zariadeniach sociálnych služieb. Vakcína ako plne hrazená liečba sa indikuje v rámci odporúčaného očkovania podľa § 9 ods. 2 vyhlášky u ○ osôb od dovŕšenia 18. roku veku dispenzarizovaných pre chronické ochorenie dýchacích ciest, srdcovo-cievneho aparátu, s metabolickými, renálnymi a imunitnými poruchami, ○ osôb pred splenektómiou s funkčnou alebo anatomickou aspléniou, ○ osôb 59 ročných a starších.
Intervencia (z angl. Intervention)	21-valentná pneumokoková konjugovaná vakcína (PCV21)
Komparátor (z angl. Control)	20-valentná pneumokoková konjugovaná vakcína (PCV20) 13-valentná pneumokoková konjugovaná vakcína (PCV13) 23-valentná polysacharidová pneumokoková vakcína (PPSV23)
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita • OS (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie) Imunogenicitá Kvalita života

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

² EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	• HRQoL (z angl. Health-related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí: • Závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events) • Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. Severe Adverse Events) Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

³ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebaistoť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované Slovenskou epidemiologickou a vakcinologickou spoločnosťou.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia NIHO č. ZHL132
- Hodnotenie EMA.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 22.10.2025 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 05.11.2025. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohroží cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1, 2]

Pneumokokové ochorenia (z angl. Pneumococcal disease, PD) sú spôsobené grampozitívnymi baktériami *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). V súčasnosti je identifikovaných viac ako 100 sérotypov, hoci len niektoré z nich sú zodpovedné za vznik väčšiny prípadov PD. *S. pneumoniae* sa prenáša infekčnými kvapôčkami dýchacích ciest alebo autoinokuláciou u osôb s prítomnosťou baktérií v horných dýchacích cestách v dôsledku priameho kontaktu s infikovanými alebo asymptomatickými nosičmi. Prenos z človeka na človeka vyžaduje dlhšiu expozíciu, u krátkodobých kontaktov je preto nepravdepodobný. Inkubačný čas je 1 – 3 dni. K šíreniu pneumokokov napomáha tesný telesný kontakt a nedostatočné vetranie v kolektívnych zariadeniach. Na to, aby sa vyvinulo PD, baktérie sa musia prichytiť na epitelové bunky nazofaryngu a kolonizovať ho. Po kolonizácii môže dochádzať k vzniku invazívnych pneumokokových ochorení (z angl. Invasive pneumococcal disease, IPD) alebo neinvazívnych pneumokokových ochorení (z angl. Non-invasive pneumococcal disease, NPD).

Medzi NPD, patrí:

- a) zápal stredného ucha (otitis media),
- b) zápal prínosových dutín (sínusitída),
- c) zápal dolných dýchacích ciest (bronchitída),

Medzi IPD patrí:

- a) zápal mozgových blán (meningitída),
- b) bakteriémia a sepsa,
- c) zápal pľúc (pneumónia),
- d) infekcie kostí a kĺbov.

Niektoré sérotypy *S. pneumoniae* majú vyšší potenciál k vyvolaniu IPD. Schopnosť sérotypov progredovať od kolonizácie k vzniku IPD sa výraznejšie viaže na charakter puzdra sérotypu pneumokoka než na jeho genotyp. Globálny prehľad dokazuje, že len limitovaný počet sérotypov je zodpovedný za 70 % – 80 % všetkých IPD.

Závažnosť a symptómy [1, 2]

Baktérie môžu pri prenose do prínosných dutín alebo Eustachovej trubice vyvolať zápaly stredného ucha a sínusitídu a pri vdýchnutí patogénu môže vzniknúť pneumónia. V prípade nedostatočnej eliminácie imunitou môže vzniknúť bakteriémia (prenos baktérií krvou) a rozšírenie do meningov, kĺbov, kostí, brušnej dutiny s následkom zápalu mozgových blán, mozgových abscesov, septickej artritídy alebo osteomyelitídy.

Symptómy ochorenia sú závislé od postihnutej oblasti a závažnosti ochorenia. Pri zápaloch stredného ucha sú hlavnými prejavmi ochorenia bolesť ucha a hlavy, horúčka a výtok z ucha. Pri zápaloch horných alebo dolných

dýchacích ciest medzi hlavné prejavy patrí bolesť hlavy, horúčka, zimnica, výtok z nosa, príp. kašeľ. Zápal pľúc sa prejavuje bolesťami hlavy, zvracaním, horúčkami, febrilnými krčmi a môže mať až neurologické následky alebo viesť až k smrti pacienta (5 % – 15 %). IPD predstavujú závažnejšiu formu PD.

Sérotypy 1, 4, 5, 7F, 8, 12F, 14, 18C a 19A majú najväčší potenciál na vyvolanie IPD. Sérotypy 1, 3, 7F, 14 a 19A sa často spájajú so vznikom empyémov pri pneumokokových infekciách. Sérotyp 1 sa častejšie identifikuje ako pôvodca pneumokokovej meningitídy s vyššou mierou fatality. Antibiotická rezistencia zase býva spojená so sérotypmi 6C, 9N, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 19A, 22F, 23A a 33F.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

V prípade pozitívnych zápalových markerov (hladiny leukocytov, C-reaktívny proteín, sedimentácia erytrocytov a pod.) je potrebné potvrdenie pneumokokovej infekcie detekciou antigénu, izoláciou organizmu z krvnej kultúry alebo iných relevantných telesných tekutín. Vizuálna identifikácia *S. pneumoniae* je možná Neufeldovou reakciou (tzv. potláčacia reakcia). Zápal pľúc je možné diagnostikovať röntgenovým vyšetrením, avšak bez objasnenia príčiny zápalu [2].

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Liečba ochorení [2, 3]

Ochorenia spôsobené pneumokokmi sa štandardne liečia antibiotikami (napr. cefalosporín, makrolidy, tetracyklín, klindamycín a fluorochinolónové antibiotiká). Rôzne kmene pneumokokov už vykazujú rezistenciu na štandardnú liečbu, avšak zatiaľ je relatívne zachovaná senzitivita na vankomycínové antibiotiká. Na Slovensku je výskyt rezistencie pneumokokov relatívne nízky, odhadnutý na asi 3 % na základe výsledkov analýzy kmeňov získaných z invazívnych izolátov.

Prevencia ochorení [1, 2]

V dôsledku obáv z rezistencie voči liečbe je úloha prevencie očkovaním významná pre zníženie morbidity a mortality. Z proteín-konjugovaných vakcín (z angl. Protein Conjugated Vaccine, PCV) sú dostupné varianty s rôznym počtom sérotypov. Dostupná je tiež 23-valentná pneumokoková polysacharidová vakcína (z angl. Pneumococcal polysaccharide vaccine, PPSV). Sérotypové zastúpenie vo vakcínach je pre prehľadnosť uvedené na obrázku nižšie (Obrázok 1).

Deti sa povinne očkujú počas prvého roku života. Očkovanie je povinné aj pre osoby umiestnené v zariadeniach sociálnych služieb. Očkovanie je odporúčané pre osoby dispenzarizované bez ohľadu na vek so závažnými chronickými ochoreniami dýchacích ciest, srdcovocievneho systému, s metabolickými, renálnymi a imunitnými poruchami, osoby pred splenektómiou s funkčnou alebo anatomickou aspléniou, osoby 59-ročné a staršie [4].

Odporúčania Slovenskej epidemiologickej a vakcinologickej spoločnosti (SEVS) pre očkovanie dospelých osôb voči PD [5] sú pre prehľadnosť zhrnuté na obrázkoch nižšie (Obrázok 2, Obrázok 3, Obrázok 4). Podľa SEVS je odporúčanou voľbou pre doposiaľ neočkovaných dospelých pacientov s uvedenými komorbiditami a pacientov vo veku ≥ 59 rokov vakcína Prevenar 20 (PCV20).

Obrázok 1: Sérotypové zastúpenie vo vakcínach

Vaccine	1	4	5	6B	9V	14	18C	19F	23F	15B*	3	6A†	7F	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	9N	17F	20†	15A	15C*	16F	23A	23B	24F	31	35B	2
PPV23																																
PCV13																																
PCV15																																
PCV20																																
PCV21																																

Vysvetlivky: PCV15 nie je na Slovensku hradená pre dospelých pacientov

Zdroj: [6]

Obrázok 2: Odporúčania SEVS pre osoby vo veku ≥ 59 rokov a osoby umiestnené v zariadeniach sociálnych služieb podľa očkovacej anamnézy

Očkovacia anamnéza	Možnosť A		Možnosť B	
	Očkovacia látka	Odstupy	Očkovacia látka	Odstupy
neočkovaný	PCV 20			
PCV 13	PCV 20	1 rok a viac	PPSV 23	1 rok a viac
PPSV 23	PCV 20	1 rok a viac	PCV 15	1 rok a viac
PCV 13 + PPSV23	- Ak boli obe očkovacie látky podané vo veku menej ako 59 rokov, podá sa 1 dávka PCV 20 minimálne 5 rokov po poslednej dávke. - Ak bola podaná aspoň 1 očkovacia látka vo veku 59 a viac rokov, viac sa neočkuje.			

Zdroj: [5]

Obrázok 3: Odporúčania SEVS pre osoby vo veku 19 – 58 rokov so závažnými chronickými ochoreniami alebo rizikovými faktormi a rizikových skupín osôb podľa očkovacej anamnézy

Očkovacia anamnéza	Možnosť A		Možnosť B	
	Očkovacia látka	Odstupy	Očkovacia látka	Odstupy
neočkovaný	PCV 20			
PCV 13	PCV 20	1 rok a viac	PPSV 23	1 rok a viac
PPSV 23	PCV 20	1 rok a viac	PCV 15	1 rok a viac
PCV 13 + PPSV23	- Ak boli obe očkovacie látky podané vo veku menej ako 59 rokov, podá sa 1 dávka PCV 20 minimálne 5 rokov po poslednej dávke. - Ak bola podaná aspoň 1 očkovacia látka vo veku 59 a viac rokov, viac sa neočkuje.			

Zdroj: [5]

Obrázok 4: Odporúčania SEVS pre osoby vo veku 19 – 58 rokov s imunokompromitujúcim stavom, únikom mozgovomiechového moku alebo kochleárnym implantátom, okrem osôb po transplantácii hematopoetických buniek podľa očkovacej anamnézy

Očkovacia anamnéza	Možnosť A		Možnosť B	
	Očkovacia látka	Odstupy	Očkovacia látka	Odstupy
neočkovaný	PCV 20			
PCV 13	PCV 20	1 rok a viac	PPSV 23	1 rok a viac
PPSV 23	PCV 20	1 rok a viac	PCV 15	1 rok a viac
PCV 13 + PPSV23	- Ak boli obe očkovacie látky podané vo veku menej ako 59 rokov, podá sa 1 dávka PCV 20 minimálne 5 rokov po poslednej dávke. - Ak bola podaná aspoň 1 očkovacia látka vo veku 59 a viac rokov, viac sa neočkuje.			

Zdroj: [5]

3.4. Opis intervencie (B0001)

Vakcína CAPVAXIVE (PCV21) je 21-valentná pneumokoková konjugovaná vakcína, ktorá obsahuje kapsulárne polysacharidy z 21 sérotypov (po 4 µg) *Streptococcus pneumoniae* (3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B).

PCV21 stimuluje sérotypovo špecifickú, T-bunkami sprostredkovanú imunitnú odpoveď prostredníctvom konjugovaných polysacharidov, čo vedie k tvorbe funkčných opsonizujúcich protilátok (imunoglobulín G), ktoré majú podporovať fagocytózu a usmrcovanie pneumokokov.

Dávkovanie: PCV21 sa podáva ako jednorazová intramuskulárna injekcia v dávke 0,5 ml. Potreba preočkovania ďalšou dávkou PCV21 sa nestanovila. Dávkovanie je v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of product characteristics, SPC) PCV21 [1, 7].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

PCV21 bola registrovaná Európskou liekovou agentúrou (z angl. European Medicines Agency, EMA) v 03/2025 [8]. Jej použitie na aktívnu imunizáciu na prevenciu invazívneho ochorenia a pneumónie spôsobených *S. pneumoniae* u osôb vo veku 18 rokov a starších odporučil v 01/2025 Výbor EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) [9].

Indikácia podľa SPC [7]:

PCV21 je indikovaná na aktívnu imunizáciu na prevenciu invazívneho ochorenia a pneumónie spôsobených *Streptococcus pneumoniae* u osôb vo veku 18 rokov a starších.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Vakcína PCV21 nie je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaná a tiež neboli v minulosti podávané žiadosti o jej zaradenie do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL).

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje úhradu za balenie vakcíny PCV21 injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sol inj 1x0,5 ml (striek.inj.skl.napl.skl. + 2 ihly) vo výške ████████ €, čo predstavuje zľavu ████████ % voči maximálnej výške úhrady zdravotnej poisťovne (ÚZP) 103,88 € za balenie [1].

Požadované indikačné obmedzenie (IO) [1]:

„Vakcína ako plne hrazená liečba sa indikuje v rámci povinného očkovania podľa § 7 ods. 6 vyhlášky u osôb umiestnených v zariadeniach sociálnych služieb.“

„Vakcína ako plne hrazená liečba sa indikuje v rámci odporúčaného očkovania podľa § 9 ods. 2 vyhlášky u

- c) osôb od dovŕšenia 18. roku veku dispenzarizovaných pre chronické ochorenie dýchacích ciest, srdcovo-cievneho aparátu, s metabolickými, renálnymi a imunitnými poruchami,
- d) osôb pred splenektómiou s funkčnou alebo anatomickou aspléniou,
- e) osôb 59-ročných a starších.“

Požadované IO predstavuje zúženie oproti IO uvedenému v SPC. Požadované IO zároveň upravuje znenie bodu a) § 9 ods. 2 Vyhlášky 585/2008 Z. z. tak, aby bolo možné PCV21 podať len dospelým osobám. Znenie § 9 ods. 2 Vyhlášky 585/2008 Z. z. [4]:

„Ak lekár rozhodne o potrebe očkovania proti pneumokokovým invazívnym infekciám, očkovanie sa uskutoční u

- a) **osôb dispenzarizovaných bez ohľadu na vek** so závažnými chronickými ochoreniami dýchacích ciest, srdcovocievneho systému, s metabolickými, renálnymi a imunitnými poruchami a detí pri ochoreniach uvedených v prílohe č. 3,
- b) osôb pred splenektómiou s funkčnou alebo anatomickou aspléniou,
- c) osôb 59-ročných a starších.

Navrhujeme úpravu indikačného obmedzenia tak, aby zahŕňalo iba dospelých pacientov. Táto úprava je v súlade s IO podľa EMA, podľa ktorého je možné vakcínu PCV21 podať iba dospelým pacientom. Úprava IO sa týka § 9 ods. 2 vyhlášky bodu b) a je zvýraznená podčiarknutím:

Navrhované upravené IO podľa NIHO:

„Vakcína ako plne hradená liečba sa indikuje v rámci povinného očkovania podľa § 7 ods. 6 vyhlášky u osôb umiestnených v zariadeniach sociálnych služieb.“

„Vakcína ako plne hradená liečba sa indikuje v rámci odporúčaného očkovania podľa § 9 ods. 2 vyhlášky u:

- osôb od dovŕšenia 18. roku veku dispenzarizovaných pre chronické ochorenie dýchacích ciest, srdcovo-cievneho aparátu, s metabolickými, renálnymi a imunitnými poruchami,
- osôb od dovŕšenia 18. roku veku pred splenektómiou s funkčnou alebo anatomickou aspléniou,
- osôb 59 ročných a starších.“

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantné komparátory považujeme pneumokokové vakcíny Prevenar 13 (PCV13), Prevenar 20 (PCV20), Pneumovax 23 (PPSV23), v súlade s návrhom DR.

Všetky uvedené vakcíny sú na Slovensku hradené u dospelých na prevenciu PD. Zastúpenie jednotlivých vakcín v reálnej klinickej praxi u dospelých na Slovensku z roku 2023 a 2024 je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 2). Zastúpenie vakcín pre rok 2023 je vyhodnotené na základe údajov dodaných Národným centrom zdravotníckych informácií (NCZI) [10]. Zastúpenie pre rok 2024 je vypracované na základe údajov od spoločnosti Altamira, nakoľko v čase prípravy žiadosti neboli na NCZI dostupné kompletne údaje za rok 2024 [11]. Vakcína PCV20 má najvyššie zastúpenie a je v súčasnosti podľa SEVS odporúčanou možnosťou vo väčšine klinických situácií pre dospelú populáciu. Zastúpenie vakcín PPSV23 a PCV13 je na základe údajov z prieskumu spoločnosti Altamira na hranici relevancie, avšak vzhľadom na ich relevantné zastúpenie v roku 2023 podľa dát NCZI ich DR považuje za relevantné komparátory. Nakoľko porovnanie PCV21 s týmito vakcínami znižuje neistotu pri posudzovaní nákladovej efektívnosti, považujeme PPSV23 a PCV13 za relevantné komparátory.

Tabuľka 2: Zastúpenie vakcín na prevenciu PD v dospeljej populácii na Slovensku

Rok	Zastúpenie vakcín			Zdroj
	PPSV23 (Pneumovax 23)	PCV13 (Prevenar 13)	PCV20 (Prevenar 20)	
2023	13 %	43 %	44 %	NCZI žiadosť (2023)
2024				Altamira (2024)

Zdroj: [1, 11]

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme pneumokokové vakcíny Synflorix (PCV10), Vaxneuvance (PCV15) a stav bez očkovania. Podľa IO sú tieto vakcíny PCV10 a PCV15 indikované pre detskú populáciu v rámci povinného pravidelného očkovania podľa § 6 ods. 1 vyhlášky a nie sú hradené pre dospelé osoby [12]. Stav bez očkovania nepovažujeme za komparátor z dôvodu, že nepredpokladáme, že by sa relevantná časť pacientov rozhodla zaočkovať z dôvodu dostupnosti vakcíny PCV21.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT číslo	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT05425732	STRIDE-3	PCV21	PCV20	Kohorta 1 - 1 118:1 118 Kohorta 2 - 201:100	Ukončená
NCT05464420	STRIDE-4	PCV21 (3 šarže)	PPSV23	541:(540:541) 540	Ukončená
NCT05420961	STRIDE-6	PCV21	PCV15 a PPSV23	Kohorta 1 – 231:119 Kohorta 2 – 176:85 Kohorta 3 – 106	Ukončená
NCT05393037	STRIDE-7	PCV21	PCV15 a PPSV23	156:157	Ukončená
NCT05696080	STRIDE-8	PCV21	PCV15 a PPSV23	375:125	Ukončená
NCT05569954	STRIDE-10	PCV21	PPSV23	741:743	Ukončená

Zdroj: [13, 14, 15, 16, 17, 18]

STRIDE-3 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívnym komparátorom kontrolovaná medzinárodná klinická štúdia fázy III, ktorej cieľom bolo zhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti a imunogenicity vakcíny PCV21 u jedincov vo veku ≥ 18 rokov naivných na vakcináciu proti pneumokokom. Komparátorom bola vakcína PCV20. Do klinickej štúdie bolo celkovo zaradených a randomizovaných 2 663 účastníkov. Účastníci boli zaradení do 1 z 2 kohort na základe veku v čase zaradenia:

- **Kohorta 1** (n = 2 362): účastníci vo veku ≥ 50 rokov boli randomizovaní v pomere 1:1 na podanie vakcíny PCV21 (n = 1 181) alebo PCV20 (n = 1 181). Randomizácia bola stratifikovaná podľa veku účastníkov pri zaradení (50 – 64 rokov, 65 – 74 rokov, 75 – 84 rokov a ≥ 85 rokov).
- **Kohorta 2** (n = 301): účastníci vo veku od 18 – 49 rokov boli randomizovaní v pomere 2:1 na podanie vakcíny PCV21 (n = 201) alebo PCV20 (n = 100).

Všetci účastníci štúdie v oboch kohortách dostali jednorazovú dávku vakcíny PCV21 alebo PCV20 (v dávke 0,5 ml) vo forme intramuskulárnej (i. m.) injekcie.

STRIDE-4 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívnym komparátorom kontrolovaná klinická štúdia fázy III, ktorej cieľom bolo zhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti a imunogenicity vakcíny PCV21 u dospelých vo veku 18 – 49 rokov naivných na vakcináciu proti pneumokokom. Komparátorom bola vakcína PPSV23.

Celkovo bolo do štúdie zaradených 2 162 účastníkov, ktorí boli randomizovaní v pomere 1:1:1:1 do skupín podľa 3 šarží vakcíny PCV21 a do skupiny s podaním vakcíny PPSV23:

- 541 v skupine PCV21 (šarža 1),
- 540 v skupine PCV21 (šarža 2),
- 541 v skupine PCV21 (šarža 3) a
- 540 v skupine PPSV23.

Všetci účastníci štúdie dostali jednorazovú dávku vakcíny PCV21, alebo PPSV23 (obe v dávke 0,5 ml) vo forme i. m. injekcie.

STRIDE-6 bola randomizovaná, aktívnym komparátorom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia (kohorty 1 a 2) aj otvorená (kohorta 3) štúdia fázy III na vyhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti a imunogenicity vakcíny PCV21 u dospelých vo veku 50 rokov alebo starších, ktorí boli očkovaní proti pneumokokom ≥ 1 rok pred zaradením do štúdie. Komparátormi v klinickej štúdii boli vakcíny PCV15 a PPSV23. Celkovo bolo do klinickej štúdie V116-006 zaradených a randomizovaných 717 účastníkov. Účastníci boli rozdelení do 3 kohort:

- **Kohorta 1** (n = 350): Účastníci, ktorí boli očkovaní vakcínou PPSV23 ≥ 1 rok pred zaradením, boli randomizovaní v pomere 2:1 na podanie vakcíny PCV21 (n = 231) alebo PCV15 (n = 119).
- **Kohorta 2** (n = 261): Účastníci, ktorí boli očkovaní vakcínou PCV13 ≥ 1 rok pred zaradením, boli randomizovaní v pomere 2:1 na podanie vakcíny PCV21 (n = 176) alebo PPSV23 (n = 85).
- **Kohorta 3** (n = 106): Účastníci, ktorí boli očkovaní vakcínami PCV13+PPSV23, PCV15 + PPSV23, PCV15, PCV20 alebo PPSV23 + PCV13 ≥ 1 rok pred zaradením do štúdie dostali PCV21. Kohorta 3 predstavuje otvorenú fázu klinickej štúdie STRIDE-6.

Všetky vakcíny boli všetkým účastníkom štúdie dávkané ako jednorazová dávka 0,5 ml vo forme i. m. injekcie.

STRIDE-7 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická, aktívnym komparátorom kontrolovaná štúdia fázy III, na vyhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti a imunogenicity V116 u dospelých žijúcich s vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (z angl. Human immunodeficiency virus, HIV). Pozostávala z dvoch častí:

- Časť A bola randomizovaná, aktívne kontrolovaná, paralelne usporiadaná, multicentrická, dvojito zaslepená štúdia u dospelých vo veku 18 rokov a viac žijúcich s HIV (počty CD4 ≥ 50 buniek/ μ l, plazmatická HIV RNA $< 50\,000$ kópií/ml a kombinovaná antiretrovírusová liečba v trvaní ≥ 6 týždňov). V časti A boli účastníci randomizovaní v pomere 1:1 buď na podanie PCV21 s následným placebom o 8 týždňov neskôr alebo na podanie PCV15 s následným podaním PPSV23 o 8 týždňov neskôr.
- Časť B bola otvorená štúdia, ktorá skúmala podanie PCV15 po predchádzajúcom podaní PCV21 v časti A.

STRIDE-8 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III, ktorá hodnotila bezpečnosť a imunogenicitu PCV21 u dospelých vo veku 18 – 64 rokov s aspoň jedným ochorením spojeným so zvýšeným rizikom pneumokokovej infekcie (diabetes mellitus alebo ochorenie obličiek, srdca, pečene či pľúc). Účastníkom bola podaná buď jednu dávku vakcíny PCV21 nasledovanú placebom alebo PCV15, po ktorej nasledovala PPSV23 o 8 týždňov neskôr.

STRIDE-10 bola randomizovaná, aktívnym komparátorom kontrolovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia fázy III na vyhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti a imunogenicity vakcíny PCV21 u dospelých vo veku ≥ 50 rokov, ktorí neboli očkovaní proti pneumokokom. Komparátorom v štúdii STRIDE-10 bola vakcína PPSV23. Účastníci boli randomizovaní v pomere 1:1 na podanie vakcíny PCV21, alebo PPSV23. Celkovo bolo randomizovaných 1 484 účastníkov (741 v skupine PCV21 a 743 v skupine PPSV23) a 1 480 účastníkov bolo očkovaných jednou z vakcín. Randomizácia bola stratifikovaná podľa veku pri zaradení (50 – 64 rokov, 65 – 74 rokov a ≥ 75 rokov) a najmenej 50 % účastníkov malo ≥ 65 rokov.

Obe vakcíny boli podávané v dávke 0,5 ml vo forme i. m. injekcie.

Čas analýzy dát

Klinické štúdie STRIDE-3, STRIDE-4, STRIDE-6, STRIDE-7, STRIDE-8 a STRIDE-10, ktoré sú predmetom tohto hodnotenia sú ukončené. Prezentované výsledky sú finálnymi výsledkami štúdií. Vzorky krvi slúžiace na hodnotenie imunogenicity sa odobrali pred očkovaním v 1. deň a v 30. deň po očkovaní.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Mortalita bola v štúdiách sledovaná len v rámci bezpečnosti. Bezpečnosť je zhrnutá v kapitole 4.4.

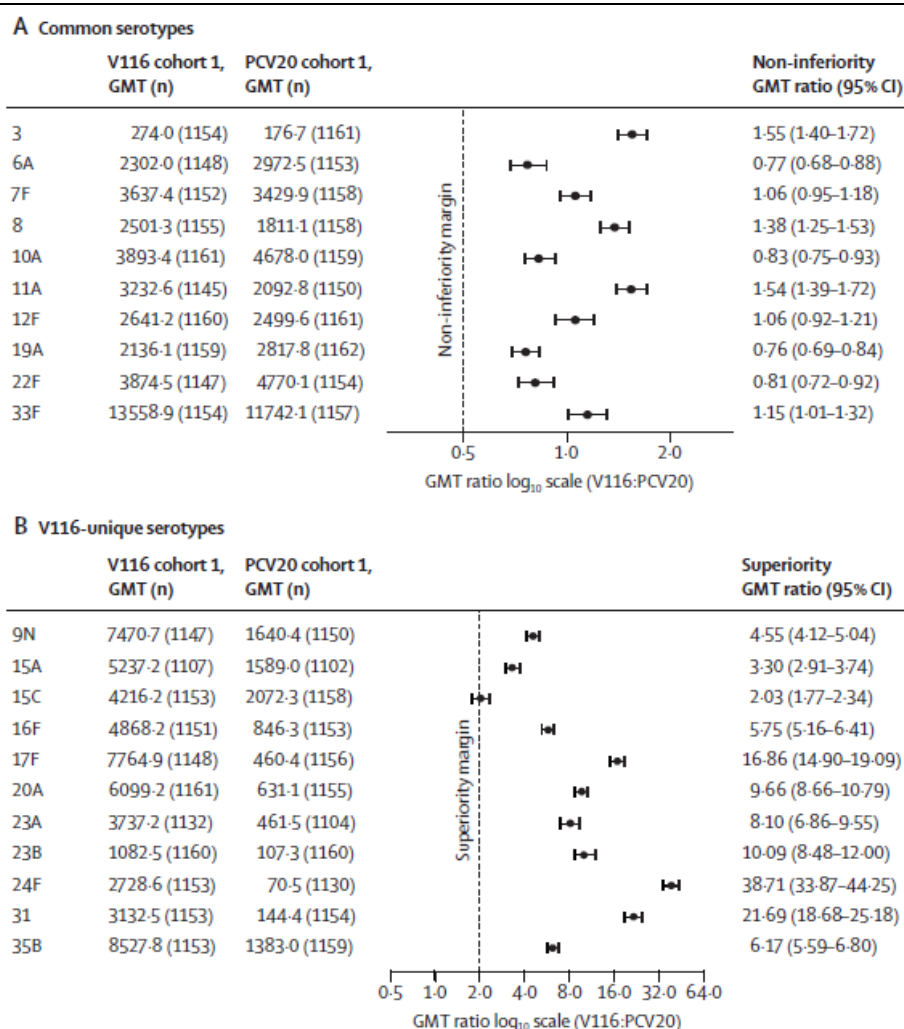
4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

V reportovaných štúdiách nebola hodnotená morbidita pacientov.

Imunogenicita

Opsonofagocytóza aktivita (OPA)

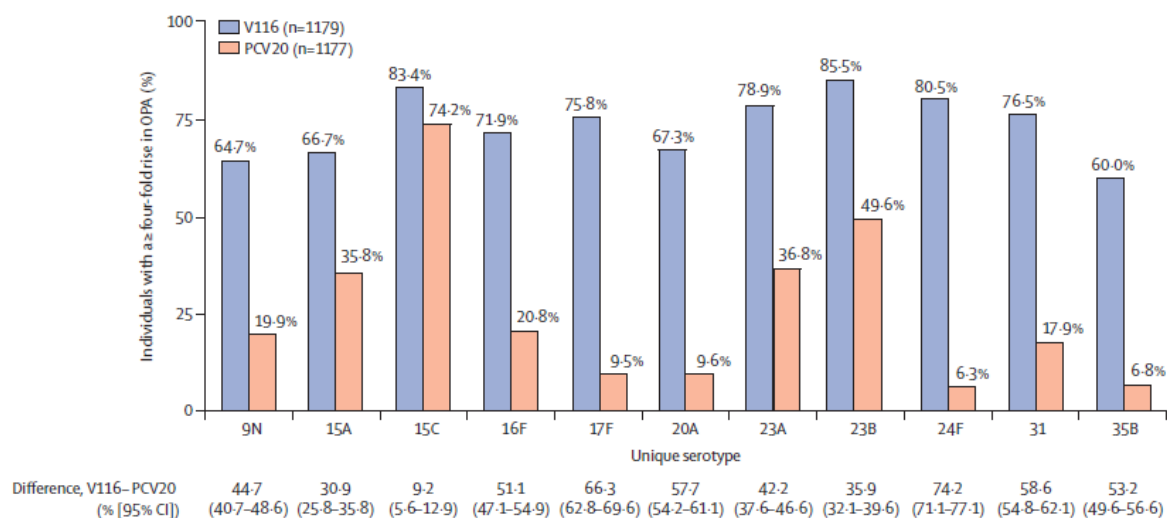
Obrázok 5: Postvákcináčné pomery geometrických priemerov titrov OPA 30 dní po očkovaní v štúdii STRIDE-3 (kohorta 1) v zdieľaných (A) a nezdieľaných sérotypoch (B)



Vysvetlivky: V116 = PCV21; GMT = z angl. Geometric mean titers, geometrický priemer titrov, CI = z angl. Confidence interval, interval spoľahlivosti

Zdroj: [19]

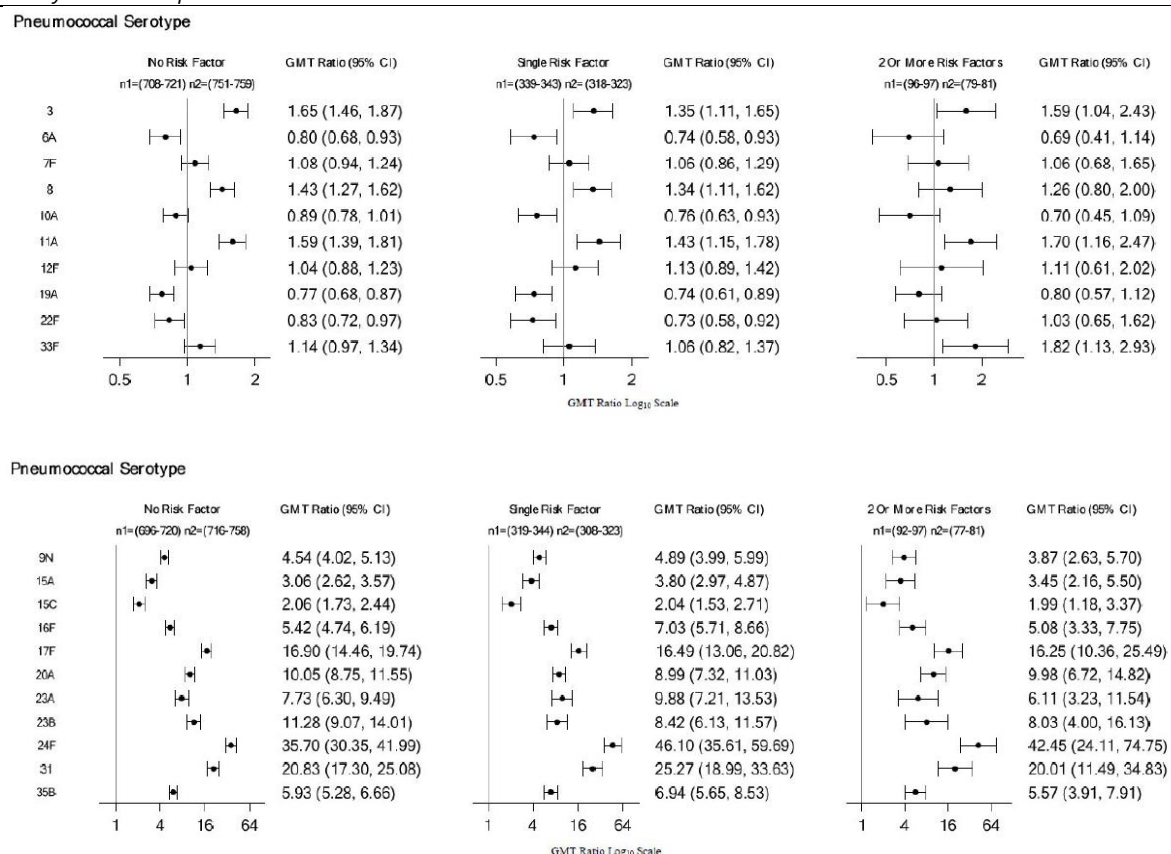
Obrázok 6: Podiely účastníkov s ≥ 4 -násobným zvýšením OPA pre nezdieľané sérotypy PCV21 (kohorta 1) v štúdiu STRIDE-3 30 dní po očkovaní



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [19]

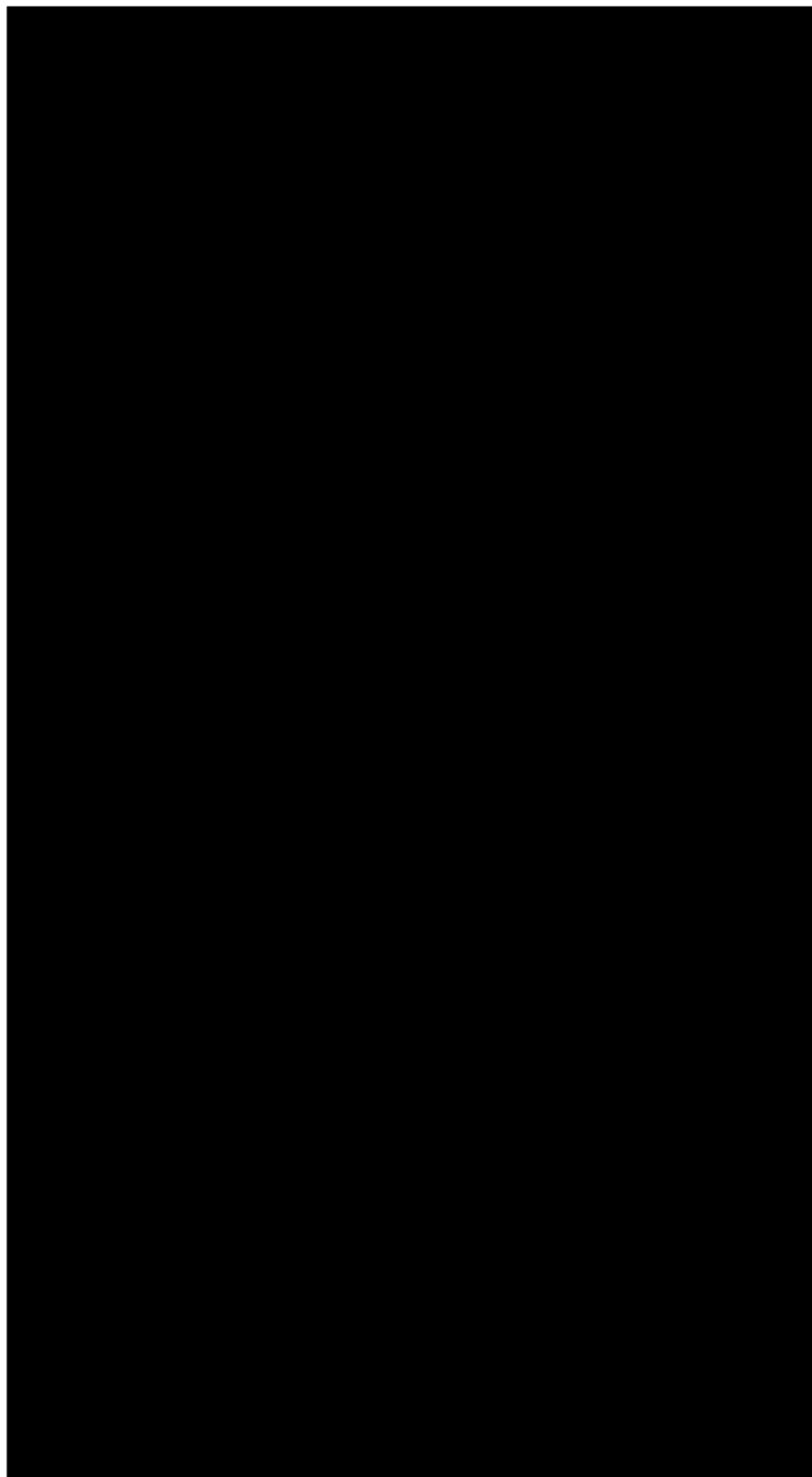
Obrázok 7: Analýza pomerov OPA GMT 30 dní po očkovaní pre zdieľané (hore) a nezdieľané (dole) sérotypy podľa počtu rizikových faktorov pre PD v kohorte 1 štúdie STRIDE-3



Vysvetlivky: V116 = PCV21; GMC = z angl. Geometric mean concentration, geometrický priemer koncentrácie

Zdroj: [19, príloha]

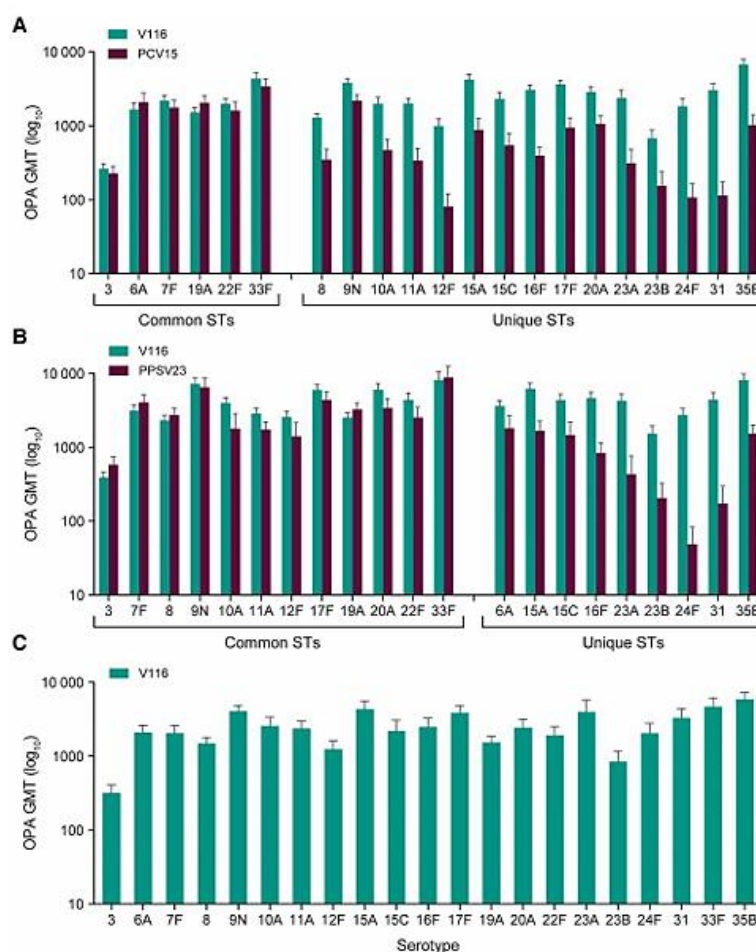
Obrázok 8: Postvákinačné pomery GMT OPA 30 dní po očkovaní v štúdii STRIDE-4 v zdieľaných (hore) a nezdieľaných sérotypoch (dole)



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [1]

Obrázok 9: Postvaccinačné pomery GMT OPA 30 dní po očkovaní v kohortách 1 (A), 2 (B) a 3 (C) štúdie STRIDE-6



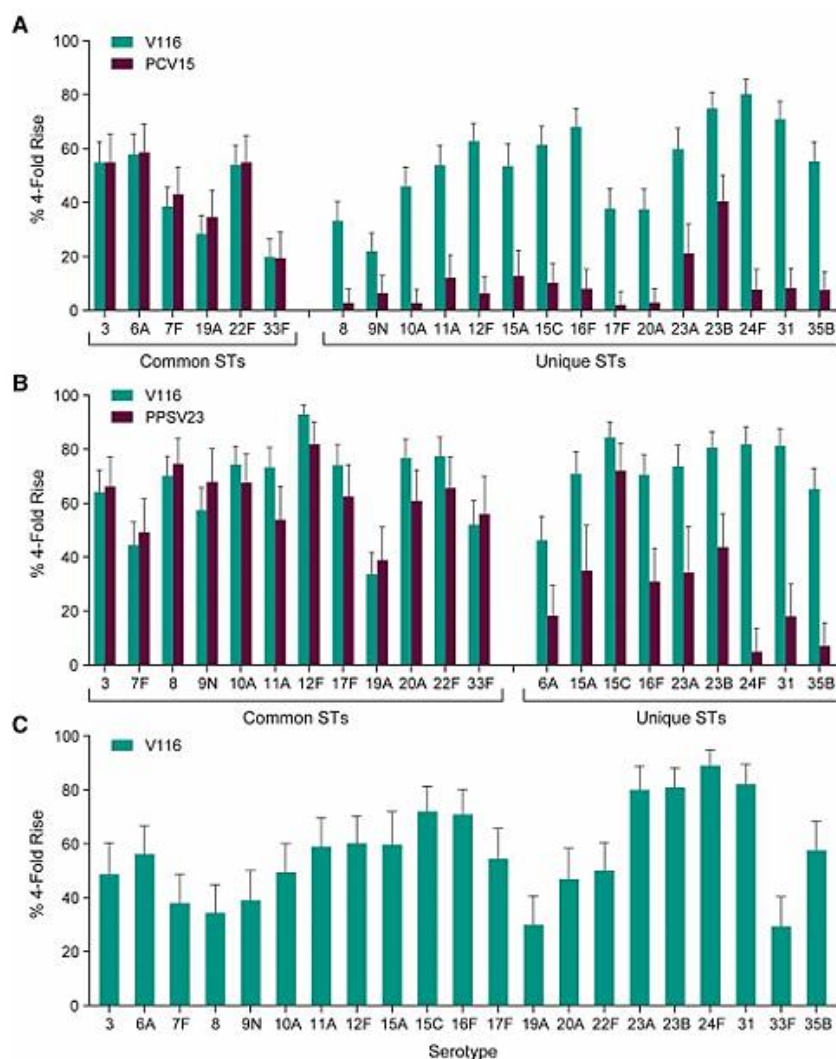
Cohort 1 - observed GMT (95% CI)			Cohort 2 - observed GMT (95% CI)			Cohort 3 - observed GMT (95% CI)	
Serotype	V116 (N=229)	PCV15 (N=119)	Serotype	V116 (N=174)	PPSV23 (N=85)	Serotype	V116 (N=105)
3	262.1 (224.0, 306.8)	226.3 (182.0, 281.4)	3	391.1 (332.8, 459.6)	583.1 (453.5, 749.6)	3	318.3 (250.0, 405.3)
6A	1653.5 (1347.2, 2029.4)	2076.1 (1571.4, 2742.8)	6A	3624.0 (3099.2, 4237.7)	1812.3 (1226.6, 2677.6)	6A	2097.3 (1693.4, 2597.6)
7F	2184.4 (1891.4, 2522.8)	1750.3 (1404.7, 2181.0)	7F	3129.8 (2609.9, 3753.3)	4057.0 (3211.2, 5125.6)	7F	2051.3 (1630.2, 2581.0)
8	1273.0 (1115.1, 1453.3)	345.8 (250.5, 477.5)	8	2320.1 (1987.3, 2708.7)	2723.2 (2197.4, 3374.8)	8	1486.8 (1230.5, 1796.6)
9N	3805.1 (3324.0, 4356.0)	2176.5 (1809.6, 2617.9)	9N	7214.4 (6062.9, 8584.6)	6482.5 (4908.9, 8560.7)	9N	4054.5 (3389.4, 4850.2)
10A	1986.2 (1637.7, 2408.9)	467.5 (337.0, 648.5)	10A	3976.8 (3360.7, 4705.8)	1797.6 (1136.2, 2843.9)	10A	2564.0 (1959.1, 3355.6)
11A	1998.5 (1696.9, 2353.8)	335.6 (228.9, 491.8)	11A	2846.6 (2411.0, 3360.8)	1736.6 (1367.1, 2206.0)	11A	2373.0 (1905.4, 2955.4)
12F	981.8 (782.4, 1232.1)	80.5 (54.0, 120.1)	12F	2552.6 (2120.5, 3072.9)	1402.5 (912.2, 2156.4)	12F	1235.3 (948.3, 1609.2)
15A	4184.9 (3548.3, 4935.6)	877.2 (616.2, 1248.7)	15A	6185.2 (5179.3, 7386.6)	1668.2 (1234.4, 2254.5)	15A	4328.6 (3378.7, 5545.7)
15C	2307.8 (1878.4, 2835.4)	539.6 (371.1, 784.6)	15C	4334.4 (3563.8, 5271.5)	1470.4 (978.6, 2209.3)	15C	2191.9 (1573.2, 3053.9)
16F	3060.5 (2633.8, 3556.3)	392.3 (301.3, 510.8)	16F	4626.5 (3861.8, 5542.6)	832.8 (604.3, 1147.6)	16F	2477.0 (1887.2, 3251.2)
17F	3599.8 (3134.5, 4134.3)	939.6 (693.7, 1272.6)	17F	5963.8 (5036.6, 7061.7)	4367.3 (3372.5, 5655.7)	17F	3836.7 (3063.4, 4805.1)
19A	1513.8 (1318.4, 1738.1)	2022.9 (1634.1, 2504.3)	19A	2528.9 (2201.7, 2904.9)	3241.5 (2646.0, 3971.0)	19A	1533.8 (1272.4, 1848.9)
20A	2847.4 (2433.3, 3331.8)	1058.9 (829.9, 1351.1)	20A	6005.5 (4919.8, 7330.8)	3393.9 (2536.9, 4540.5)	20A	2433.4 (1880.5, 3148.9)
22F	1983.8 (1698.3, 2317.4)	1595.6 (1227.1, 2074.6)	22F	4389.2 (3541.1, 5440.3)	2524.0 (1834.5, 3472.5)	22F	1913.5 (1453.5, 2519.0)
23A	2363.9 (1857.4, 3008.5)	310.2 (202.1, 476.0)	23A	4253.4 (3417.6, 5293.5)	433.6 (247.5, 759.5)	23A	3967.2 (2764.8, 5692.7)
23B	673.2 (517.1, 876.4)	153.0 (98.7, 237.1)	23B	1530.7 (1196.5, 1958.3)	203.9 (127.6, 325.6)	23B	844.0 (608.2, 1171.4)
24F	1822.6 (1411.6, 2353.3)	106.6 (69.7, 162.9)	24F	2746.1 (2257.9, 3339.9)	48.5 (28.6, 82.1)	24F	2041.5 (1500.8, 2777.1)
31	3018.4 (2473.6, 3683.3)	113.2 (74.5, 172.1)	31	4413.5 (3530.2, 5517.7)	171.8 (99.9, 295.6)	31	3285.5 (2485.0, 4343.8)
33F	4311.9 (3625.1, 5128.9)	3397.2 (2665.3, 4330.0)	33F	8162.9 (6407.2, 10399.7)	8761.9 (6157.4, 12468.1)	33F	4654.3 (3532.1, 6133.1)
35B	6703.1 (5732.7, 7837.8)	1019.1 (739.9, 1403.7)	35B	8143.5 (6761.4, 9808.1)	1527.7 (1169.5, 1995.5)	35B	5836.8 (4693.6, 7258.6)

- Bold denotes pneumococcal serotypes shared between the two vaccines within a given Cohort
- Number of participants contributing to the analysis: Cohort 1 - n=175-212 for V116 group, n=91-114 for PCV15 group; Cohort 2 - n=125-161 for V116 group, n=58-76 for PPSV23 group; Cohort 3 - n=82-99
- Serotype 15C represents the immune response to the deOAc15B polysaccharide as the molecular structure for deOAc15B and 15C are similar; anti-15C immune responses are assessed in this study
- CI=confidence interval; N=number of participants randomized and vaccinated
- V116 contains all serotypes listed in Table; PCV15 contains serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 22F, and 33F; PPSV23 contains serotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, and 33F

Vysvetlivky: V116 = PCV21, STs = z angl. Serotypes, sérotypy

Zdroj: [20]

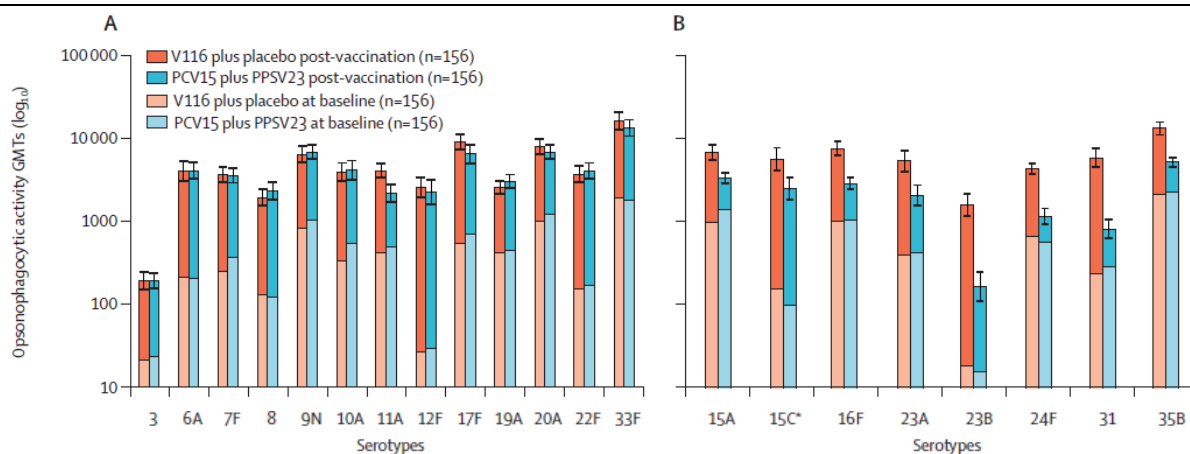
Obrázok 10: Podiel účastníkov s ≥ 4 -násobným nárastom sérotypovo špecifických OPA odpovedí od východiskovej hodnoty do 30 dní po očkovaní v kohortách 1 (A), 2 (B) a 3 (C) štúdie STRIDE-6



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [20]

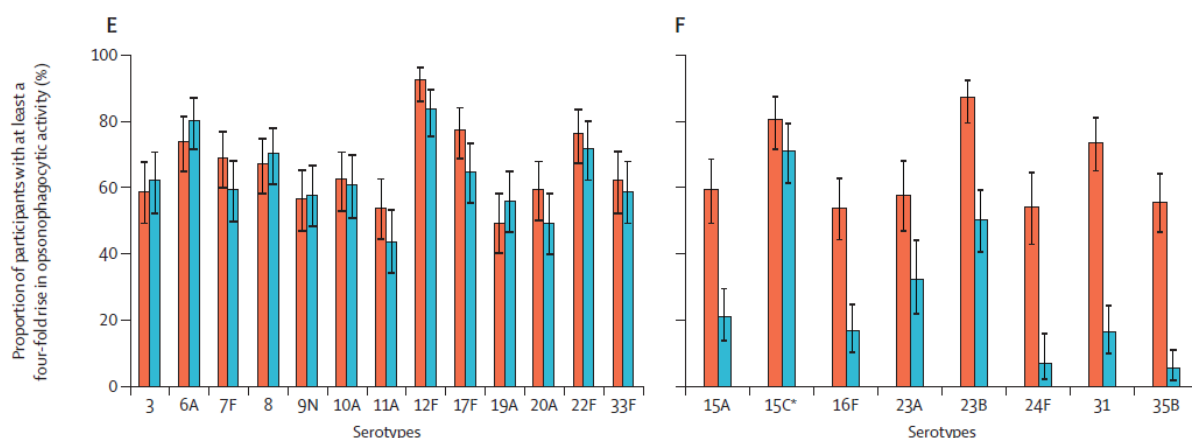
Obrázok 11: Postvákinačné pomery GMT OPA 30 dní po očkovaní v zdieľaných (A) a nezdieľaných (B) sérotypoch v štúdiu STRIDE-7



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [21]

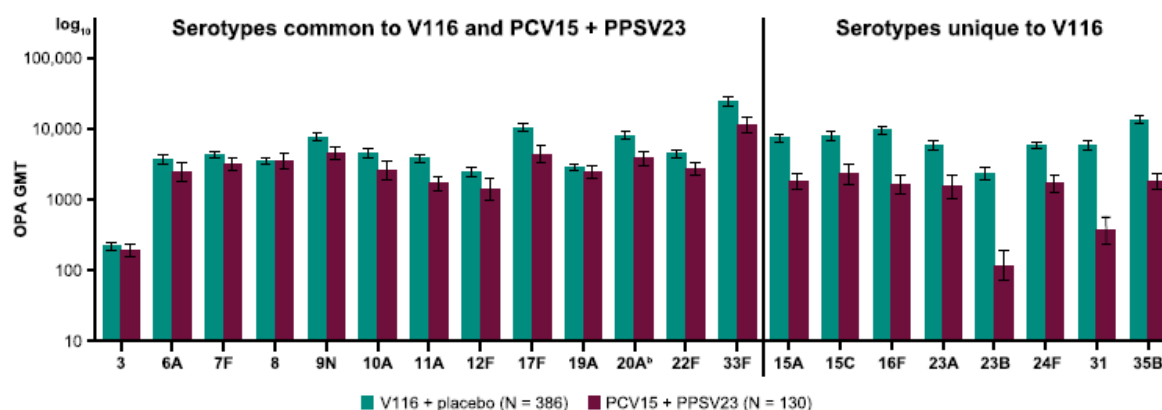
Obrázok 12: Podiel účastníkov s ≥ 4 -násobným nárastom sérotypovo špecifických OPA odpovedí od východiskovej hodnoty do 30 dní po očkovaní v zdieľaných (E) a nezdieľaných (F) sérotypoch v štúdiu STRIDE-7



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [21]

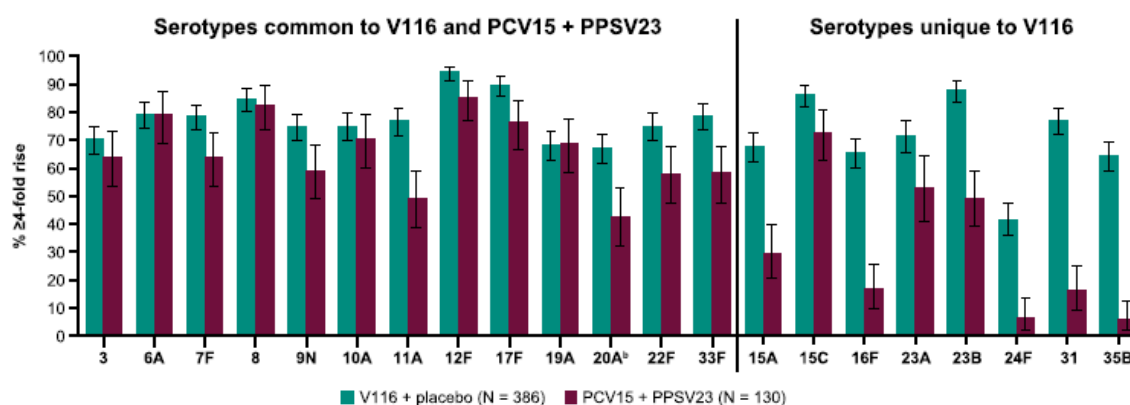
Obrázok 13: Postvákcinčné pomery GMT OPA 30 dní po očkovaní v štúdiu STRIDE-8



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [22]

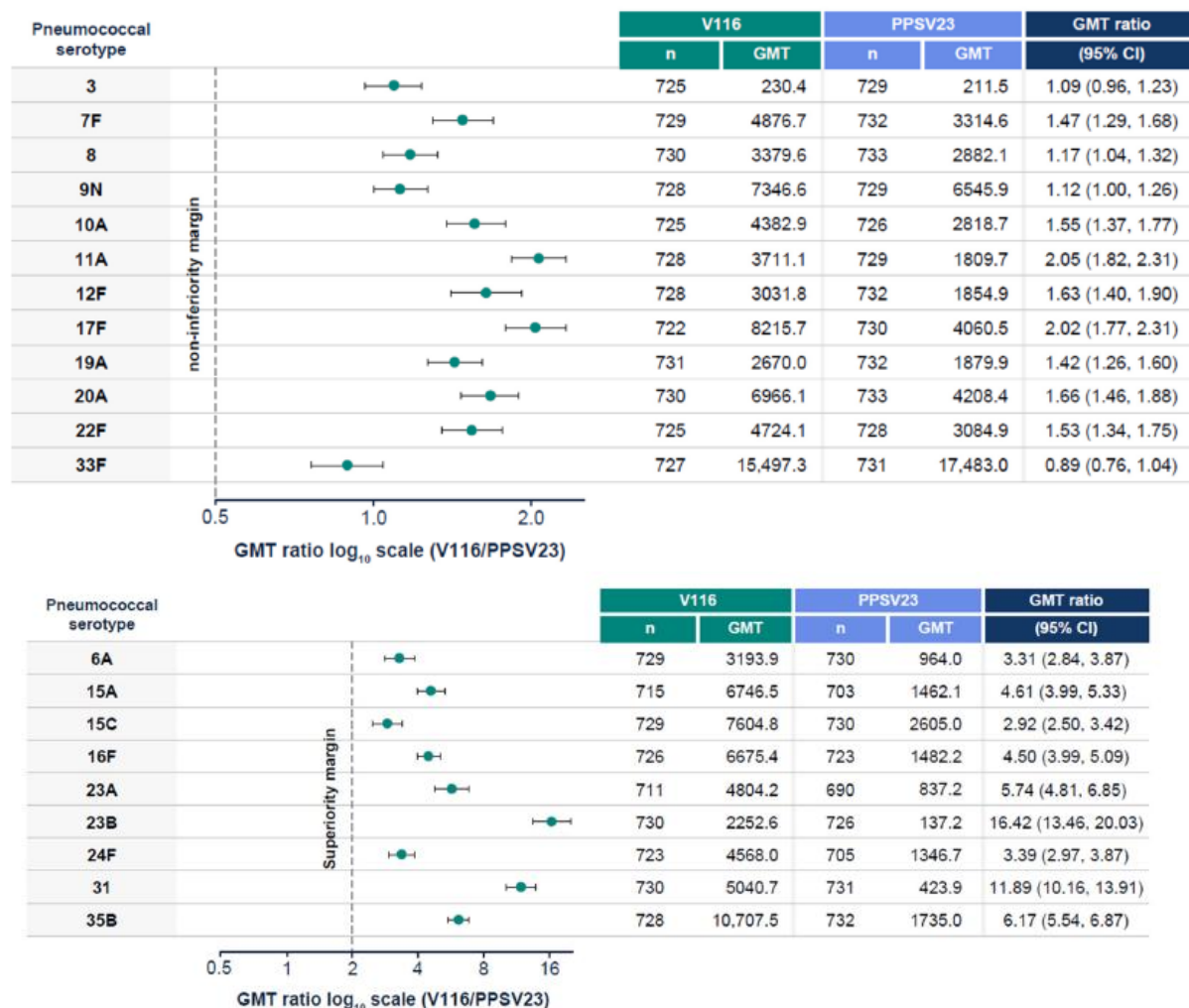
Obrázok 14: Podiely účastníkov s ≥ 4 -násobným nárastom sérotypovo špecifických odpovedí OPA od východiskovej hodnoty 30 dní po očkovaní v štúdiu STRIDE-8



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [22]

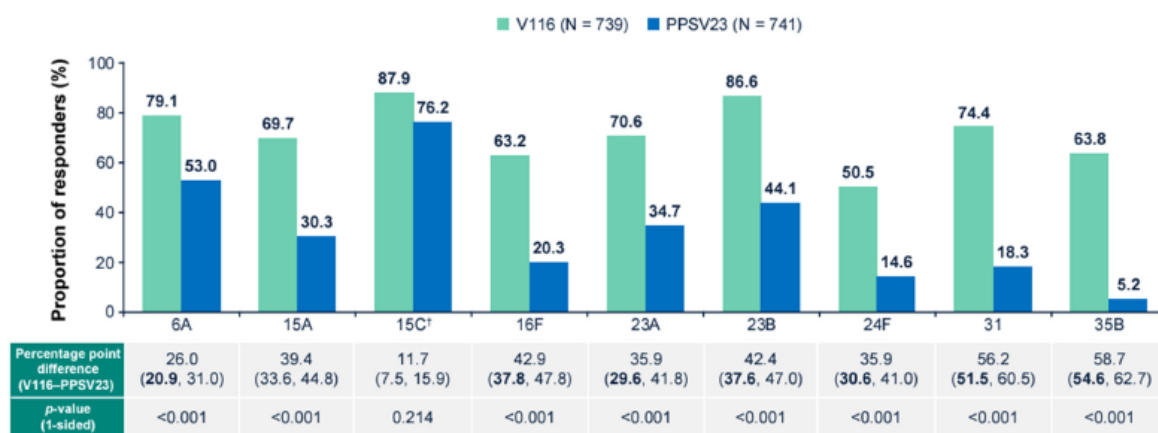
Obrázok 15: Postvákinačné pomery GMT OPA 30 dní po očkovaní v zdieľaných (hore) a nezdieľaných (dole) sérotypoch v štúdiu STRIDE-10



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [23]

Obrázok 16: Podiely účastníkov s ≥ 4 -násobným nárastom sérotypovo špecifických odpovedí OPA od východiskovej hodnoty do 30 dní v nezdieľaných sérotypoch štúdie STRIDE-10



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [23]

Geometrická priemerná koncentrácia (z angl. Geometric mean concentration, GMC) imunoglobulínu G

Obrázok 17: Postvákcináčné hodnoty IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) 30 dní po očkovaní pre zdieľané sérotypy v štúdiu STRIDE-3 v kohorte 1

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 1179)		PCV20 (N = 1177)		GMC Ratio ^a (V116 / PCV20) (95% CI) ^a
	n	GMC ^a	n	GMC ^a	
3	1166	0.78	1167	0.53	1.47 (1.35, 1.60)
6A	1166	4.30	1167	5.45	0.79 (0.70, 0.89)
7F	1166	6.97	1167	6.57	1.06 (0.95, 1.18)
8	1166	10.02	1167	7.00	1.43 (1.29, 1.59)
10A	1166	11.98	1167	14.66	0.82 (0.72, 0.92)
11A	1166	7.20	1167	5.87	1.23 (1.11, 1.36)
12F	1166	1.73	1167	1.57	1.10 (0.96, 1.26)
19A	1166	8.39	1167	12.02	0.70 (0.63, 0.77)
22F	1166	4.39	1167	5.48	0.80 (0.72, 0.90)
33F	1166	13.81	1167	13.02	1.06 (0.95, 1.18)

Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [19, príloha]

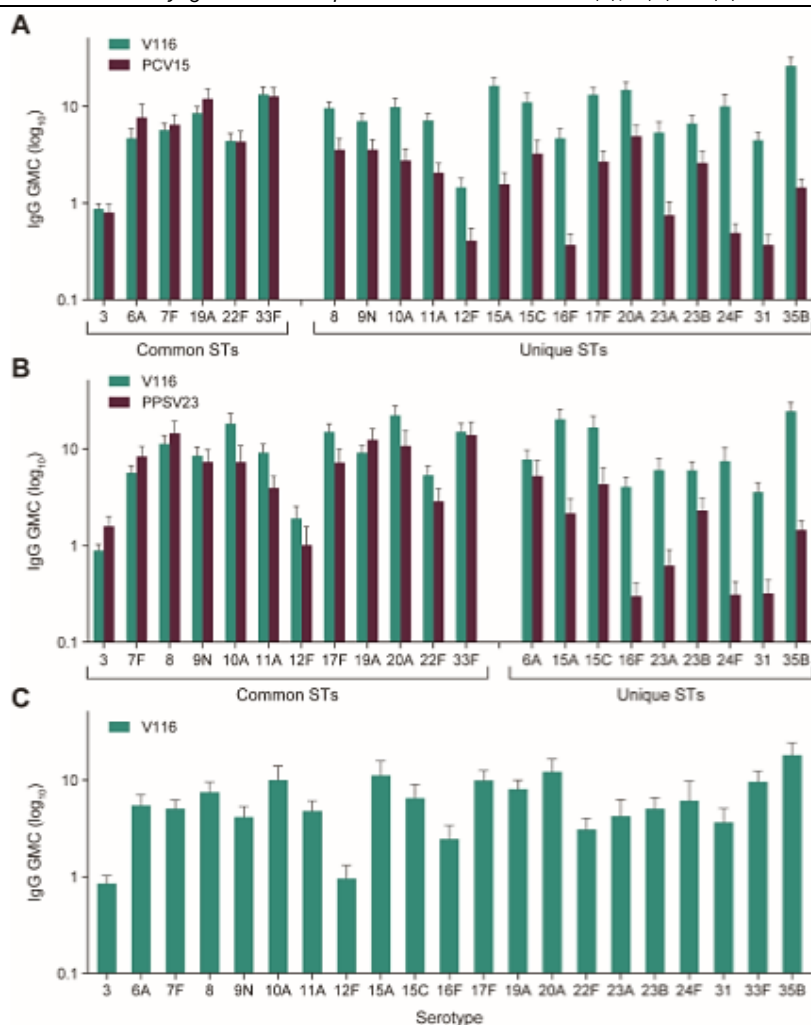
Obrázok 18: Postvákcináčné hodnoty IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) 30 dní po očkovaní pre nezdieľané sérotypy v štúdiu STRIDE-3 v kohorte 1

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 1179)		PCV20 (N = 1177)		GMC Ratio ^a (V116 / PCV20) (95% CI) ^a
	n	GMC ^a	n	GMC ^a	
9N	1166	7.72	1167	1.43	5.41 (4.82, 6.06)
15A	1166	13.88	1166	2.04	6.79 (6.03, 7.64)
15C	1166	12.39	1167	5.04	2.46 (2.17, 2.79)
16F	1166	2.86	1167	0.33	8.75 (7.95, 9.64)
17F	1166	14.16	1167	0.84	16.75 (15.25, 18.41)
20A	1166	19.03	1167	1.47	12.92 (11.81, 14.13)
23A	1166	3.78	1167	0.59	6.42 (5.69, 7.24)
23B	1166	5.13	1167	1.58	3.25 (2.91, 3.64)
24F	1166	6.87	1167	0.33	21.08 (18.97, 23.43)
31	1166	3.07	1167	0.27	11.31 (10.36, 12.34)
35B	1166	19.98	1167	1.41	14.13 (12.97, 15.40)

Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [19, príloha]

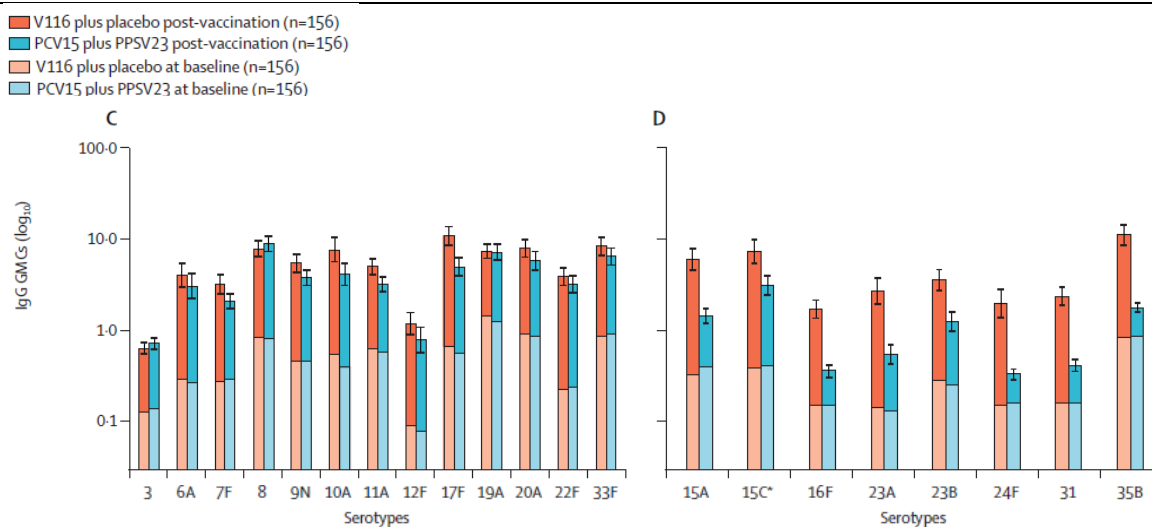
Obrázok 19: Postvákinačné hodnoty IgG GMC 30 dní po očkovaní v kohortách 1 (A), 2 (B) a 3 (C) štúdie STRIDE-6



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [20]

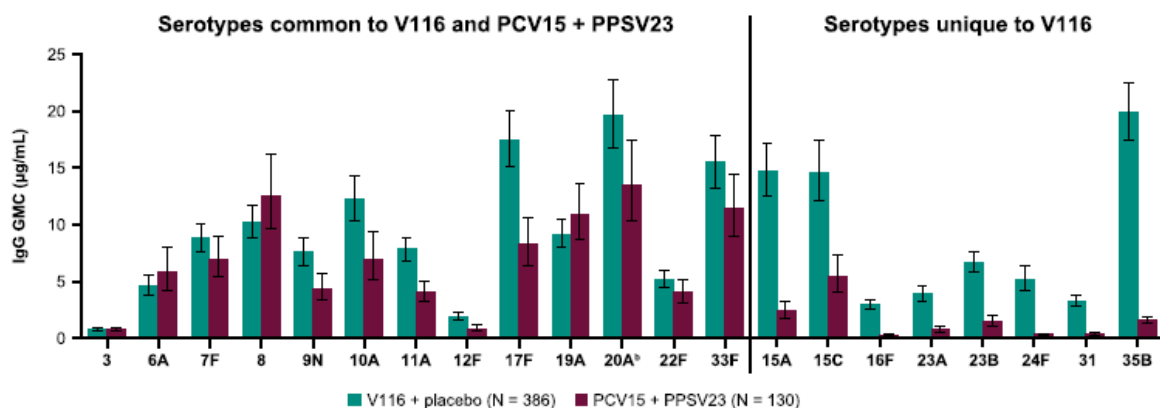
Obrázok 20: Postvákinačné hodnoty IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) 30 dní po očkovaní pre zdieľané (C) a nezdieľané (D) sérotypy v štúdiu STRIDE-7



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [21]

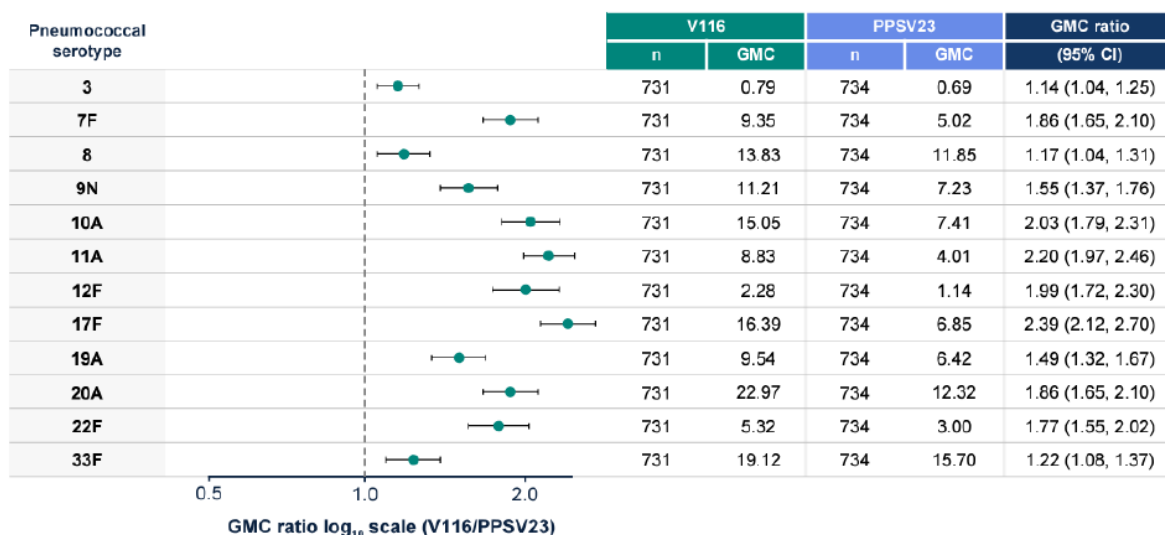
Obrázok 21: Postvákcináčné hodnoty IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) 30 dní po očkovaní v štúdiu STRIDE-8



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [22]

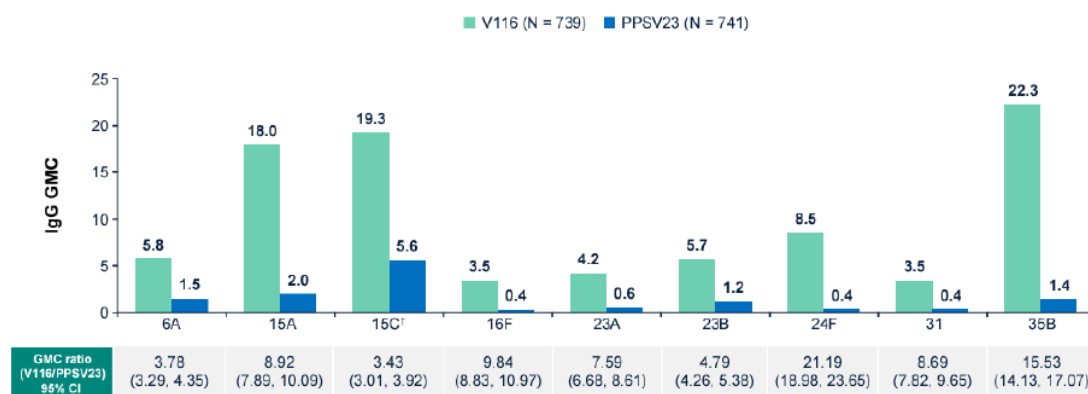
Obrázok 22: Postvákcináčné pomery hodnôt IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) 30 dní po očkovaní v zdieľaných sérotypoch v štúdiu STRIDE-10



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [23]

Obrázok 23: Postvákcináčné pomery hodnôt IgG GMC ($\mu\text{g/ml}$) 30 dní po očkovaní v nezdieľaných sérotypoch v štúdiu STRIDE-10



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [23]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

V reportovaných štúdiách nebola hodnotená kvalita života spojená so zdravým pacientov.

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť PCV21 bola hodnotená na základe klinických štúdií STRIDE, ktoré sú bližšie opísané v podkapitole 4.1. Okrem ukazovateľov definovaných v PICO bol sledovaný tiež:

- Podiel účastníkov s výskytom konkrétnych, dopredu určených nežiaducich udalostí (z angl. Adverse events, AE) v mieste vpichu od 1. do 5. dňa od očkovania
- Podiel pacientov s výskytom konkrétnych, vopred určených systémových AE od 1. do 5. dňa od očkovania.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Obrázok 24: Výskyt AE v rámci štúdie STRIDE-3 v kohorte 1 a 2

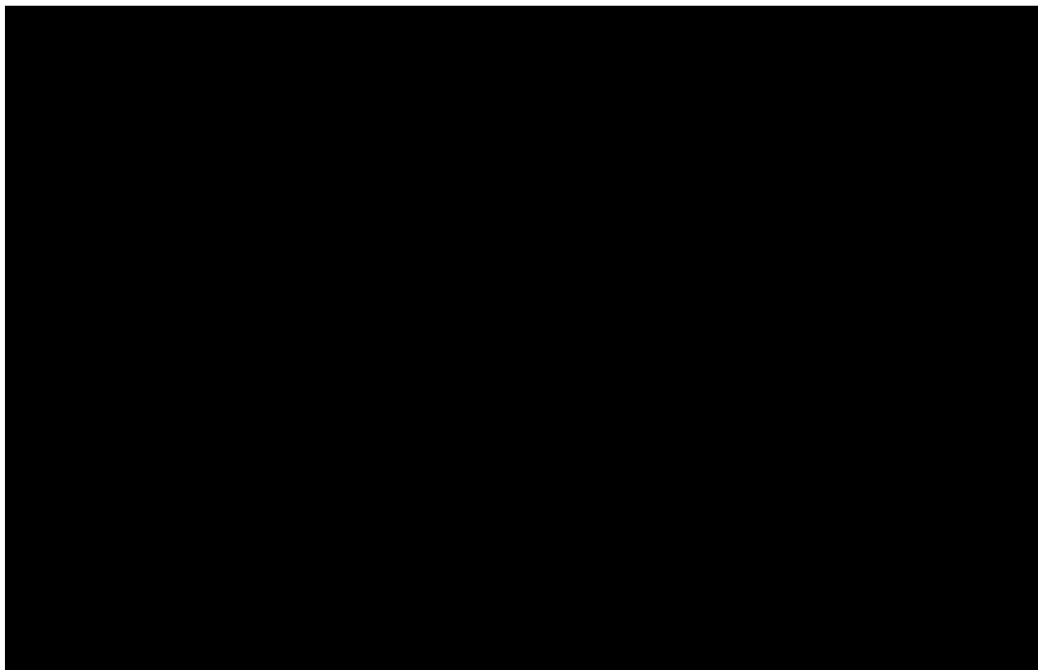
	Cohort 1 (aged ≥50 years)		Cohort 2 (aged 18–49 years)	
	V116 (n=1177)	PCV20 (n=1175)	V116 (n=200)	PCV20 (n=100)
Any adverse event	685 (58.2%)	778 (66.2%)	164 (82.0%)	79 (79.0%)
Any vaccine-related adverse events*	609 (51.7%)	715 (60.9%)	159 (79.5%)	78 (78.0%)
Solicited injection-site adverse events†	487 (41.4%)	630 (53.6%)	144 (72.0%)	75 (75.0%)
Injection-site pain	464 (39.4%)	607 (51.7%)	143 (71.5%)	74 (74.0%)
Injection-site swelling	71 (6.0%)	98 (8.3%)	28 (14.0%)	14 (14.0%)
Injection-site erythema	64 (5.4%)	74 (6.3%)	31 (15.5%)	13 (13.0%)
Solicited systemic adverse events†	334 (28.4%)	323 (27.5%)	107 (53.5%)	44 (44.0%)
Fatigue	237 (20.1%)	230 (19.6%)	81 (40.5%)	34 (34.0%)
Headache	135 (11.5%)	152 (12.9%)	59 (29.5%)	24 (24.0%)
Myalgia	70 (6.0%)	79 (6.7%)	33 (16.5%)	14 (14.0%)
Pyrexia	15 (1.3%)	15 (1.3%)	7 (3.5%)	1 (1.0%)
Any serious adverse event	19 (1.6%)	24 (2.0%)	1 (0.5%)	3 (3.0%)
Any vaccine-related serious adverse events*	0	0	0	0
Deaths	4 (0.3%)	2 (0.2%)	0	0

Reported adverse events include non-serious adverse events within from day 1 to day 30 and serious adverse events occurring from day 1 for the duration of participation in the study. *Determined by the investigator to be related to the vaccine; all injection site adverse events and pyrexia (defined as maximum temperature ≥100.4°F (38.0°F) reported from days 1–5) are considered to be vaccine related. †Solicited adverse events were collected days 1–5.

Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [19]

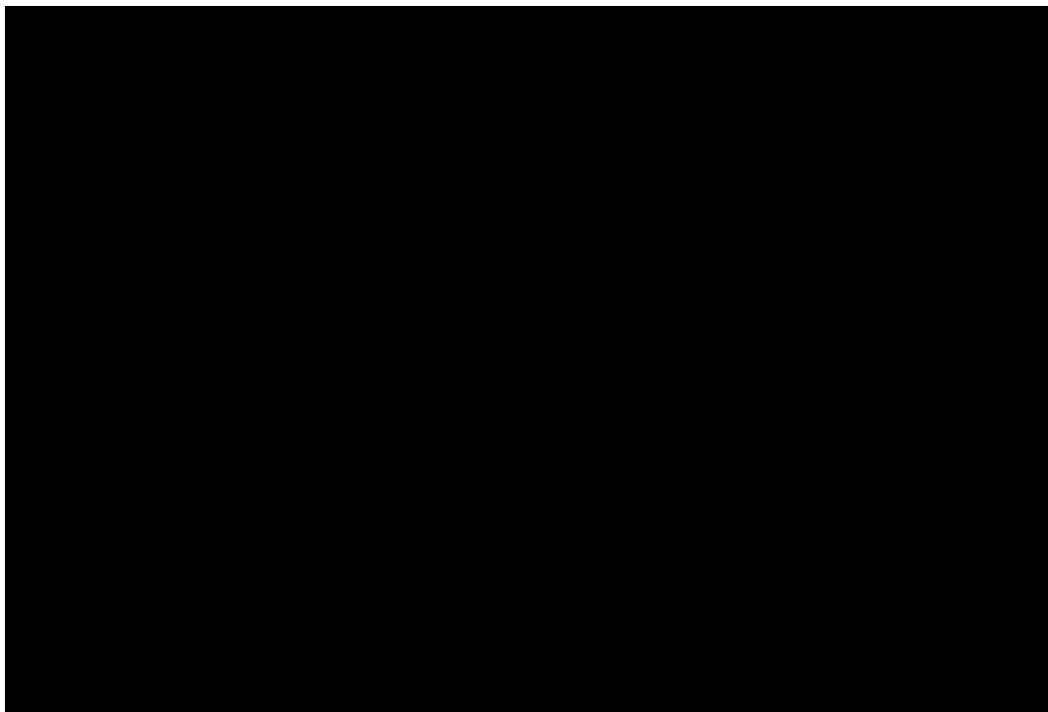
Obrázok 25: Výskyt AE v rámci štúdie STRIDE-4



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [1]

Obrázok 26: Výskyt AE, ktoré boli predmetom záujmu v rámci štúdie STRIDE-4



Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [1]

Obrazok 27: Výskyt AE v rámci štúdie STRIDE-6

Adverse Events	Cohort 1				Cohort 2				Cohort 3	
	V116 (n = 230)	95% CI	PCV15 (n = 117)	95% CI	V116 (n = 174)	95% CI	PPSV23 (n = 85)	95% CI	V116 (n = 105)	95% CI
≥1 AEs	118 (51.3)	44.6–57.9	75 (64.1)	54.7–72.8	92 (52.9)	45.2–60.5	56 (65.9)	54.8–75.8	55 (52.4)	42.4–62.2
Injection site	93 (40.4)		56 (47.9)		75 (43.1)		46 (54.1)		46 (43.8)	
Systemic	69 (30.0)		44 (37.6)		56 (32.2)		33 (38.8)		33 (31.4)	
Vaccine-related AEs ^a	107 (46.5)	39.9–53.2	66 (56.4)	46.9–65.6	87 (50.0)	42.3–57.7	52 (61.2)	50.0–71.6	51 (48.6)	38.7–58.5
Injection site	93 (40.4)		56 (47.9)		75 (43.1)		46 (54.1)		46 (43.8)	
Systemic	50 (21.7)		27 (23.1)		46 (26.4)		21 (24.7)		26 (24.8)	
Solicited injection-site AEs	92 (40.0)	...	56 (47.9)	...	75 (43.1)	...	46 (54.1)	...	46 (43.8)	...
Erythema	17 (7.4)		9 (7.7)		13 (7.5)		8 (9.4)		8 (7.6)	
Pain	82 (35.7)		51 (43.6)		72 (41.4)		40 (47.1)		46 (43.8)	
Swelling	19 (8.3)		10 (8.5)		8 (4.6)		14 (16.5)		11 (10.5)	
Solicited systemic AEs	48 (20.9)	...	25 (21.4)	...	45 (25.9)	...	20 (23.5)	...	26 (24.8)	...
Fatigue	33 (14.3)		20 (17.1)		33 (19.0)		11 (12.9)		23 (21.9)	
Headache	16 (7.0)		11 (9.4)		18 (10.3)		10 (11.8)		9 (8.6)	
Myalgia	17 (7.4)		3 (2.6)		17 (9.8)		8 (9.4)		9 (8.6)	
Pyrexia	4 (1.7)		3 (2.6)		5 (2.9)		1 (1.2)		0 (0.0)	
Serious AEs	2 (0.9)	0.1–3.1	4 (3.4)	0.9–8.5	2 (1.1)	0.1–4.1	3 (3.5)	0.7–10.0	2 (1.9)	0.2–6.7
Serious vaccine-related AEs ^a	1 (0.4)	0.0–2.4	0 (0.0)	0.0–3.1	0 (0.0)	0.0–2.1	0 (0.0)	0.0–4.2	0 (0.0)	0.0–3.5
Deaths	0 (0.0)	0.0–1.6	0 (0.0)	0.0–3.1	0 (0.0)	0.0–2.1	0 (0.0)	0.0–4.2	0 (0.0)	0.0–3.5

Abbreviations: AE, adverse event; CI, confidence interval; PCV15, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; V116, 21-valent pneumococcal conjugate vaccine.

^aDetermined by the investigator to be related to the vaccine.

Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [20]

Obrázok 28: Výskyt AE v rámci štúdie STRIDE-7

	V116 plus placebo (part A; n=155)	PCV15 plus PPSV23 (part A; n=155)	PCV15 after V116 plus placebo (part B; n=126)
Safety summary			
≥1 adverse event	111 (72%)	141 (91%)	88 (70%)
Injection-site adverse events*	79 (51%)	130 (84%)	78 (62%)
Systemic adverse events	98 (63%)	92 (59%)	50 (40%)
Vaccine-related adverse events	96 (62%)	136 (88%)	82 (65%)
Injection-site adverse events*	79 (51%)	130 (84%)	78 (62%)
Systemic adverse events	67 (43%)	70 (45%)	39 (31%)
Serious adverse events	4 (3%)	6 (4%)	1 (1%)
Vaccine-related serious adverse events†	0	0	0
Deaths	1 (1%)‡	0	0
Adverse events in ≥2 participants in either group§			
Injection-site pain¶	78 (50%)	128 (83%)	78 (62%)
Fatigue¶	47 (30%)	53 (34%)	28 (22%)
Headache¶	38 (25%)	31 (20%)	19 (15%)
Myalgia¶	20 (13%)	24 (15%)	14 (11%)
Injection-site swelling¶	11 (7%)	32 (21%)	8 (6%)
Injection-site erythema¶	6 (4%)	17 (11%)	4 (3%)
Nasopharyngitis	5 (3%)	2 (1%)	3 (2%)
Upper respiratory tract infection	4 (3%)	1 (1%)	1 (1%)
Cough	3 (2%)	7 (5%)	1 (1%)
Pyrexia¶	3 (2%)	7 (5%)	1 (1%)
COVID-19	3 (2%)	2 (1%)	0
Nausea	3 (2%)	2 (1%)	0
Abdominal pain	3 (2%)	0	0
Rhinorrhoea	3 (2%)	0	0
Diarrhoea	2 (1%)	9 (6%)	1 (1%)
Arthralgia	2 (1%)	2 (1%)	1 (1%)
Hypertension	2 (1%)	2 (1%)	0
Oropharyngeal pain	2 (1%)	2 (1%)	0
Nasal congestion	2 (1%)	1 (1%)	0
Pain	2 (1%)	1 (1%)	0
Pruritus	2 (1%)	0	0
Sinusitis	2 (1%)	0	0
Influenza	1 (1%)	4 (3%)	0
Influenza-like illness	1 (1%)	3 (2%)	0
Dizziness	1 (1%)	2 (1%)	0
Dysgeusia	1 (1%)	2 (1%)	0
Abdominal pain upper	1 (1%)	1 (1%)	2 (2%)
Chest pain	1 (1%)	0	2 (2%)
Chills	0	3 (2%)	0
Blood pressure increased	0	2 (1%)	0
Contusion	0	2 (1%)	0
Pneumonia	0	2 (1%)	0

Data are n (%). Each participant was counted only once for each adverse event and reporting was done using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 26.0). PCV=pneumococcal conjugate vaccine. PCV15=15-valent PCV. PPSV 23=23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. V116=21-valent PCV. *All injection-site adverse events and pyrexia (defined as maximum temperature ≥38.0°C solicited from day 1 to day 5 post-vaccination in parts A or B) are considered to be vaccine related. †Determined by the investigator to be related to the vaccine. ‡Death occurred on day 65 after placebo administration due to an unknown cause and was considered not related to the study vaccine. §Including non-serious adverse events within 30 days of vaccination and serious adverse events from day 1 up to the duration of participation in parts A or B. ¶We solicited adverse events of pyrexia (temperature ≥38.0 °C), injection-site erythema, injection-site pain, injection-site swelling, fatigue, headache, and myalgia from day 1 to day 5 post-vaccination; these events could also be reported spontaneously after day 5. Pyrexia could be reported spontaneously after day 5 without a recorded temperature. ||The upper respiratory tract infection in part B was viral.

Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [21]

Obrázok 29: Výskyt AE v rámci štúdie STRIDE-8

	V116 + Placebo		PCV15 + PPSV23	
	n (%)	95% CI ^a	n (%)	95% CI ^a
Participants in population	386	...	130	...
With one or more AE	265 (68.7)	63.8–73.3	118 (90.8)	84.4–95.1
Injection-site	206 (53.4)	...	107 (82.3)	...
Systemic	199 (51.6)	...	89 (68.5)	...
With no AE	121 (31.3)	...	12 (9.2)	...
With vaccine-related ^b AEs	241 (62.4)	57.4–67.3	112 (86.2)	79.0–91.6
Injection-site	206 (53.4)	...	107 (82.3)	...
Systemic	154 (39.9)	...	70 (53.8)	...
With SAEs	10 (2.6)	1.2–4.7	7 (5.4)	2.2–10.8
With serious vaccine-related AEs	0 (0.0)	...	0 (0.0)	...
Who died	0 (0.0)	...	0 (0.0)	...
Discontinued vaccine due to an AE	0 (0.0)	...	0 (0.0)	...
Discontinued vaccine due to a vaccine-related AE	0 (0.0)	...	0 (0.0)	...
Discontinued vaccine due to a SAE	0 (0.0)	...	0 (0.0)	...
Discontinued vaccine due to a serious vaccine-related AE	0 (0.0)	...	0 (0.0)	...

Abbreviations: AE, adverse event; CI, confidence interval; PCV15, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; SAE, serious adverse event; V116, 21-valent adult-specific pneumococcal conjugate vaccine.

^aEstimated CIs are calculated based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson.

^bDetermined by the investigator to be related to the vaccine. All injection-site AEs and pyrexia solicited from d 1 to d 5 were considered vaccine-related.

Vysvetlivky: V116 = PCV21

Zdroj: [22]

Obrázok 30: Výskyt AE v rámci štúdie STRIDE-10

	V116 N = 739	PPSV23 N = 741
	n (%)	n (%)
≥1 AE[†]	451 (61.0)	421 (56.8)
Mild (Grade 1)	304 (41.1)	285 (38.5)
Moderate (Grade 2)	119 (16.1)	111 (15.0)
Severe (Grade 3)	8 (1.1)	13 (1.8)
Potentially life-threatening (Grade 4)	20 (2.7)	12 (1.6)
Injection-site AEs	336 (45.5)	280 (37.8)
Systemic AEs	310 (41.9)	302 (40.8)
≥1 solicited AE	369 (49.9)	359 (48.4)
Vaccine-related AEs[‡]	395 (53.5)	354 (47.8)
Injection-site AEs	335 (45.3)	280 (37.8)
Systemic AEs	196 (26.5)	185 (25.0)
SAEs	22 (3.0)	18 (2.4)
Serious vaccine-related AEs[‡]	0 (0.0)	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)

V116 = PCV21

Zdroj: [23]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

PCV21 sa podáva ako jednorazová i. m. injekcia v dávke 0,5 ml dospelým osobám. Riziko predávkovania je vzhľadom na použitie naplnenej injekčnej striekačky a podanie zdravotníckym pracovníkom minimálne. Bezpečnosť aplikácie vakcíny je podporená organizačnou štruktúrou, keďže aplikácia prebieha v zdravotníckom zariadení lekárom alebo sestrou, čím sa znižuje riziko nesprávneho použitia. Očkovacia látka nie je určená pre pediatrickú populáciu, keďže bezpečnosť a účinnosť u osôb mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Údaje o použití v tehotenstve a počas dojčenia sú obmedzené; podanie gravidným ženám sa má zvážiť len v prípade, že očakávaný prínos prevýši potenciálne riziká. PCV21 sa môže podávať súbežne s kvadrivalentnou očkovacou látkou proti chrípke. PCV21 sa nemá podávať pacientom precitliveným na difterický toxoid [7]. PCV21 je pod dodatočným monitorovaním EMA, čo znamená, že je sledovaná ešte intenzívnejšie ako ostatné lieky [8].

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

Pri hodnotení validity klinických štúdií STRIDE sme vychádzali z hodnotenia EMA [24] a vlastnej expertízy. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v internej validite štúdií:

- Klinické štúdie STRIDE neposkytujú údaje o účinnosti vakcíny PCV21. Účinnosť je extrapolovaná z údajov o imunogenicitě, pričom sa ako ukazovateľ účinnosti vakcíny používajú funkčné protilátky merané podľa OPA.
- Dáta o imunogenicitě sú dostupné len do 30 dní po očkovaní. Dlhodobá perzistencia odpovede a potreba preočkovania zatiaľ nie sú známe.
- Primárne ciele štúdií neboli formálne splnené. Kritériá non-inferiority boli splnené pre všetky zdieľané sérotypy v štúdiách STRIDE. Kritériá superiority boli v štúdiách STRIDE splnené pre všetky jedinečné sérotypy, s výnimkou sérotypu 15C. Pravdepodobným dôvodom nesplnenia kritérií superiority bola podľa EMA skutočnosť, že sérotyp 15B prítomný v PCV20 a PPSV23 vedie k zvýšeným hladinám protilátok OPA, ktoré krížovo reagujú s 15C, pretože tieto 2 sérotypy majú podobné štruktúry polysacharidových kapsúl, ktoré sa líšia iba O-acetyláciou. Avšak v dôsledku testovacej stratégie štúdie splnili primárne ciele iba v prípade, že sa preukázala non-inferiorita pre všetky bežné sérotypy a superiorita pre všetky jedinečné sérotypy.
- Limitáciou je tiež neuskutočnenie porovnania imunitných odpovedí v sérotypoch jedinečných pre komparátory.
- Kvalita života nebola v štúdiách STRIDE sledovaná.
- V porovnaní s PCV20 bola nižšia odpoveď pre sérotypy 6A, 10A, 19A a 22F. Klinický význam tohto zistenia nie je jednoznačný, no ochranný účinok sa považuje podľa EMA za pravdepodobný.
- Limitáciou je tiež nedostatok údajov o jeho účinnosti u imunokompromitovaných pacientov. Štúdia STRIDE-7 sa podľa EMA nepovažuje za reprezentatívnu pre túto populáciu, keďže väčšina účastníkov mala vďaka antiretrovírusovej liečbe normálne hodnoty CD4+ T-lymfocytov. Účinnosť a imunogenicitá u imunokompromitovaných osôb je neistá, očkovanie sa má posudzovať individuálne a možno očakávať zníženú imunitnú odpoveď.
- Sponzorom štúdií STRIDE bola firma Merck Sharp & Dohme LLC.

Externá validita

Pri hodnotení validity klinických štúdií STRIDE sme vychádzali z hodnotenia EMA [25]. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v externej validite štúdií:

- DR nedodal priame ani nepriame komparatívne údaje o účinnosti (resp. imunogenicitě) a bezpečnosti medzi PCV21 a PCV13. DR v odpovedi na výzvu na opravu žiadosti č. 1 uviedol, že v prípade vakcíny PCV21 je účinnosť proti pneumokokovej pneumónii extrapolovaná cez tzv. imunobridging vakcíny PCV21 na vakcínu PCV20, ktorej účinnosť bola založená na imunobridgingu vakcíny PCV20 na vakcínu PCV13. V prípade vakcíny PCV21 teda ide o tzv. „bridge-to-bridge“ metódu (premostovanie odhadu účinnosti cez spoločný komparátor). EMA vo svojej hodnotiacej správe uvádza, že daný postup môže viesť k postupnému znižovaniu účinnosti (tzv. „biocreep-u“). Údaje o imunogenicitě vakcíny PCV21 však EMA považuje za dostatočne presvedčivé, a preto riziko biocreep-u hodnotí ako nízke. Vzhľadom na skutočnosť, že všetky sérotypy obsiahnuté vo vakcíne PCV13 sú zároveň pokryté aj vo vakcíne PCV20, spôsob

modelovania vo farmakoeconomickom modeli a tiež vyššie uvedené konštatovanie EMA, akceptujeme s neistotou predpoklad DR.

- Limitáciou externej validity je tiež skutočnosť, že dostupné klinické štúdie STRIDE-7 a STRIDE-8 u dospelých s komorbiditami zahŕňali pacientov s rôznymi chronickými ochoreniami, ktoré čiastočne prekračovali definovanú populáciu v navrhovanom IO (Viac v časti 3.7).
 - Komparátor použitý v týchto štúdiách bola navyše kombinácia PCV15 + PPSV23. PCV15 nie je v súčasnosti hradený u dospelých na Slovensku, čo obmedzuje priamo porovnateľnú relevanciu výsledkov. Z týchto dôvodov je aplikovateľnosť imunogenicity a bezpečnostných dát časť cieľovej populácie (osoby 18 – 58 rokov s indikovanými komorbiditami) obmedzená.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

DR predložil v žiadosti farmakoekonomické modely (FEM) na porovnanie PCV21 s jednotlivými komparátormi samostatne. Prepočet dopadu zmien v jednotlivých modeloch bol časovo náročný, keďže výpočty prebiehali prostredníctvom makier, ktoré bolo potrebné manuálne spúšťať pri každej úprave vstupných parametrov. Táto skutočnosť významne predlžovala proces validácie (čas spracovania jednej zmeny presahoval 8 minút), čím sa obmedzila možnosť systematicky overiť dopad jednotlivých úprav. Vzhľadom na charakter hodnotenia tak niektoré aspekty nemohli byť z časového hľadiska dostatočne verifikované.

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

- **Akceptujeme s neistotou** spôsob implementácie korekcie na polovicu cyklu (z angl. Half-cycle correction, HCC). DR neaplikuje HCC na klinické výsledky (t. j. prípady IPD, nebakteriemické pneumokokovej pneumónie, postmeningeálnych následkov a úmrtí). Vzhľadom na relatívne dlhú dĺžku cyklu (1 rok) považujeme aplikáciu HCC za metodologicky opodstatnenú. Vylúčenie klinických výsledkov z aplikácie HCC nie je v súlade so štandardnou praxou a vyžaduje si explicitné metodické zdôvodnenie, ktoré DR neposkytol. HCC sa štandardne aplikuje na všetky kumulatívne výstupy FEM, vrátane klinických výsledkov. Vzhľadom na predpokladaný nízky dopad tejto zmeny na výsledky analýzy akceptujeme s neistotou uvedené nastavenie DR.
- **Akceptujeme** použitý typ modelu (s ohľadom na výhrady popísané v časti 5.1), časový horizont, diskontáciu nákladov a prínosov a zvolenú perspektívu. V uvedených aspektoch FEM sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme s významnou neistotou zdroje údajov o účinnosti. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Prínos PCV21 v predložených FEM nie je založený na výsledkoch a ukazovateľoch z kľúčových klinických štúdií diskutovaných v kapitole 4, ale na sérotypovom pokrytí jednotlivých PCV, distribúcii sérotypov vo vekových skupinách, a použitím iných publikácií pre modelovanie účinnosti.
 - Sérotypové pokrytie jednotlivými vakcínami použité vo FEM vychádza z údajov z Národného referenčného centra (NRC) za rok 2024, ktoré boli DR poskytnuté na základe žiadosti od Regionálneho úradu verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici (RÚVZ BB). Analyzovaný súbor zahŕňa celkovo ■ pacientov infikovaných ■ rôznymi sérotypmi, pričom v ■ prípadoch išlo o zmiešané infekcie a u ďalších ■ pacientov nebol sérotyp stanovený. Z metodologického hľadiska ide o jednorazový dátový výrez za konkrétny kalendárny rok, bez garancie reprezentatívnosti pre dlhodobé epidemiologické trendy, preto je odhad sérotypovej distribúcie vychádzajúci z takto malej vzorky zatažený vysokou mierou štatistickej neistoty a možnej variability. V dôsledku nízkeho počtu pozorovaní majú aj marginálne zmeny v

zastúpení jednotlivých sérotypov potenciál viesť k neúmerne veľkým zmenám v odhadoch sérotypového pokrytia vakcín. Keďže sérotypová distribúcia predstavuje jeden z hlavných determinujúcich parametrov modelu, uvedená neistota sa priamo premieta do výsledkov analýzy nákladovej efektívnosti. Výsledky FEM sú preto vysoko citlivé na vstupné predpoklady týkajúce sa sérotypového zastúpenia a ich interpretácia musí zohľadňovať túto výraznú neistotu. Vzhľadom na uvedené skutočnosti je potrebné považovať prezentované výsledky za orientačné, s obmedzenou externou validitou a obmedzenou prenositeľnosťou mimo analyzovaného obdobia.

- Evidujeme, že na stránke RÚVZ BB boli v priebehu tohto hodnotenia publikované údaje o sérotypovom zastúpení za rok 2025 pre všeobecnú populáciu [26]. V súlade s Metodickou príručkou sme nevyžadovali doplnenie najnovších dát a ich zapracovanie do FEM výzvou, nakoľko dostupné údaje nenaznačujú, že by údaje za rok 2025 mali potenciál výrazne zhoršiť výsledok (porovnaním zastúpenia vo všeobecnej populácii) hodnotenej intervencie [27, str. 15]
- Použité zdroje údajov o účinnosti vakcíny (z angl. Vaccine Effectiveness, VE) PCV21 voči IPD a NBPP (z angl. non-bacteremic pneumococcal pneumonia, nebakteriemická pneumokoková pneumónia) považujeme za neisté. Vstupné dáta pre odhad VE u pacientov s nízkym (low risk) a stredným rizikom (at risk) vychádzajú primárne z dôkazov pre PCV13, najmä zo štúdie CAPiTA [28] a jej post hoc analýzy [29]. Pre pacientov s vysokým rizikom bol aplikovaný predpoklad redukcie účinnosti na úrovni 1/3 VE v porovnaní s nízkou a stredne rizikovou populáciou, odvodený zo štúdie Cho et al. [30], ktorá však uvádza VE prídavku PCV13 k PPSV23. Takto zvolený prístup je spojený s viacerými metodologickými limitáciami.
 - VE je odvodená zo štúdií pre PCV13, pričom pre PCV21 neboli predložené žiadne priame údaje o účinnosti ani voči IPD, ani voči NBPP.
 - Extrapolácia účinnosti na sérotypy nad rámec tých, ktoré sú obsiahnuté v PCV13, je vysoko neistá. Rovnako nie je garantované zachovanie rovnakej úrovne účinnosti ani pre zdieľané sérotypy.
 - Veľkosť VE je variabilná naprieč dostupnými štúdiami, okrem výsledkov štúdie CAPiTA existujú observačné štúdie, ktoré uvádzajú nižšie odhady účinnosti [31, 32, 33]. Populačná kohortová štúdia zo Španielska nezistila ochranný účinok PCV13 proti pneumokokovej pneumónii a riziku úmrtia z akejkoľvek príčiny. Vakcína PCV13 bola asociovaná s vyšším rizikom pneumónie z akejkoľvek príčiny oproti neočkovanej populácii. Výsledky však mohli byť ovplyvnené rozdielmi medzi očkovanou a neočkovanou populáciou, najmä vyšším vekom a vyšším podielom imunokompromitovaných osôb v očkovanej skupine [34].
- **Akceptujeme s neistotou** ostatné zdroje účinnosti použité vo FEM. DR pri modelovaní využíva dáta, ktoré boli získané na základe ad hoc žiadostí od NCZI a RÚVZ BB, a ich overovanie by bolo časovo aj metodicky náročné a vzhľadom na obmedzenú dostupnosť primárnych údajov prakticky neuskutočniteľné.

5.1.3 Populácia

- **Akceptujeme s neistotou** spôsob modelovania patientskej populácie, ktorá nie je v súlade s DR navrhovaným IO. DR požaduje IO, ktoré zahŕňa (najmä) populáciu od 18 – 59 rokov s komorbiditami a patientsku populáciu nad 59 bez ohľadu na zdravotný stav (presné znenie navrhovaného IO v časti 3.7). Do modelovania vstupuje patientska populácia vo veku od 18 – 49 bez zohľadnenia rizika, čo nezodpovedá IO a môže pozitívne nadhodnocovať výsledok voči reálnym výsledkom v praxi. Nakoľko prípadná úprava populácie s dostupnými dátami nemá významný vplyv na výsledok, akceptujeme nastavenie DR s neistotou.
- **Akceptujeme s neistotou** predpoklad DR, že modelovaná populácia je naivná na predchádzajúce očkovanie, ako aj predpoklad absencie preočkovania ďalšou vakcínou v priebehu modelovaného horizontu. Navrhované IO a SPC neobmedzuje použitie len na pacientov naivných na očkovanie proti PCV. Potreba preočkovania po určitom čase nebola pre PCV21 stanovená. Uvedené aspekty nie je možné na základe dostupných dát spoľahlivo overiť, preto predmetné zjednodušujúce predpoklady DR aplikované vo FEM považujeme za akceptovateľné, avšak spojené s neistotou.

5.1.4 Klinická účinnosť

- **Neakceptujeme** spôsob výpočtu distribúcie jednotlivých sérotypov vstupujúci do FEM, výpočet sme upravili tak, aby distribúcia sérotypov vychádzala z celkového počtu prípadov a zahŕňala aj zmiešané a neurčené sérotypy. Hárok s výpočtom sme pridali do FEM (názov hárku: Distribúcia sérotypov 2024). DR pri stanovení percentuálneho zastúpenia sérotypov vylúčil prípady so zmiešanými a neurčenými sérotypmi, čím došlo k systematickému skresleniu distribúcie a nadhodnoteniu relatívneho zastúpenia identifikovaných sérotypov. Takýto postup nie je metodicky vhodný, keďže nereflektuje reálnu štruktúru dostupných dát a vedie k nesprávnej normalizácii podielov. Uvedená zmena zvyšuje ICUR voči:
 - PCV20 o 4,8-tisíc €/QALY,
 - PCV13 o 3,1-tisíc €/QALY,
 - PPSV23 o 3,7-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** aplikovanie 0 % účinnosti pre sérotyp 15C pri komparátoroch. V rámci štúdií popísaných v kapitole 4, nebola pre tento typ preukázaná superiorita pre ukazovatele imunitnej odpovede. Účinnosť v tomto sérotype sme nastavili pre komparátory na rovnakú hodnotu podľa PCV21. Uvedená zmena zvyšuje ICUR voči:
 - PCV20 o 2,1-tisíc €/QALY,
 - PCV13 o 0,6-tisíc €/QALY,
 - PPSV23 o 0,2-tisíc €/QALY.

Celkové prežívanie

- DR vo FEM prostredníctvom surogátneho ukazovateľa distribúcie sérotypov a účinnosti jednotlivých vakcín voči sérotypom modeluje prínos v celkovom prežívaní ľudí očkovaných PCV21 vakcínou. Vzhľadom na vysokú neistotu uvedeného nastavenia uvádzame alternatívny scenár modelov kde nepredpokladáme prínos v celkovom prežívaní pri podaní PCV21 v porovnaní s komparátormi. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:
 - DR modeluje úmrtnosť kombináciou všeobecnej mortality a špecifickej letality pre IPD a hospitalizačné prípady pneumónie. Takýto prístup, bez explicitnej úpravy východiskovej mortality o úmrtia spôsobené týmito ochoreniami, vedie k riziku dvojitého započítania mortality, keďže tieto úmrtia sú už implicitne zahrnuté vo všeobecnej mortalite. Tento aspekt sa týka najmä pacientov bez rizika, ktorí vstupujú do FEM.
 - Metodika odhadu mortality pre pneumóniu je navyše založená na nepriamom prístupe, kde sa celková incidencia komunitnej pneumónie odhaduje na základe širokého spektra diagnóz podľa MKCH-10, ktoré zahŕňajú aj klinické stavy nešpecifické pre pneumóniu (napr. pleurálne ochorenia). Následné uplatnenie fixného podielu pneumokokovej etiológie (25 %) bez lokálnej validácie ďalej zvyšuje neistotu odhadov.
 - Prínos očkovania PCV21 v znížení mortality nebol preukázaný. Klinické dôkazy pre PCV13 (štúdia CAPiTA) [28], ktoré DR používa ako základ pre modelovanie účinnosti všetkých PCV vakcín, nepreukázali štatisticky významný efekt na celkovú mortalitu voči placebo (PBO).
 - Zároveň neexistujú dôkazy o rozdieloch v mortalite medzi jednotlivými PCV. Predpoklad diferenciálneho vplyvu na mortalitu medzi vakcínami (napr. PCV21 vs PCV20) preto nie je podložený dostupnými dôkazmi.
 - Z uvedených dôvodov predkladáme pre MZ SR alternatívny scenár, v ktorom je zachovaný inkrementálny prínos PCV21 voči komparátorom vo všetkých parametroch okrem mortality. Vzhľadom na technickú štruktúru modelu je scenár implementovaný neaplikovaním multiplikátorov zvýšenej mortality nad rámec všeobecnej mortality populácie.
 - Táto zmena zvyšuje ICUR voči:
 - PCV20 o 2,5 mil. €/QALY,
 - PCV13 o 1,5 mil. €/QALY,
 - PPSV23 o 2,5 mil. €/QALY.

Vyprchanie prínosu (z angl. Waning effect)

- **Akceptujeme s neistotou** nastavenie DR o postupnom vyprchaní priameho VE. DR modeluje trvanie ochrany pri PCV po dobu 5 rokov bez poklesu účinnosti. Počas nasledujúcich 10 rokov účinnosť PCV vakcín lineárne klesá až do úplnej straty účinku po 15. roku. V prípade PPSV modeluje DR rovnakú ochranu (t. j. 15 rokov), avšak k úplnej strate účinku po 15. roku dochádza lineárnym poklesom počnúc podaním

vakcíny, nie od 5. roku. Dostupné údaje o trvaní ochrany pochádzajú z post hoc analýzy štúdie CAPiTA pre PCV13, kde bola preukázaná perzistencia účinnosti približne do 5 rokov bez zjavného poklesu, avšak v špecifickej populácii a bez dostatočných údajov o ďalšom vývoji účinnosti po tomto období.

Naopak, pre PPSV23 observačné štúdie naznačujú postupný pokles účinnosti už od prvých rokov po očkovaní, hoci tieto odhady sú variabilné a zaťažené neistotou. Modelovanie rozdielneho vyprchávania účinnosti medzi PCV a PPSV23 považujeme za metodicky opodstatnené. Predpokladaná dĺžka trvania ochrany je zaťažená neistotou, keďže vývoj po 5. roku nie je zdokumentovaný a dostupné dôkazy vychádzajú primárne z údajov pre PCV13 a ich prenositeľnosť na novšie vakcíny nie je preukázaná.

5.1.5 Údaje o kvalite života

- **Akceptujeme s neistotou** DR použité základné hodnoty utilít pre všeobecnú modelovanú populáciu a dekrementy v dôsledku ochorení preventabilných očkovaním použité vo FEM, nakoľko DR aplikované dáta pochádzajú z publikácií s nízkou externou validitou.
- **Akceptujeme** spôsob zapracovania dekrementu utility v dôsledku zvyšujúceho sa veku. Model využíva kategorizáciu pacientov do širokých vekových skupín, pričom v rámci každej skupiny je aplikovaná identická hodnota utilít. Najmä veková kohorta 18 – 54 rokov vykazuje nedostatočnú granularitu údajov, čo vedie k potenciálnemu skresleniu výsledkov, keďže sa implicitne predpokladá rovnaká hodnota utility pre 18-ročnú aj 54-ročnú osobu. Zároveň sú pre pacientov so stredným a vysokým rizikom aplikované rovnaké hodnoty utilít, čo považujeme vzhľadom na rozdielne klinické charakteristiky týchto populácií za neplauzibilné. Uvedené nastavenie akceptujeme vzhľadom na predpokladaný nízky vplyv na výsledný ICUR a zároveň v dôsledku prakticky nemožnej implementácie vyššej úrovne granularity údajov do modelu. Prípadná úprava by si vyžadovala časovo aj technicky náročný zásah do štruktúry modelu.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

- **Akceptujeme**, že DR predložený FEM neobsahuje AEs v dôsledku očkovania. Vzhľadom na charakter a dĺžku AEs v klinických štúdiách nepredpokladáme významný vplyv tohto nastavenia na výsledky.

5.1.7 Náklady

Jednotkové náklady na lieky

- **Akceptujeme** použitie úhrad za PCV13 a PPSV23 podľa ZKL 08/2025 podľa návrhu DR. Počas priebehu hodnotenia nedošlo k aktualizácii úhrad za uvedené vakcíny.

•

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

- **Akceptujeme** nastavenie DR bez zahrnutia odpadu, vzhľadom na dávkovanie intervencie a komparátorov.

Ostatné náklady

- **Akceptujeme** ostatné náklady použité DR vo FEM. DR v predloženom FEM použil staršie údaje, avšak nepredpokladáme významný vplyv na výsledok.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Tabuľka 4: Výsledky základného scenára predloženého DR

	PCV21	PCV20	PCV13	PPSV23
Roky života (nediskontované)	■	■	■	■
Prínosy (QALY)				
Spolu	■	■	■	■
Náklady (€)				
Náklady na lieky	■	■	■	■
Náklady na podanie	■	■	■	■
Ostatné náklady	■	■	■	■
Spolu (celkové náklady)	■	■	■	■
PCV21 vs.				
Inkrementálne prínosy		■	■	■
Inkrementálne náklady		■	■	■
ICUR		34 354 €/QALY	20 898 €/QALY	25 274 €/QALY
Prahová hodnota		48 029 €/QALY	48 029 €/QALY	48 029 €/QALY

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje PCV21 voči:

- PCV13 ICUR vo výške 24,7-tisíc €/QALY
- PCV20 ICUR vo výške ■ €/QALY,
- PPSV23 ICUR vo výške 29,2-tisíc €/QALY,

pričom prahová hodnota je 48,0-tisíc €/QALY. PCV21 dosahuje klinický prínos voči PCV13 ■ QALY/osobu pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■ €, voči PCV20 ■ QALY/osobu pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■ € a voči PPSV23 ■ QALY/osobu pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■ €.

PCV21 je pri požadovanej výške úhrady ■ €/balenie nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z.

Tabuľka 5: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

	PCV21	PCV20	PCV13	PPSV23
Roky života (nediskontované)	■	■	■	■
Prínosy (QALY)				
Spolu	■	■	■	■
Náklady (€)				
Náklady na lieky	■	■	■	■
Náklady na podanie	■	■	■	■
Ostatné náklady	■	■	■	■
Spolu (celkové náklady)	■	■	■	■
PCV21 vs.				
Inkrementálne prínosy		■	■	■
Inkrementálne náklady		■	■	■
ICUR		■	24 700 €/QALY	29 180 €/QALY
Prahová hodnota		48 029 €/QALY	48 029 €/QALY	48 029 €/QALY

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Exploratívny scenár – nákladová efektívnosť bez prínosu v prežívaní medzi vakcínami

V dôsledku extrémnej neistoty vyplývajúcej z modelovania prínosu v celkovom prežívaní použitého v predloženom FEM uvádzame, ktoré bolo podrobne diskutované v časti 5.1.4, uvádzame exploratívnu scenár NIHO bez aplikovania prínosu v celkovom prežívaní medzi vakcínami.

Podľa NIHO nastavenia v exploratívnej analýze dosahuje PCV21 voči:

- PCV13 ICUR vo výške 1,8 mil. €/QALY,
- PCV20 ICUR vo výške ■■■ €/QALY a
- PPSV23 ICUR vo výške 3,0 mil. €/QALY,

pričom prahová hodnota je 48,0-tisíc €/QALY. PCV21 dosahuje klinický prínos voči PCV13 ■■■ QALY/osobu pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €, voči PCV20 ■■■ QALY/osobu pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ € a voči PPSV23 ■■■ QALY/osobu pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.

PSV21 nie je v exploratívnom scenári pri požadovanej úhrade ■■■ € za balenie nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Aby bola PCV21 v exploratívnom scenári nákladovo efektívna voči ■■■ podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární a požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.

Tabuľka 6: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO – exploratívny scenár bez prínosu v prežívaní medzi vakcínami

	PCV21	PCV20	PCV13	PPSV23
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■	■■■
Prínosy (QALY)				
Spolu	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady (€)				
Náklady na lieky	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na podanie	■■■	■■■	■■■	■■■
Ostatné náklady	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu (celkové náklady)	■■■	■■■	■■■	■■■
PCV21 vs.				
Inkrementálne prínosy		■■■	■■■	■■■
Inkrementálne náklady		■■■	■■■	■■■
ICUR		■■■	1 761 538 €/QALY	2 983 000 €/QALY
Prahová hodnota		48 029 €/QALY	48 029 €/QALY	48 029 €/QALY

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 7: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Vysoká	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Extrémna	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémne vysokú. To znamená, že vnímame extrémne vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Významnú mieru neistoty predstavuje spôsob modelovania účinnosti PCV21. Prínos PCV21 v predložených FEM nie je založený na výsledkoch a ukazovateľoch z kľúčových klinických štúdií diskutovaných v kapitole 4, ale na sérotypovom pokrytí jednotlivých PCV, distribúcii sérotypov vo vekových skupinách, a použitím iných publikácií pre modelovanie účinnosti. Nie sú dostupné klinické štúdie o účinnosti PCV21, dostupné štúdie analyzujú non-inferioritu v zdieľaných sérotypoch (resp. superioritu v nezdieľaných) PCV21 voči iným vakcínam na základe surogátneho ukazovateľa imunogenity. Napriek zaužívanej praxi použitia tohto surogátneho ukazovateľa nie je jednoznačná jeho korelácia s relevantnými klinickými ukazovateľmi, napr. zníženie hospitalizácií a pod.
 - Mieru prínosu PCV21 v celkovom prežívaní voči komparátorom považujeme za významne nadhodnotenú a ťažko overiteľnú. V rámci neistoty sme vytvorili exploratívny scenár pre MZ.
- Neistotu predstavujú použité zdroje účinnosti, ktoré DR preberal vo veľkej miere zo štúdií, ktoré posudzovali prínos iných vakcín (najmä PCV13 a PPSV23).
- Neistotu predstavujú ostatné použité zdroje účinnosti použité vo FEM, ktoré boli získané na základe *ad hoc* žiadostí od NCZI a RÚVZ BB, a ich overovanie by bolo časovo aj metodicky náročné a vzhľadom na obmedzenú dostupnosť primárnych údajov prakticky neuskutočniteľné.
- Neistotu generuje modelovaná populácia, ktorá nie je v súlade s navrhovaným IO, keďže DR do modelu zahŕňa aj pacientov bez rizika vo veku 18 – 49 rokov, hoci IO predpokladá túto vekovú skupinu len s komorbiditami.
- Neistotu generuje aj predpoklad DR o naivite modelovanej populácie na predchádzajúce očkovanie a absencii preočkovania v priebehu časového horizontu, keďže tieto predpoklady nie sú explicitne podporené navrhovaným IO ani dostupnými dôkazmi.
- Neistotu predstavuje použitie starších dát pre ostatné náklady použité vo FEM.
- Neisté sú aj použité základné hodnoty utilít pre všeobecnú modelovanú populáciu a dekrementy v dôsledku ochorení preventabilných očkovaním keďže tieto informácie pochádzajú z publikácií s nízkou externou validitou.
- Neistotu generuje tiež spôsob implementácie HCC, keďže DR ju neaplikuje na klinické výsledky napriek ročnej dĺžke cyklu a štandardnej praxi aplikovať HCC na všetky kumulatívne výstupy modelu, čo nie je metodicky zdôvodnené.
- Neisté je zapracovanie postupného vyprchávania priameho VE keďže dostupné dôkazy o trvaní ochrany sú obmedzené (najmä po 5. roku) a vychádzajú prevažne z údajov pre PCV13, ktorých prenositeľnosť na novšie vakcíny nie je dostatočne preukázaná.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

- **Neakceptujeme** 07/2025 ako dátum predpokladaného zaradenia PCV21 do ZKL. Odhad dátumu vstupu do ZKL zo strany DR považujeme za nepravdepodobný. Dátum predpokladaného zaradenia PCV21 do ZKL sme upravili na 10/2026.
- **Neakceptujeme** spôsob výpočtu cieľovej populácie. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:
 - DR používa pre výpočet počtu očkovaných ľudí v roku 2025 postup, pri ktorom používa najmä analýzu údajov vyžiadanych z NCZI za roky 2017 – 2023 [1] a analýzu spotreby od spoločnosti Altamira za rok 2024 [11]. Na základe týchto dát DR vypočítal priemerný ročný nárast očkovateľnosti na úrovni 13 %, ktorý následne DR aplikoval na rok 2024 a takto bol v scenári DR vypočítaný počet očkovaných pacientov v roku 2025 a vyššie (1 dávka = 1 pacient, keďže sa vakcína podáva jednorazovo).
 - Medzičasom boli publikované údaje z účtu poistenca pre rok 2025, z ktorých sme určili počty pacientov očkovaných vakcínou PCV20 a PPSV23, nakoľko v danom roku boli hrazené len v predmetnej indikácii. Pri vakcíne PCV13, ktorá bola v danom roku hrazená u detí aj dospelých sme počet očkovaných dospelých ľudí touto vakcínou vypočítali aplikáciou podielu dospelých osôb z celkového počtu očkovaných osôb v roku 2024 kombináciou dát od DR a z účtu poistenca. Rovnaký podiel sme aplikovali na celkový počet osôb očkovaných vakcínou PCV13 v roku 2025.
- **Neakceptujeme** použitý medziročný nárast populácie na úrovni 13 % vypočítaný z vyššie uvedených dát od roku 2017 – 2024. Použili sme medziročný nárast od roku 2021 do 2024 podľa DR a následne nami vypočítanú hodnotu počtu pacientov pre rok 2025. Geometrický priemerný nárast vypočítaný na základe uvedených rokov na úrovni 4,6 % sme aplikovali pre roky 2026 a neskôr.
- **Neakceptujeme** uvedenú penetráciu trhu vzhľadom na skutočnosť, že rozdiel medzi sérotypovým pokrytím PCV20 a PCV21 nie je taký výrazný ako v prípade iných PCV vakcín. Predpokladáme penetráciu trhu pre rok 2026 na úrovni 50 %, v roku 2027 na úrovni 60 % a v roku 2028 a neskôr na úrovni 70 %.
 - Na rozdiel od DR, ktorý predpokladá v roku 2030 0 % zastúpenie vakcín PCV13 a PPSV23 predpokladáme, že po zaradení vakcíny PCV21 bude u menšej časti pacientov naďalej využívané očkovanie týmito vakcínami. Neočakávame však, že tento podiel bude významný. Dôvody, prečo pacienti v súčasnosti dostávajú tieto vakcíny a nie vakcínu PCV20 nemusia zaradením PCV21 do kategorizácie vymiznúť.
 - Predpokladáme, že kategorizáciou vakcíny PCV21 bude dochádzať k postupnému nahradzovaniu výlučne očkovania PCV20, ktorá má v súčasnosti v predmetnej indikácii dominantné zastúpenie a s PCV21 zdieľa najviac sérotypov.

Tabuľka 8: Výpočet cieľovej populácie podľa NIHO

	2026	2027	2028	2029	2030
Medziročný nárast		4,6 %	4,6 %	4,6 %	4,6 %
Cieľová populácia	16 635	30 947	32 384	33 889	35 463
Penetrácia trhu	50 %	60 %	70 %	70 %	70 %
Osoby, u ktorých sa predpokladá očkovanie intervenciou	8 317	18 568	22 669	23 722	24 824

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Tabuľka 9: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2026	2027	2028	2029	2030
Predpokladaný počet očkovaných osôb	16 635	30 947	32 384	33 889	35 463
Predpokladaný počet očkovaných osôb vakcínou Capvaxive	8 317	18 568	22 669	23 722	24 824
Náklady na vakcínu Capvaxive pri oficiálnej úhrade (103,88 €/balenie)	864 018 €	1 928 859 €	2 354 866 €	2 464 252 €	2 578 718 €
Náklady na vakcínu Capvaxive pri požadovanej úhrade (███ €/balenie)	███	███	███	███	███
Náklady na komparátory spolu*	███	███	███	███	███
Čistý dopad vakcíny Capvaxive pri oficiálnej úhrade (103,88 €/balenie)	███	███	███	███	███
Čistý dopad vakcíny Capvaxive pri požadovanej úhrade (███ €/balenie)	███	███	███	███	███

*-náklady na PCV20, ktorú bude v scenári NIHO vakcína PCV21 nahrádzať

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 10: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Predpokladaný počet očkovaných osôb	30 174	31 576	33 043
Predpokladaný počet očkovaných osôb vakcínou Capvaxive	16 441	20 362	23 130
Náklady na vakcínu Capvaxive pri oficiálnej úhrade (103,88 €/balenie)	1 707 894 €	2 115 237 €	2 402 722 €
Náklady na vakcínu Capvaxive pri požadovanej úhrade (███ €/balenie)	███	███	███
Náklady na komparátory spolu*	███	███	███
Čistý dopad vakcíny Capvaxive pri oficiálnej úhrade (103,88 €/balenie)	███	███	███
Čistý dopad vakcíny Capvaxive pri požadovanej úhrade (███ €/balenie)	███	███	███

*- náklady na PCV20, ktorú bude v scenári NIHO vakcína PCV21 nahrádzať

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

PCV21 vyvoláva podobnú imunitnú odpoveď v porovnaní s PCV20 a PPSV23 pri spoločných sérotypoch a vyššiu imunitnú odpoveď pri sérotypoch jedinečných pre PCV21. Prínos bol hodnotený na základe klinických štúdií STRIDE-3, STRIDE-4, STRIDE-6, STRIDE-7, STRIDE-8 a STRIDE-10. Limitáciou štúdií STRIDE je skutočnosť, že nehodnotili priamu účinnosť PCV20 v porovnaní s komparátormi a využili výhradne surogátny ukazovateľ – imunogenicitu. Prínos v celkovom prežívaní či v iných ukazovateľoch spojených s kvalitou života je neistý. Bezpečnosť PCV21 voči PCV20 a PPSV23 možno na základe výsledkov klinických štúdií STRIDE považovať za podobnú.

Profesionálne hodnoty (F0007)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho zaradenia PCV21 do ZKL na vzťah lekára a pacienta.

Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie PCV21 ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

PCV21 má podať len intramuskulárnou injekciou. Táto očkovacia látka sa má u dospelých podať prednostne do deltového svalu hornej časti ramena, pričom treba dbať na to, aby sa injekcia nepodala do nervov a krvných ciev alebo do ich blízkosti.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

PCV21 nemá špecifikované preskripčné obmedzenie. Vakcínu môže pacientovi predpísať ktorýkoľvek lekár (napr. všeobecný lekár pre dospelých) bez toho, aby potreboval odporúčanie od odborného lekára.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

V priebehu hodnotenia sme neobdržali vstup patientskej organizácie.

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o problémoch v prístupe skupín pacientov k zdravotnej starostlivosti.

Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

V priebehu hodnotenia sme neobdržali vstup patientskej organizácie. Neočakávame výrazný vplyv na každodenný život populácie.

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho zaradenia vakcíny PCV21 do ZKL na komunikáciu lekára s pacientom. Vzhľadom na dostupnosť viacerých možností s rôznym sérotypovým pokrytím môže vzniknúť potreba lekára zdôvodniť očkovaným výber vakcíny.

Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Vakcína sa podáva dospelým. Bezpečnosť a účinnosť PCV21 u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené.

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

Autori

Ing. Milan Piroš, PhD.

Mgr. Kristína Janáková, PhD.

Rola autorov: MPi je prvým autorom hodnotenia; KJ je druhou autorkou hodnotenia.

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Piroš M., Janáková K.: 21-valentná konjugovaná vakcína (Capvaxive) na prevenciu pneumokokových ochorení u dospelých. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL200; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA. To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunethhta.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor vakcíny CAPVAXIVE a jeho přílohy na účely kategorizácie. ID 37717– typ A1N. Dostupné 10/2025 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/37717>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [2] Janáková K., Piroš M.: 20-valentná konjugovaná vakcína (Prevenar 20) na prevenciu pneumokokových invazívnych ochorení u detí v rámci povinného očkovania. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL132; 2025; Bratislava: NIHO.
- [3] MZ SR; Zoznam schválených štandardných postupov pre výkon prevencie, štandardných diagnostických postupov a štandardných terapeutických postupov. (Vestník MZ SR - Osobitné vydanie Dňa 1. apríla 2024 Ročník 72). Dostupné 06/2025 z https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/vestniky_mz_sr/2024/vestnik-2024-04-01-osobitne-vydanie.pdf
- [4] Vyhláška 585/2008 Z. z. Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z 10. decembra 2008, ktorou sa ustanovujú podrobnosti o prevencii a kontrole prenosných ochorení. Dostupné 10/2025 z: <https://www.slov-lex.sk/ezbierky-fe/pravne-predpisy/SK/ZZ/2008/585/20250601.html#paragraf-9.odsek-2>
- [5] Odporúčania SEVS pre očkovanie proti invazívnym pneumokokovým ochoreniam dospelých osôb. Publikované 04/2025. Dostupné z: https://www.sevs.sls.sk/wp-content/uploads/2025/04/Odporucania-SEVS_PNEUMO_marec_2025.pdf
- [6] Updated Recommendations for Pneumococcal Immunization in Adults, Including the Use of PCV21 1 Updated Recommendations for Pneumococcal Immunization in Adults, Including the Use of a 21-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine.; 2025. Dostupné z: https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/O/25/oia-recommendations-pneumococcal-immunization-adults-pcv21.pdf?rev=44a9fc8f6a3d4b809e424f9c0e43b173&sc_lang=en
- [7] SPC vakcíny CAPVAXIVE. Dostupné 10/2025 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/capvaxive-epar-product-information_sk.pdf
- [8] EMA; CAPVAXIVE. Authorisation details. Dostupné 10/2025 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/capvaxive#authorisation-details>
- [8] EMA; CAPVAXIVE. Assessment history. Dostupné 10/2025 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/capvaxive#assessment-history>
- [9] EMA; CAPVAXIVE. Assessment history. Dostupné 10/2025 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/capvaxive#assessment-history>
- [9] EMA; CAPVAXIVE. Assessment history. Dostupné 10/2025 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/capvaxive#assessment-history>
- [10] NCZI žiadosť o poskytnutie informácií. NCZI-01061-2024_Z007978. Poskytnuté cez Iné podania.
- [11] Altamira. Údaje o počte očkovaných jedincov vakcínami proti pneumokokom. 2024. Poskytnuté MZ SR cez Iné podania.
- [12] Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2025 – 31.10.2025. Časť B: Indikačné obmedzenia. Dostupné 10/2025 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202510>
- [13] ClinicalTrials.gov. STRIDE-3. Safety and Immunogenicity of V116 in Pneumococcal Vaccine-naïve Adults (V116-003, STRIDE-3). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05425732>
- [14] ClinicalTrials.gov. STRIDE-4. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Lot Consistency of V116 in Adults 18 to 49 Years of Age (V116-004, STRIDE-4). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05464420>
- [15] ClinicalTrials.gov. STRIDE-6. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116 in Pneumococcal Vaccine-experienced Adults (V116-006, STRIDE-6). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420961>
- [16] ClinicalTrials.gov. STRIDE-10. Safety and Immunogenicity of V116 in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) (V116-007, STRIDE-7). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05393037>
- [17] ClinicalTrials.gov. STRIDE-8. Safety and Immunogenicity of V116 in Adults With Increased Risk for Pneumococcal Disease (V116-008) (STRIDE-8). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05696080>
- [18] ClinicalTrials.gov. STRIDE-10. Safety and Immunogenicity of V116 in Pneumococcal Vaccine-naïve Adults 50 Years of Age or Older (V116-010, STRIDE-10). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05569954>

- [19] Platt HL, Bruno C, Buntinx E, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult pneumococcal conjugate vaccine, V116 (STRIDE-3): a randomised, double-blind, active comparator controlled, international phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. Published online July 1, 2024. doi:[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(24\)00344-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(24)00344-x)
- [20] Scott P, Miwa Haranaka, Jung Hyun Choi, et al. A Phase 3 Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116 in Pneumococcal Vaccine-Experienced Adults 50 Years of Age or Older (Stride-6). *Clinical Infectious Diseases*. Published online July 31, 2024. doi:<https://doi.org/10.1093/cid/ciae383>
- [21] Jayani Pathirana, Moti Ramgopal, Martin C, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult-specific pneumococcal conjugate vaccine, V116, in people living with HIV (STRIDE-7): a two-part, parallel-group, randomised, active comparator-controlled, international, phase 3 trial. *PubMed*. Published online September 12, 2025. doi:[https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(25\)00165-1](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(25)00165-1)
- [22] Scott PT, Jayani Pathirana, Kato A, et al. A Phase 3, Randomized Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116, an Adult-Specific Pneumococcal Conjugate Vaccine, in Pneumococcal Vaccine-Naïve Adults 18–64 Years of Age at Increased Risk of Pneumococcal Disease, STRIDE-8. *Clinical Infectious Diseases*. Published online November 8, 2025. doi:<https://doi.org/10.1093/cid/ciaf604>
- [23] Jotterand V, Jagannath V, Diaz AA, et al. A Phase 3 Randomized Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116, an Adult-Specific Pneumococcal Vaccine, Compared with PPSV23, in Adults ≥50 Years of Age (STRIDE-10). *Vaccines*. 2025;13(4):341-341. doi:<https://doi.org/10.3390/vaccines13040341>
- [24] EMA; CAPVAXIVE. Assessment report. Dostupné z https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/capvaxive-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [25] EMA; CAPVAXIVE. Assessment report. Dostupné z https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/capvaxive-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [26] RÚVZ BB; Národné referenčné centrum pre pneumokokové a hemofilové nákazy. Výročné správy Dostupné z: https://www.uvzsr.sk/web/ruvzbb/nrc_pneumokoky
- [27] MZ SR; Metodická príručka k vyhláške MZ SR č. 422/2011 z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku.. Dostupné 07/2025 z: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx
- [28] Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(12):1114-1125. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1408544>
- [29] Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, et al. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine*. 2018;36(11):1477-1483. doi:<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.049>
- [30] Cho BH, Stoecker C, Link-Gelles R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine*. 2013;31(50):6011-6021. doi:<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.024>
- [31] Heo JY, Seo YB, Choi WS, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination against pneumococcal pneumonia hospitalization in older adults: a prospective, test-negative study. *J Infect Dis* 2022;225:836–45. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab474>
- [32] McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in older US adults: a test-negative design. *Clin Infect Dis* 2018;67:1498–506. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy312>
- [33] Prato R, Fortunato F, Cappelli MG, Chironna M, Martinelli D. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against adult pneumonia in Italy: a case-control study in a 2-year prospective cohort. *BMJ Open* 2018;8:e019034. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019034>
- [34] Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, et al. Evaluating clinical effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination against pneumonia among middle-aged and older adults in Catalonia: results from the EPIVAC cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12879-018-3096-7>. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-018-3096-7>.

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva PCV21 v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 25.11.2025	Odpoveď DR Dátum odpovede: 18.12.2025	Vyhodnotenie odpovede DR
Dodať porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti vakcíny CAPVAXIVE (PCV21) s relevantnými komparátormi 13-valentnou pneumokokovou konjugovanou vakcínou (PCV13, Prevenar 13) a stavom bez očkovania.	DR neposkytol požadované porovnanie. DR uvádza, že v prípade vakcíny PCV21 je účinnosť proti pneumokokovej pneumónii extrapolovaná cez imunobridging vakcíny PCV21 na vakcínu PCV20, ktorej účinnosť bola založená na imunobridgingu vakcíny PCV20 na vakcínu PCV13. V prípade vakcíny PCV21 ide podľa DR o tzv. „bridge-to-bridge“ metódu (premostovanie odhadu účinnosti cez spoločný komparátor), ktorá podľa EMA môže spôsobiť tzv. „biocreep“ (postupné znižovanie účinnosti). Vo verejnom hodnotiacom dokumente EMA je podľa DR uvedené, že údaje o imunogenicitě boli v prípade vakcíny PCV21 natoľko presvedčivé, že riziko biocreepu je považované za nízke. EMA registrovala vakcínu PCV21 aj bez vyžadovania porovnania s vakcínou PCV13. V prípade porovnania so stavom bez očkovania DR uvádza, že porovnávanie nových vakcín proti pneumokokovým infekciám oproti placebo (neočkovaníu) nemožno považovať za etické a takýto postup by bol v priamom rozpore s odporúčaniami na klinické hodnotenie vakcín. Podľa Odporúčania na klinické hodnotenie vakcín EMA, ak je hodnotená vakcína určená na prevenciu závažného alebo život ohrozujúceho ochorenia a v EÚ existuje registrovaná vakcína na prevenciu	Odpoveď akceptujeme s neistotou. K neistote sa vyjadrujeme v časti 4.5. V prípade porovnania so stavom bez očkovania akceptujeme odpoveď DR aj vzhľadom na skutočnosť, že nepredpokladáme, že by sa v dôsledku zaradenia PCV21 do ZKL výrazne zvýšil podiel očkovaných osôb.

	rovnakého ochorenia, nie je vhodné použiť ako komparátora placebo	
Dodať komparatívne výsledky klinickej účinnosti a bezpečnosti vakcíny CAPVAXIVE (PCV21) v populácii pacientov, ktorá je predmetom požadovaného indikačného obmedzenia (IO).	DR uviedol, že vakcína PCV21 preukázala účinnosť a bezpečnosť u pacientov vo vysokorizikových populáciách s chronickými ochoreniami a poruchami imunity v štúdiách STRIDE-7 a STRIDE-8. Klinické štúdie PCV21, ako aj štúdie relevantných komparátorov nie sú podľa DR dizajnované tak, aby vedeli vyselektovať presné detaily požadované NIHO podľa indikačného obmedzenia navrhovaného pre Slovensko.	Odpoveď akceptujeme s neistotou . Neistotu popisujeme v časti 4.5 a 5.1.3.