

20-valentná konjugovaná vakcína (Prevenar 20) na prevenciu pneumokokových invazívnych ochorení u detí v rámci povinného očkovania

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
34739

ATC skupina:
J07AL02

ŠÚKL kód:
9746D

Publikované dňa:
07.08.2025

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: ZHL132

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	16
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	16
3.4. Opis intervencie (B0001)	17
3.5. Registrácia technológie (A0020)	18
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	18
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	19
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	19
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	19
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	21
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti	21
4.2. Výsledky účinnosti	23
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	26
4.4. Výsledky bezpečnosti	26
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	28
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	30
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	30
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	33
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	35
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	36
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	36
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty	36
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	37
7.1. Etická analýza	37
7.2. Organizačné aspekty	38
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	38
7.4. Právne aspekty	38
8. Zdroje	41
9. Apendix	43
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	43
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	43

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2: Zastúpenie jednotlivých sérotypov v dostupných vakcínach	17
Tabuľka 3: Očkovací kalendár platný pre rok 2025 vydaný Úradom verejného zdravotníctva Slovenskej republiky (ÚVZ SR)	18
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií	21
Tabuľka 5: Štúdie zahrnuté v porovnaní PCV20 voči PCV15 (3 + 1) v MAIC Dunne et al. 2025	22
Tabuľka 6: Priemerná distribúcia sérotypov a sérotypové pokrytie jednotlivých PCV v rokoch 2022 - 2024	31
Tabuľka 7: Priemerná incidencia IPD na 100-tisíc obyvateľov v rokoch 2022 - 2024 v jednotlivých vekových kategóriách	31

Tabuľka 8: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	34
Tabuľka 9: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO - exploratívna analýza bez nepriameho účinku vakcinácie	35
Tabuľka 10: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	35
Tabuľka 11: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – rozpočítané na roky, pri predpokladanom zaradení do ZKL 11/2025	36
Tabuľka 12: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	36

Obrázky

Obrázok 1: Sérotypové pokrytie PCV pre IPD u detí vo veku < 5 rokov	17
Obrázok 2: Schéma MAIC.....	22
Obrázok 3: Schéma kľúčovej klinickej štúdie B7471011	23
Obrázok 4: Schéma klinickej štúdie B7471013	23
Obrázok 5: Imunogenita na základe rozdielu v podiele účastníkov s preddefinovanými koncentraciami IgG* mesiac po 3. dávke vakcín v štúdii B7471011.....	24
Obrázok 6: Imunogenita na základe GMR IgG 1 mesiac po 3. dávke vakcín v štúdii B7471011.....	24
Obrázok 7: Imunogenita na základe GMR IgG 1 mesiac po 4. dávke vakcín v štúdii B7471011.....	24
Obrázok 8: Sekundárna pneumokoková imunogenita mesiac po 3. a 4. dávke vakcín v štúdii B7471011	25
Obrázok 9: Sekundárna pneumokoková imunogenita - pamäťová odpoveď na základe IgG GMC mesiac po 3. a 4. dávke v štúdii B7471011	25
Obrázok 10: Porovnanie PCV20 vs. PCV15 (3 + 1) na základe koncentrácie GMR sérotypov v MAIC Dunne et al. 2025	25
Obrázok 11: Porovnanie PCV20 vs. PCV15 (3 + 1) na základe OPA GMR sérotypov v MAIC Dunne et al. 2025: A – mesiac po 4. dávke, B – mesiac po 3 dávke	26
Obrázok 12: Celkový výskyt nežiaducich udalostí (z angl. Adverse Events, AEs) v štúdii B7471011	26
Obrázok 13: AEs v štúdii B7471011.....	27
Obrázok 14: AEs 7 dní po podaní dávok vakcín v štúdii B7471013.....	27
Obrázok 15: Porovnanie AEs u predčasne narodených dojčiat a batoliat a detí narodených v termíne	28
Obrázok 16: Trend výskytu pneumokokových infekcií v SR.....	32

Použité skratky

AEs	Nežiaduce udalosti, z angl. Adverse Events
DR	Držiteľ registrácie
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
EQ-5D-5L	Dotazník kvality života skupiny EuroQoL, The EuroQol five-dimensions Questionnaire
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
GMC	Geometrická stredná koncentrácia, z angl. Geometric Mean Concentration
GMR	Pomer geometrického priemeru, z angl. Geometric Mean Ratio
HRQoL	Kvalita života spojená so zdravím, z angl. Health-Related Quality of Life
CHMP	Výbor EMA pre lieky na humánne použitie, z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use
i. m.	Intramuskulárne podanie
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. 'Incremental Cost-Utility Ratio
IgG	Imunoglobulín G
IO	Indikačné obmedzenie
IPD	Pneumokokové invazívne ochorenia, z angl. Invasive Pneumococcal Disease
MAIC	Nepriame porovnanie upravené párovaním, z angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison
MEA	Zmluva o podmienkach úhrady lieku, z angl. Managed Entry Agreement
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky

NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	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, z angl. Overall Survival
PCV	Pneumokoková konjugovaná vakcína, z angl. Pneumococcal Conjugated Vaccine
PCV10	10-valentná valentná adsorbovaná pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovacia látka
PCV13	13-valentná valentná adsorbovaná pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovacia látka
PCV15	15-valentná valentná adsorbovaná pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovacia látka
PCV20	20-valentná valentná adsorbovaná pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovacia látka
PCV7	7-valentná valentná adsorbovaná pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovacia látka
PD	Pneumokokové ochorenia, z angl. Pneumococcal disease
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite, z angl. Quality-adjusted Life Year
RCTs	Randomizované kontrolované štúdie, z angl. Randomized Controlled Trials
s. c.	Subkutánne podanie
SAEs	Závažné nežiaduce udalosti, z angl. Serious Adverse Events
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. Summary of Product Characteristics
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv (CZ)
ÚVZ SR	Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VE	Priamy účinok vakcíny, z Vaccine Effect
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia, z angl. World Health Organization
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **vyhovieť** žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Prevenar 20 o indikáciu v rámci povinného pravidelného očkovania podľa § 6 ods. 1 vyhlášky, teda očkovanie detí proti pneumokokovým invazívnym ochoreniam (z angl. Invasive Pneumococcal Disease, IPD) najneskôr prvý deň desiateho týždňa života dieťaťa. **Odporúčanie NIHO sa týka výlučne dávkovacej schémy 3 + 1.**

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.

- **DR v žiadosti uviedol 2 dávkovacie schémy (2 + 1 a 3 + 1). Očkovanie detí liekom Prevenar 20 (PCV20) je v súčasnosti odporúčané výhradne v očkovacej schéme 3 + 1. Očkovacia schéma 2 + 1 nebola odporúčaná Európskou liekovou agentúrou (EMA) z dôvodu nepreukázania non-inferiority voči lieku Prevenar 13 (PCV13) v zdieľaných sérotypoch a jej použitie nie je v súlade s aktuálne platným Súhrnom charakteristických vlastností lieku Prevenar 20. Očkovaciu schému 2 + 1 sme z vyššie uvedených dôvodov nehodnotili.**
- **V prípade rozšírenia indikácie PCV20 v očkovacej schéme 3 + 1 je potrebná úprava očkovacieho kalendára vydávaného Úradom verejného zdravotníctva Slovenskej republiky (ÚVZ SR).**

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Detské pneumokokové ochorenia (z angl. Pneumococcal Disease, PD) sú spôsobené grampozitívnymi baktériami *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). V súčasnosti existuje viac ako 90 identifikovaných sérotypov *S. pneumoniae*. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie sú PD najčastejším dôvodom morbidít a mortality u detí pod päť rokov. PD sa podľa manifestácie rozdeľujú na neinvazívne pneumokokové infekcie (zápal stredného ucha, zápal prínosových dutín, zápal dolných dýchacích ciest) a invazívne pneumokokové infekcie (z angl. Invasive Pneumococcal Disease, IPD; zápal mozgových blán, bakteriémia a sepsa, zápal pľúc, infekcie kostí a kĺbov). Sérotypy 1, 4, 5, 7F, 8, 12F, 14, 18C a 19A majú najväčší potenciál na vyvolanie IPD. 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.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **PCV20 (3 + 1)** = 20-valentná adsorbovaná pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovacia látka
- Komparátorom je:
 - **PCV13 (2 + 1)** = 13-valentná adsorbovaná pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovacia látka
 - **PCV15 (2 + 1)** = 15-valentná adsorbovaná pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovacia látka

Klinický dôkaz a jeho limitácie

Na základe výsledkov štúdie B7471011 predpokladáme prínos PCV20 vo vytvorení imunitnej odpovede v dodatočných sérotypoch na základe dosiahnutia geometrickej strednej koncentrácie (z angl. Geometric Mean Concentration, GMC) imunoglobulínu G (IgG) vyšších ako 0,35 µg/ml podľa odporúčaní Svetovej zdravotníckej organizácie (z angl. World Health Organization, WHO).

PCV20 v klinickej štúdii B7471011 preukázala vo všetkých sérotypoch GMC IgG vyššiu ako 0,35 µg/ml, ktorú považuje WHO za hranicu pre vyvolanie imunitnej odpovede.

V klinickej štúdii B7471011 preukázala vakcína PCV20 (3 + 1) non-inferioritu v imunogenite na základe GMC mesiac po 4. dávke vakcíny vo všetkých zdieľaných sérotypoch v porovnaní s PCV13 (3 + 1).

Na základe nepriameho porovnania upraveného párovaním (z angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) preukázala PCV20 (3 + 1) v ukazovateľoch GMC IgG a GMC v opsonofagocytózne aktivite (OPA) mesiac po 4. dávke podobné výsledky v 12 zdieľaných stereotypoch, pri sérotype 3 dosiahla horšie výsledky a pri sérotypoch 22F a 33F lepšie výsledky v porovnaní s PCV15 (3 + 1). Interpretácia výsledkov MAIC bola vykonaná s použitím rovnakej hranice non-inferiority ako v štúdii B7471011. Nezdieleňané sérotypy neboli v MAIC hodnotené.

- **Mortalita** bola hodnotená len v rámci bezpečnosti. Ani v jednej z reportovaných štúdií B7471011 a B7471013 nedošlo k žiadnemu úmrtiu.
- **Morbidita** PCV20 voči PCV13 a PCV15 nebola hodnotená.
- Jedným z cieľov klinickej štúdie B7471011 bolo preukázanie **non-inferiority v imunogenite** pre zdieľané sérotypy.

PCV20 preukázala non-inferioritu GMC IgG po štvrtej dávke vakcíny vo všetkých zdieľaných sérotypoch voči PCV13 a vo všetkých sérotypoch preukázala GMC IgG vyššiu ako 0,35 µg/ml, ktorú považuje WHO za hranicu pre vyvolanie imunitnej odpovede. PCV20 dosiahla štatisticky signifikantne nižšie GMC IgG mesiac po štvrtej dávke vakcíny v 12 zdieľaných sérotypoch a voči jednému (sérotyp 14) nižšie GMC na hranici štatistickej signifikantnosti v porovnaní s PCV13.

V nezdieleňaných sérotypoch dosiahla PCV20 štatisticky lepšie GMC IgG pri 6 sérotypoch a pri jednom sérotype (sérotyp 12F) dosiahla štatisticky signifikantne nižšie GMC v porovnaní s najnižšou hodnotnou nameranou pre PCV13 v zdieľaných sérotypoch (porovnanie bolo voči GMC IgG pre sérotyp 1).

Na základe výsledkov MAIC v ukazovateli pomeru geometrického priemeru (z angl. Geometric Mean Ratio, GMR) IgG dosiahla PCV20 štatisticky lepšie výsledky pri 3, štatisticky nesignifikantne lepšie výsledky pri 7, štatisticky signifikantne horšie výsledky pri 1 a horšie výsledky na hranici štatistickej signifikancie pri 1 zo zdieľaných sérotypov. V reportovanom MAIC neboli hodnotené sérotypy nezdieleňané PCV20 a PCV15.

- **V klinických štúdiách ani MAIC nebola hodnotená kvalita života spojená so zdravím pacientov.**
- **Bezpečnosť** PCV20 voči PCV13 bola hodnotená v klinických štúdiách B7471011 a B7471013 a výskyt nežiaducich udalostí (AEs) bol ramenách PCV20 (3 + 1) a PCV13 (3 + 1) podobný. Na základe výsledkov štúdie B7471013 preukázal PCV20 podobnú bezpečnosť aj pri vakcinácii predčasne narodených detí.

Bezpečnosť PCV20 voči PCV15 v reportovanom MAIC nebola hodnotená.

- **Obe štúdie B7471011 a B7471013 považujeme za vhodné pre hodnotenie imunogenity a/alebo bezpečnosti PCV20 voči PCV13. Limitáciou štúdie B7471011 a MAIC** je, že nehodnotili priamu účinnosť PCV20 v porovnaní s komparátormi a využili výhradne surogátny ukazovateľ imunogenitu založený na porovnaní koncentrácie IgG medzi ramenami. Limitáciou štúdií a MAIC je podávanie PCV13 a PCV15 v očkovacej schéme 3 + 1, pričom v klinickej praxi je využívaná 2 + 1 schéma. Na základe výsledkov štúdie **B7471011 predpokladáme prínos PCV20 vo vytvorení imunitnej odpovede v dodatočných sérotypoch na základe dosiahnutia GMC IgG vyšších ako 0,35 µg/ml podľa odporúčaní WHO.** Dosiahnutie tejto referenčnej hodnoty pre špecifický sérotyp však nie je možné interpretovať ako ochranu pred IPD v dôsledku tohto sérotypu u jednotlivých pacientov.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Vakcína Prevenar 20 pri hodnotenej výške úhrady 59,98 € za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahla PCV20 voči PCV13 ICUR vo výške 1 349 €/QALY a voči PCV15 vo výške 1 501 €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 45,3-tisíc €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje PCV20 voči PCV13 ICUR vo výške 1,2-tisíc €/QALY a voči PCV15 ICUR vo výške [REDACTED] €/QALY, pričom prahová hodnota je 45,3-tisíc €/QALY. Liek Prevenar 20 dosahuje klinický prínos voči PCV13 [REDACTED] QALY ([REDACTED] QALY/osobu) pri inkrementálnych nákladoch vo výške [REDACTED]

€ a voči PCV15 [REDACTED] QALY ([REDACTED] QALY/osobu) pri inkrementálnych nákladoch vo výške [REDACTED] €.

Liek Prevenar 20 je pri hodnotenej úhrade 59,98 € za balenie nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s extrémnou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Za hlavný zdroj neistoty považujeme nejasnú mieru prínosu nepriameho účinku vakcinácie, teda tzv. kolektívnej imunity vyvolanej povinným očkovaním dojčiat. V analýze nákladovej efektívnosti predstavuje nepriamy účinok vakcinácie najvýznamnejší zdroj inkrementálneho prínosu ([REDACTED] QALY voči PCV13) a v mnohých prípadoch je modelovaný nepriamy účinok vakcinácie vyšší ako priamy, čo považujeme za klinicky neplauzibilné. V časti 5.2.2 uvádzame exploratívny scenár, v rámci ktorého nebol aplikovaný nepriamy účinok vakcín.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom (zoraďené podľa veľkosti vplyvu):

- Úprava úhrad za PCV podľa Zoznamu kategorizovaných liekov 07/2025 (voči PCV13 zníženie ICUR o 262 €/QALY, voči PCV15 zvýšenie ICUR o 417 €/QALY).
- Úprava všeobecnej úmrtnosti (voči PCV15 zvýšenie ICUR o 395 €/QALY).
- Úprava nepriameho účinku PCV15 (voči PCV15 zvýšenie ICUR o 202 €/QALY).
- Zmena distribúcie sérotypov podľa priemeru v rokoch 2022 – 2024 (voči PCV13 zvýšenie ICUR o 132 €/QALY, voči PCV15 zníženie ICUR o 300 €/QALY).
- Úprava priameho účinku vakcín o preferovanú distribúciu sérotypov (zanedbateľný vplyv na ICUR).
- Úprava incidencie IPD v jednotlivých vekových kategóriách podľa priemeru v rokoch 2022 – 2024 (zanedbateľný vplyv na ICUR).
- Úprava priameho účinku PCV20 3 + 1 na rovnakú hodnotu ako u komparátorov (zanedbateľne malý vplyv na ICUR).
- Úprava miery zaočkovanosti (zanedbateľne malý vplyv na ICUR).
- Znižovanie utilít s narastajúcim vekom podľa Ara a Brazier, 2010 (zanedbateľne malý vplyv na ICUR).

Ostatné úpravy (zoraďené podľa poradia v texte):

- Úprava nákladov na PCV15 podľa MEA (voči PCV15 zvýšenie ICUR o [REDACTED] €/QALY).

Exploratívny scenár - analýza nákladovej efektívnosti

- **Rozsah nepriameho účinku, teda očakávanej kolektívnej imunity populácie v dôsledku vakcinácie dojčiat, je pravdepodobne výrazne nadhodnotený a spojený s vysokou mierou neistoty. Vzhľadom na túto neistotu sme preto pripravili exploratívny scenár, v ktorom sa s nepriamym účinkom PCV neuvažuje. Podrobný opis neistoty plynúcej z nepriameho účinku použitého DR vo FEM je uvedený v časti 5.1.4.**
- **Liek Prevenar 20 nie je v exploratívnom scenári pri hodnotenej úhrade 59,98 € za balenie nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z.** Aby bol liek Prevenar 20 v exploratívnom scenári nákladovo-efektívny voči PCV15 podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární a hodnotenej úhrade vo výške 59,89 €.
- Podľa NIHO nastavenia v exploratívnom scenári dosahuje PCV20 voči PCV13 ICUR vo výške 89,3-tisíc €/QALY a voči PCV15 ICUR vo výške [REDACTED] €/QALY, pričom prahová hodnota je 45,3-tisíc €/QALY. Liek Prevenar 20 dosahuje klinický prínos voči PCV13 [REDACTED] QALY ([REDACTED] QALY/osobu) pri inkrementálnych nákladoch vo výške [REDACTED] € a voči PCV15 [REDACTED] QALY ([REDACTED] QALY/osobu) pri inkrementálnych nákladoch vo výške [REDACTED] €.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liek Prevenar 20 pri hodnotenej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške [REDACTED] € a čistý dopad vo výške [REDACTED] €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu vývoja penetrácie trhu PCV20.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov 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	26.07.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	27.07.2024
Začiatok NIHO hodnotenia	01.08.2024 ¹
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	15.04.2025 - 14.05.2025 (14.04.2025 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 14.05.2025)
Vydanie NIHO hodnotenia	07.08.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	343 dní
Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	348 dní

¹ Zákomom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť 20-valentnej pneumokokovej konjugovanej vakcíny v porovnaní s relevantnými komparátormi u pediatrických pacientov v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa 20-valentná pneumokoková konjugovaná vakcína zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady 20-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–10²: • J13 – zápal pľúc, zapríčinený <i>Streptococcus pneumoniae</i>, • H65 – nehnisový zápal stredného ucha, • H66 – hnisový a bližšie neurčený zápal stredného ucha Populácia podľa EMA³ • Aktívna imunizácia na prevenciu invazívneho ochorenia, pneumónie (zápalu pľúc) a akútneho zápalu stredného ucha spôsobených baktériou <i>Streptococcus pneumoniae</i> u dojčiat, detí a dospelých vo veku od 6 týždňov do menej ako 18 rokov. Aktívna imunizácia na prevenciu invazívneho ochorenia a pneumónie spôsobených baktériou <i>Streptococcus pneumoniae</i> u osôb vo veku 18 rokov a starších. Prevenar 20 sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami. Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu: • Vakcína ako hradená liečba sa indikuje v rámci povinného pravidelného očkovania podľa § 6 ods. 1 vyhlášky.
Intervencia (z angl. Intervention)	20-valentná pneumokoková konjugovaná vakcína (PCV20)
Komparátor (z angl. Control)	13-valentná pneumokoková konjugovaná vakcína (PCV13) 15-valentná pneumokoková konjugovaná vakcína (PCV15)
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita • OS (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie) Imunogenita Kvalita života • HRQoL (z angl. Health-related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí: • Závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events)

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia

³ EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

⁴ 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, sebestačnosť, 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.

	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.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Jedná sa o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielného 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).
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- 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 21.03.2025 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 04.04.2025. 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 privysoká. 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 neohrozí 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 € je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc €/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 vyčieraním 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]

Detské pneumokokové ochorenia (z angl. Pneumococcal disease, PD) sú spôsobené grampozitívnymi baktériami *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). V súčasnosti je viac ako 90 identifikovaných sérotypov *S. pneumoniae*. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (z angl. World Health Organization, WHO) sú PD najčastejším dôvodom morbiditu a mortality u detí pod päť rokov. Počas prvých troch mesiacov života sú deti chránené pred infekciou vďaka pasívnym materským protilátkam, ktoré boli prenesené cez materské mlieko a placentu.

Klasifikácia [1, 2]

PD sa podľa manifestácie rozdeľujú na:

- neinvazívne pneumokokové infekcie, kam patria:
 - zápal stredného ucha (*otitis media*),
 - zápal prínosových dutín (sínusitída),
 - zápal dolných dýchacích ciest (brochitída),
- invazívne pneumokokové infekcie (z angl. Invasive Pneumococcal Disease, IPD), kam patria:
 - zápal mozgových blán (meningitída),
 - bakteriémia a sepsa,
 - zápal pľúc (pneumónia),
 - 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]

Baktérie sa bežne nachádzajú v nose a krku ako komenzály u 20 – 40 % zdravých detí a bežne kolonizujú nosohltanové bunky. Pri prenose do prínosných dutín alebo Eustachovej trubice môžu vyvolať zápal 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 %).

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 [2].

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 [1].

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Liečba ochorení

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 [1]. Na Slovensku je výskyt rezistencie pneumokokov relatívne nízky, odhadnutý na asi 3 % na základe výsledkov analýzy kmeňov získaných z invazívnych izolátov [3].

Prevenia ochorení

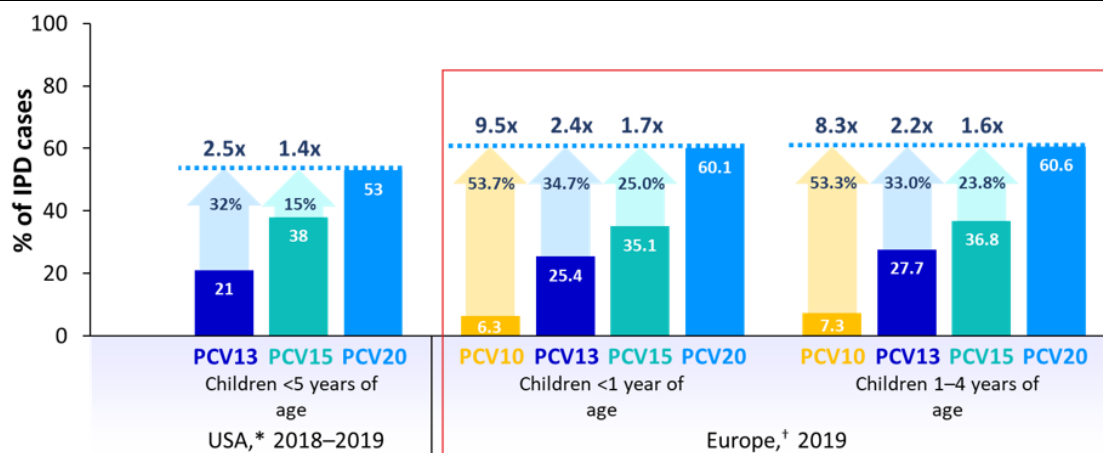
V dôsledku obáv z rezistencie voči liečbe je úloha prevencie očkovaním významná pre zníženie morbidity a mortality u detí [1]. Z proteín-konjugovaných vakcín (z angl. Protein Conjugated Vaccine, PCV) sú dostupné varianty s rôznym počtom sérotypov ako 7-valentná (PCV7), 10-valentná (PCV13), 13-valentná (PCV13), 15-valentná (PCV15) a 20-valentná (PCV20) vakcína [1, 4] (Tabuľka 2). V súčasnosti je dostupná 23-valentná polysacharidová pneumokoková vakcína, ktorá je však menej účinná v pediatrickej populácii v dôsledku nízkej imunogenizácie a na Slovensku je preto odporúčaná a schválená až od dvoch rokov [2, 5]. Sérotypové pokrytie jednotlivými PCV v Európe a Spojených štátoch amerických u detí vo veku < 5 rokov je na obrázku nižšie (Obrázok 1). Očkovanie dojčiat PCV je na Slovensku povinné od roku 2009 a podľa dostupných údajov dosahuje preočkovanosť detí proti pneumokokom 95,9 % [6]. Očkovací kalendár pre povinnú prevenciu proti IPD je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 3).

Tabuľka 2: Zastúpenie jednotlivých sérotypov v dostupných vakcínach

Vakcína	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B
PCV10 (Synflorix)	●		●	●		●	●	●	●	●		●	●							
PCV13 (Prevenar13)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●							
PCV15 (Vaxneuvance)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●					
PCV20 (Prevenar20)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Zdroj: [2]

Obrázok 1: Sérotypové pokrytie PCV pre IPD u detí vo veku < 5 rokov



*6C bol zahrnutý ako sérotyp vakcíny v údajoch zo Spojených štátov.

Nasledovné krajiny hlásia IPD Európskemu centru pre prevenciu a kontrolu chorôb (ECDC): Rakúsko, Cyprus, Česká republika, Dánsko, Estónsko, Fínsko, Francúzsko, Grécko, Maďarsko, Island, Írsko, Taliansko, Lotyšsko, Litva, Luxembursko, Holandsko, Nórsko, Poľsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovensko, Slovinsko, Španielsko, Švédsko a Spojené kráľovstvo.

15B/C bol zahrnutý ako sérotyp vakcíny v údajoch z ECDC.

Súbor údajov poskytnutý ECDC na základe údajov poskytnutých Svetovou zdravotníckou organizáciou a ministerstvami zdravotníctva z postihnutých krajín.

Zdroj: [2]

3.4. Opis intervencie (B0001)

Prevenar 20 (pôvodne Apexxnar) (PCV20) je 20-valentná adsorbovaná pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovacia látka. Jedna dávka očkovacej látky obsahuje nasledovné pneumokokové polysacharidové sérotypy: 1 (2,2 µg), 3 (2,2 µg), 4 (2,2 µg), 5 (2,2 µg), 6A (2,2 µg), 6B (4,4 µg), 7F (2,2 µg), 8 (2,2 µg), 9V (2,2 µg), 10A (2,2 µg), 11A (2,2 µg), 12F (2,2 µg), 14 (2,2 µg), 15B (2,2 µg), 18C (2,2 µg), 19A (2,2 µg), 19F (2,2 µg), 22F (2,2 µg), 23F (2,2 µg) a 33F (2,2 µg).

Podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics, SPC) lieku Prevenar 20 je očkovacia schéma u dojčiat a detí do veku 6 týždňov až 15 mesiacov 4-dávková. Základná schéma u dojčiat pozostáva z troch dávok, každá po 0,5 ml, pričom prvá dávka sa zvyčajne podáva vo veku 2 mesiacov a odstup medzi dávkami je najmenej 4 týždne. Prvá dávka sa môže podať už vo veku 6 týždňov. Štvrtá (posilňovacia) dávka sa odporúča medzi 11. až 15. mesiacom [7].

Pre povinné pravidelné očkovanie osôb, ktoré dosiahli určený vek, hrazené zdravotnými poisťovňami (ZP) v roku 2025, ktoré je súčasťou Národného imunizačného programu, je očkovací kalendár nasledovný:

Tabuľka 3: Očkovací kalendár platný pre rok 2025 vydaný Úradom verejného zdravotníctva Slovenskej republiky (ÚVZ SR)

Vek	Druh očkovania	Typ očkovania
v 3. mesiaci života (od prvého dňa 10. týždňa života)	pneumokokové invazívne ochorenia (konjugovaná vakcína (PCV))	I. dávka (základné očkovanie)
v 5. mesiaci života		II. dávka (základné očkovanie)
v 11. mesiaci života		III. dávka (základné očkovanie)

Zdroj: [8]

Podľa platného očkovacieho kalendára je na povinné očkovanie dojčiat proti pneumokokovým invazívnym ochoreniam určená 15-valentná konjugovaná vakcína, 13-valentná konjugovaná vakcína alebo 10-valentná konjugovaná vakcína, ktoré sú hrazené zo zdravotného poistenia (ZP) [8].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Prevenar 20 bol registrovaný Európskou liekovou agentúrou (z angl. European Medicines Agency, EMA) v 02/2022. Jeho použitie na profylaxiu pneumokokovej pneumónie a súvisiacich invazívnych ochorení u dospelých pacientov od 18 rokov odporučil v 12/2021 Výbor EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) [9]. Použitie na aktívnu imunizáciu pre prevenciu invazívnych ochorení, pneumónie a akútneho zápalu stredného ucha spôsobených *Streptococcus pneumoniae* u dojčiat, detí a dospievajúcich vo veku od 6 týždňov do < 18 rokov odporučil CHMP 01/2024 výhradne v 4-dávkovej (3 + 1) očkovačnej schéme z dôvodu nepreukázania non-inferiority v porovnaní s PCV 13 v očkovačnej schéme 2 + 1 [10].

Indikácia podľa SPC [7]:

Aktívna imunizácia na prevenciu invazívneho ochorenia, pneumónie (zápalu pľúc) a akútneho zápalu stredného ucha spôsobených baktériou *Streptococcus pneumoniae* u dojčiat, detí a dospievajúcich vo veku od 6 týždňov do menej ako 18 rokov.

Aktívna imunizácia na prevenciu invazívneho ochorenia a pneumónie spôsobených baktériou *Streptococcus pneumoniae* u osôb vo veku 18 rokov a starších.

Prevenar 20 sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Prevenar 20 je v súčasnosti kategorizovaný v indikácii:

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 pred splenektómiou s funkčnou alebo anatomickou aspléniou,

c) osôb 59 ročných a starších.

DR má s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) uzatvorenú Zmluvu o podmienkach úhrady (z angl. Managed Entry Agreement, MEA) pre úhradu lieku Apexnar (predchádzajúci názov lieku Prevenar 20), v ktorej je definovaný [REDACTED].

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne (ÚZP) za balenie lieku Prevenar 20 (pôvodne Apexxnar) injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke, intramuskulárne použitie, sus inj 1x0,5 ml (striek.inj.napl.skl.+ 1ihla) pre túto indikáciu vo výške 64,33 €, v súlade s maximálnou ÚZP v čase podania žiadosti. V súčasnosti je maximálna cena vo verejnej lekárni 59,98 €/balenie podľa Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) 08/2025 [5], ďalej uvádzané ako hodnotená úhrada.

Požadované indikačné obmedzenie

„Vakcína ako hradená liečba sa indikuje v rámci povinného pravidelného očkovania podľa § 6 ods. 1 vyhlášky.“

Pre spresnenie uvádzame znenie Vyhlášky 585/2008 Z. z. Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z 10. decembra 2008, ktorou sa ustanovujú podrobnosti o prevencii a kontrole prenosných ochorení v rozsahu relevantnom pre hodnotenie [11]:

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 62 písm. a) zákona č. 355/2007 Z. z. o ochrane, podpore a rozvoji verejného zdravia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení zákona č. 140/2008 Z. z. ustanovuje:

§ 6 Povinné pravidelné očkovanie osôb, ktoré dosiahli určený vek

- (1) Očkovanie detí proti záškrtu, tetanu, čiernemu kašľu, prenosnej detskej obrne, vírusovému zápalu pečene typu B, invazívnym hemofilovým nákazám, pneumokokovým invazívnym ochoreniam sa vykonáva najskôr prvý deň desiateho týždňa života dieťaťa.

DR v predloženom farmako-ekonomickom rozbere (FER) uvádza dve očkovacie schémy, teda 3 dávkovú (2 + 1) a 4-dávkovú (3 + 1), ktoré boli predmetom klinického skúšania. Nakoľko v indikácii, ktorá je predmetom hodnotenia, EMA schválila výhradne podanie v 4-dávkovej schéme (3 + 1), hodnotíme len 4-dávkovú očkovaciu schému. Odôvodnenie EMA je uvedené v časti 3.5 [10].

V prípade rozšírenia indikácie lieku Prevenar 20 je potrebná úprava Očkovacieho kalendára vydávaného ÚVZ SR. [8].

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantné komparátory považujeme pneumokokové vakcíny Prevenar 13 (PCV13) a Vaxneuvance (PCV15) v súlade s DR.

Podľa platného očkovacieho kalendára sú PCV13 a PCV15 určené na povinné očkovanie dojčiat proti IPD.

Podľa dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) v roku 2023 má PCV13 má významné zastúpenie v spotrebe, avšak nie je možné určiť presnú spotrebu v rámci povinného očkovania dojčiat, nakoľko dáta nie sú diferencované na základe veku pacientov. Podľa posledných dát ÚVZ SR bolo PCV13 zaočkovaných 407 306 (88,3 %) dojčiat narodených v roku 2022. Nakoľko PCV15 bola kategorizovaná až v 09/2023, nemá za rok 2023 významnú spotrebu a nie je uvedená ani v správe ÚVZ SR k 08/2024, avšak existuje predpoklad postupného nárastu spotreby [6, 12].

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme pneumokokové vakcíny Prevenar (PCV7), Synflorix (PCV10) a Pneumovax 23.

V súčasnosti PCV7 nie je odporúčaná EMA ani v rámci povinného očkovania proti IPD na Slovensku [8, 13].

DR predpokladá, že vzhľadom na dostupnosť vakcín s vyšším počtom konjugovaných sérotypov bude zastúpenie PCV10 nižšie ako 5 % a táto vakcína bude postupne úplne nahradená. Podľa posledných dát ÚVZ SR bolo PCV10 zaočkovaných 4 110 (7,7 %) dojčiat narodených v roku 2022, preto ju nepovažujeme za relevantný komparátor [2, 6].

Vakcína Pneumovax 23 má podľa SPC indikáciu výhradne na aktívnu imunizáciu proti pneumokokovému ochoreniu u detí vo veku od 2 rokov, dospelajúcich a dospelých, preto ju nepovažujeme za relevantný komparátor.

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 a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti

Pre PCV20 neboli vykonané žiadne klinické štúdie účinnosti. Hodnotenie PCV20 je založené na odvodení účinnosti v prevencii sérotypovo špecifických PD obsiahnutých vo vakcíne preukázaním non-inferiórnej imunitnej odpovede a bezpečnosti voči PCV13 [10].

DR predložil štyri štúdie fázy 3 (B7471012, B7471011 a B7471014) a jednu štúdiu fázy 2 (B7471003), na základe ktorých dokazoval imunogenitu a bezpečnosť PCV20 na pediatrickej populácii v EMA schválenej 4-dávkovej očkovačnej schéme pre PCV20 (Tabuľka 4).

DR nedodal dôkazy porovnávajúce účinnosť, resp. non-inferioritu PCV20 voči PCV15, preto sme ho vo výzve na opravu č. 1 vyzvali pre dodanie týchto dôkazov. DR v odpovedi argumentoval, že neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré by porovnávali PCV20 a PCV15 a že PCV15 preukázalo non-inferioritu voči PCV13 v klinickej štúdii. DR tiež uviedol publikáciu Dunne et al. 2025 [14] s nepriamym porovnaním upraveným párovaním (z angl. Matching-adjusted Indirect Comparison, MAIC).

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Počet pacientov	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT04382326	B7471011	PCV20 (3+1) i. m.	1 001	PCV13 i. m.	987	ukončená
NCT04379713	B7471013	PCV20 (3+1) i. m.	1 006	PCV13 i. m.	505	ukončená
NCT04530838	B7471016	PCV20 (3+1) s. c./i. m.	225/207	PCV13 s. c.	224	ukončená
NCT05512819	B7471024	PCV20 (3+1) i. m.	401*	PCV13 i. m.	-	prebieha

*celkový počet pacientov v štúdiu; s. c. – subkutánne podanie, i. m. – podanie do svalu (intramuskulárne podanie)

Zdroj: [15, 16, 17, 18]

Kľúčová štúdia B7471011 (NCT04382326) je randomizovaná, multicentrická, dvojito zaslepená klinická štúdia fázy 3 pre hodnotenie bezpečnosti a imunogenity PCV20 v 4-dávkovej schéme (i. m.) v porovnaní s PCV13 (i. m.) taktiež v 4-dávkovej schéme u zdravých dojčiat a batoliat [15].

Štúdia B7471013 (NCT04379713) je randomizovaná, multicentrická, dvojito zaslepená klinická štúdia fázy 3 pre hodnotenie bezpečnosti a imunogenity PCV20 v 4-dávkovej schéme (i. m.) v porovnaní s PCV13 (i. m.) u zdravých dojčiat a batoliat. V štúdii bola hodnotená iba bezpečnosť, pričom do štúdie boli zapojené tiež predčasne narodené dojčatá a batoliatá [16].

DR predložil taktiež výsledky [2]:

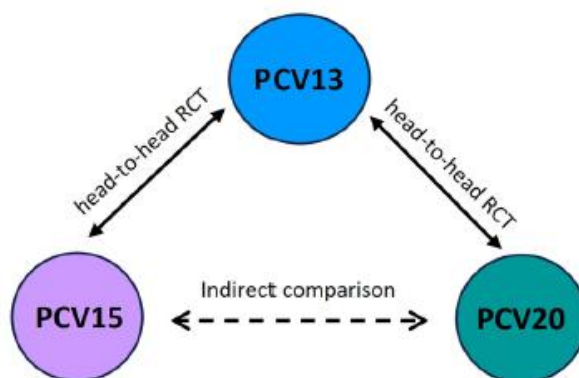
- randomizovanej, dvojito-zaslepanej (pre tretiu stranu nezaslepanej) klinickej štúdie fázy 3 B7471016 (NCT04530838). Štúdia hodnotila bezpečnosť a imunogenitu PCV20 v 4-dávkovej schéme v porovnaní s PCV13 u zdravých dojčiat a batoliat v Japonsku. PCV20 bola v štúdiu podávaná subkutánne (s.c.) alebo i. m. a PCV13 len s. c. [17]. Z dôvodu nerelevantného podávania PCV v štúdiu výsledky nereportujeme.
- kľúčovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej štúdie fázy 3 B7471012 (NCT04546425) s 3-dávkovou očkovacou schémou PCV20,
- jednoramennej, multicentrickej štúdie B7471014 (NCT04379713) s jednou dávkou PCV20 deťom vo veku 15 mesiacov až 17 rokov,
- randomizovanej, čiastočne dvojito-zaslepanej štúdie B7471027 (NCT05408429) u zdravých batoliat vo veku 12 – 23 mesiacov, s 2 predchádzajúcimi dávkami PCV13.

Vzhľadom na navrhované IO a hodnotené dávkovanie, výsledky týchto štúdií nereportujeme.

Štúdia B7471024 (NCT05512819) je randomizovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia fázy 3 pre hodnotenie bezpečnosti a imunogenity PCV20 v 4-dávkovej schéme (i. m.) v porovnaní s PCV13 (i. m.) v Indii a Taiwane [18]. V súčasnosti nie sú dostupné výsledky tejto štúdie.

MAIC Dunne et al. 2025 porovnávala imunogenitu na základe GMR PCV20 voči PCV15. Schéma MAIC je na obrázku nižšie (Obrázok 2) a zahrnuté štúdie sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Obrázok 2: Schéma MAIC



Zdroj: [14]

Tabuľka 5: Štúdie zahrnuté v porovnaní PCV20 voči PCV15 (3 + 1) v MAIC Dunne et al. 2025

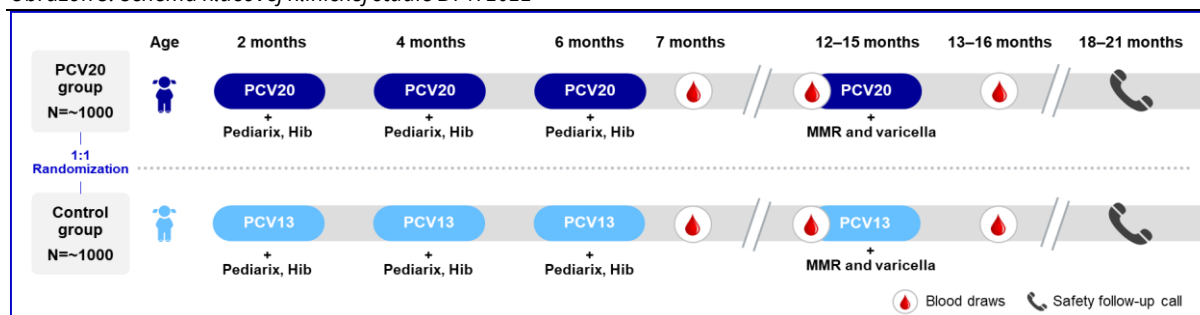
PCV20 vs. PCV15		
Publikácia	Očkovacia schéma	Čas vakcinácie
Senders [19]	3 + 1	2, 4, 6 a 12 – 15 mesiacov
PCV15 vs. PCV13		
Lupinacci [20]	3 + 1	2, 4, 6 a 12 – 15 mesiacov

Zdroj: [14]

Čas analýzy dát

V kľúčovej klinickej štúdiu B7471011 bola bezpečnosť hodnotená v priebehu štúdie a po 6 mesiacoch od poslednej posilňujúcej dávky. Non-inferiórny účinok v imunogenite, na základe v koncentrácii imunoglobulínov G (IgG), bol hodnotený mesiac po 3. dávke a podľa geometrickej priemernej koncentrácie (z angl. Geometric Mean Concentration, GMC) daný do geometrického pomeru (z angl. Geometric Mean Ratio, GMR) koncentrácií IgG (PCV20 voči PCV13) bol hodnotený mesiac po 4. dávke (Obrázok 3) [2].

Obrázok 3: Schéma klúčovej klinickej štúdie B7471011



Zdroj: [2]

Obrázok 4: Schéma klinickej štúdie B7471013



Zdroj: [2]

V MAIC bola porovnaná imunogenita mesiac po 3. a 4. dávke vakcín [14].

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Mortalita bola v oboch štúdiách sledovaná len v rámci bezpečnosti. Ani v jednej z reportovaných štúdií nedošlo k žiadnemu úmrtiu [15, 16]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

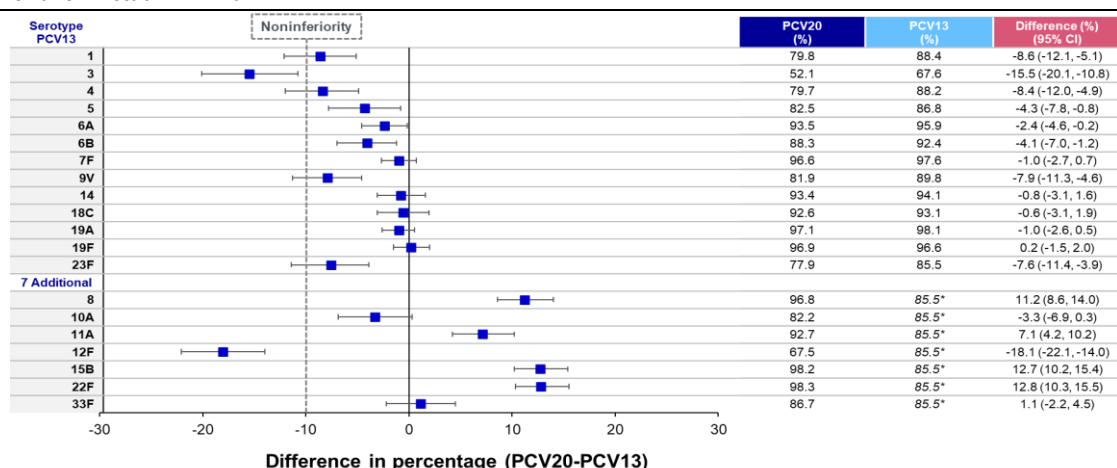
V reportovaných štúdiách nebola hodnotená morbidita pacientov (napr. miera hospitalizácií). Nižšie reportujeme imunogenitu ako surogátny ukazovateľ pre účinnosť.

Imunogenita

Odpovede na 13 zdieľaných sérotypov sa porovnávali priamo; pre 7 ďalších sérotypov sa odpovede v skupine PCV20 porovnávali s najnižšou odpoveďou v skupine PCV13 spomedzi 13 zdieľaných sérotypov, s výnimkou sérotypu 3.

Na základe výsledkov štúdie B7471011 PCV20 preukázal vo všetkých sérotypoch GMC IgG vyššie ako 0,35 µg/ml mesiac po 4. dávke očkovania (očkovacia schéma 3 + 1) (Obrázok 7).

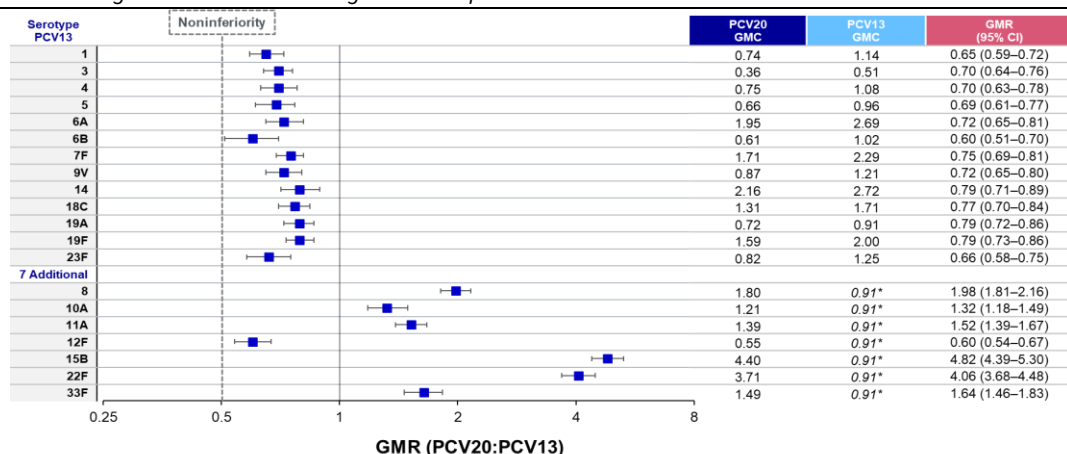
Obrázok 5: Imunogenita na základe rozdielu v podiele účastníkov s preddefinovanými koncentraciami IgG* mesiac po 3. dávke vakcín v štúdiu B7471011



Vysvetlivky: preddefinované koncentrácie IgG boli $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, okrem sérotypu 5 ($\geq 0,23 \mu\text{g/ml}$), 6B ($\geq 10,0 \mu\text{g/ml}$) a 19A ($\geq 0,12 \mu\text{g/ml}$) na základe imunobridging testu podľa odporúčaní WHO

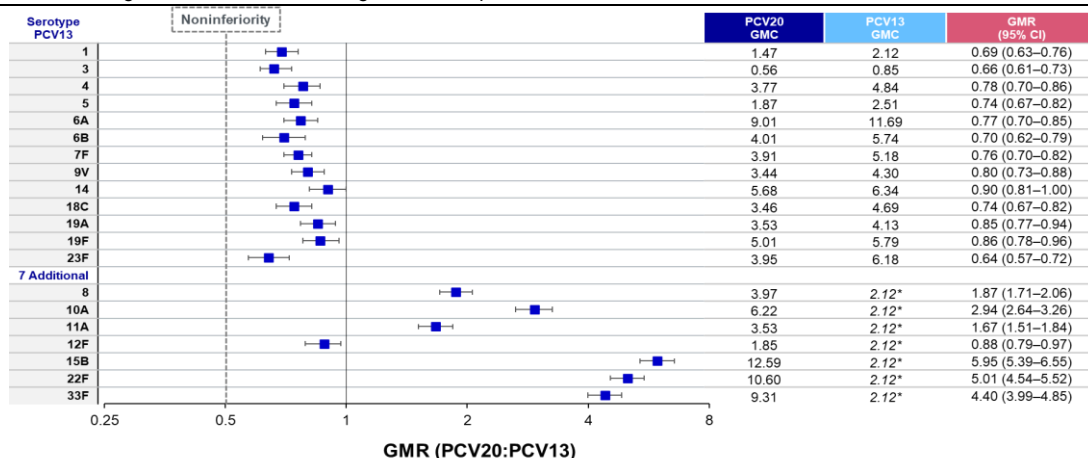
Zdroj: [2]

Obrázok 6: Imunogenita na základe GMR IgG 1 mesiac po 3. dávke vakcín v štúdiu B7471011



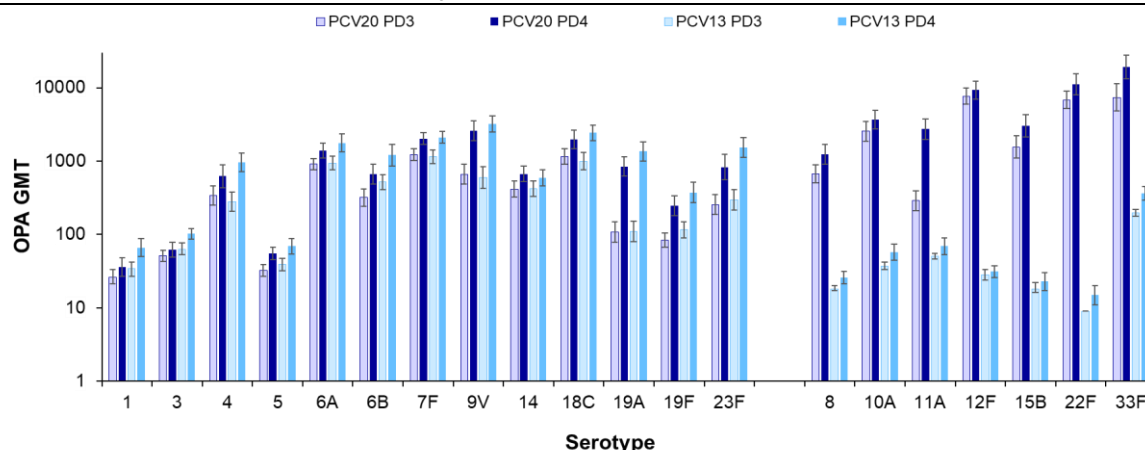
Zdroj: [2]

Obrázok 7: Imunogenita na základe GMR IgG 1 mesiac po 4. dávke vakcín v štúdiu B7471011



Zdroj: [2]

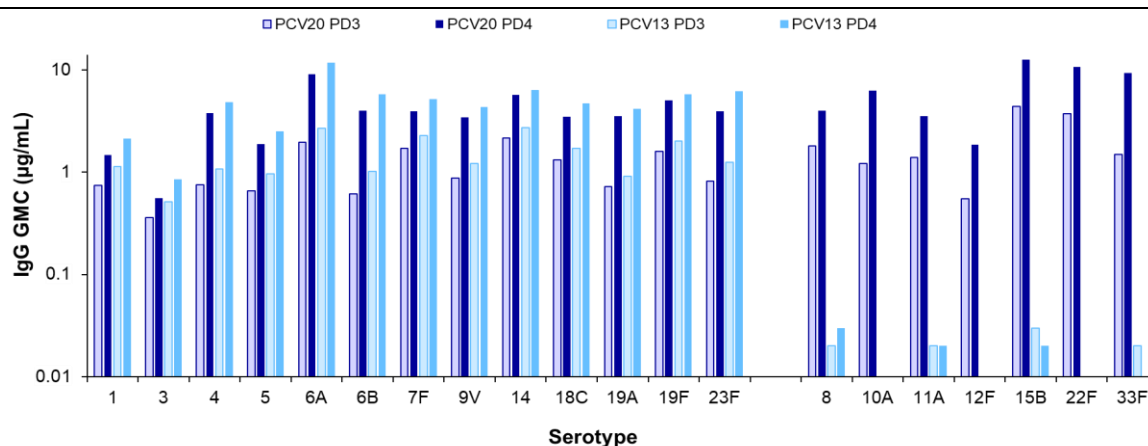
Obrázok 8: Sekundárna pneumokoková imunogenita mesiac po 3. a 4. dávke vakcín v štúdiu B4741011



Vysvetlivky: OPA – opsonofagocytózná aktivita, GMT – geometrický priemer titrov

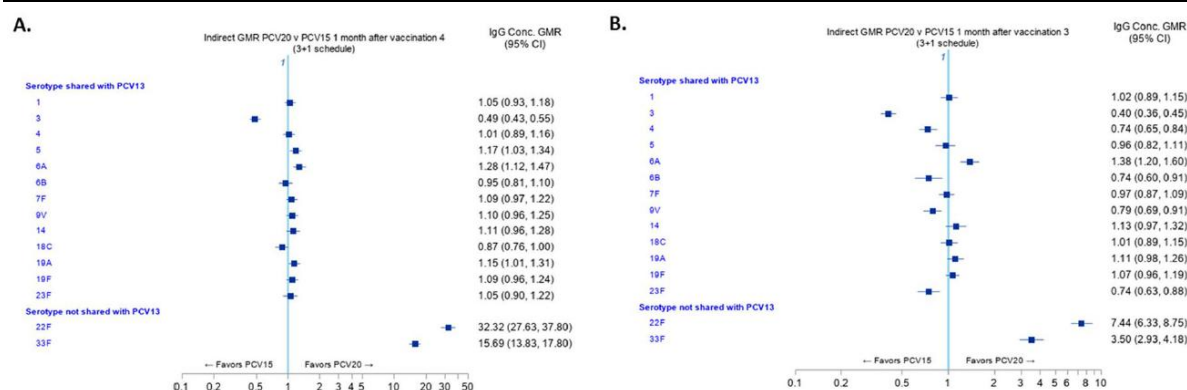
Zdroj: [2]

Obrázok 9: Sekundárna pneumokoková imunogenita - pamäťová odpoveď na základe IgG GMC mesiac po 3. a 4. dávke v štúdiu B4741011



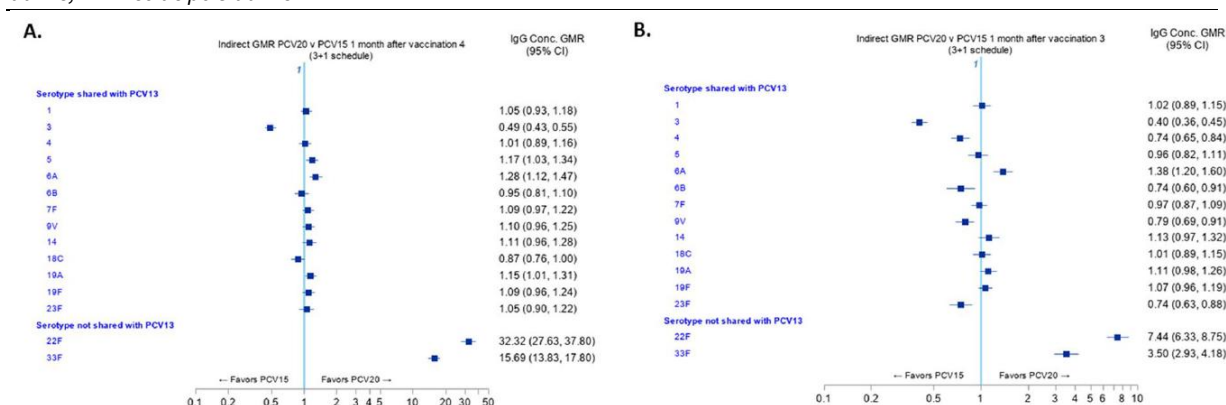
Zdroj: [2]

Obrázok 10: Porovnanie PCV20 vs. PCV15 (3 + 1) na základe koncentrácie GMR sérotypov v MAIC Dunne et al. 2025



Zdroj: [14]

Obrázok 11: Porovnanie PCV20 vs. PCV15 (3 + 1) na základe OPA GMR sérotypov v MIAC Dunne et al. 2025: A – mesiac po 4. dávke, B – mesiac po 3 dávke



Zdroj: [14]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

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

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť PCV20 (3+1) bola hodnotená na základe klinických štúdií B4741011 a B4741013, ktoré je bližšie opísané v podkapitole 4.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby.

V MAIC Dunne et al. 2025 bezpečnosť nebola hodnotená.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Obrázok 12: Celkový výskyt nežiaducich udalostí (z angl. Adverse Events, AEs) v štúdii B4741011

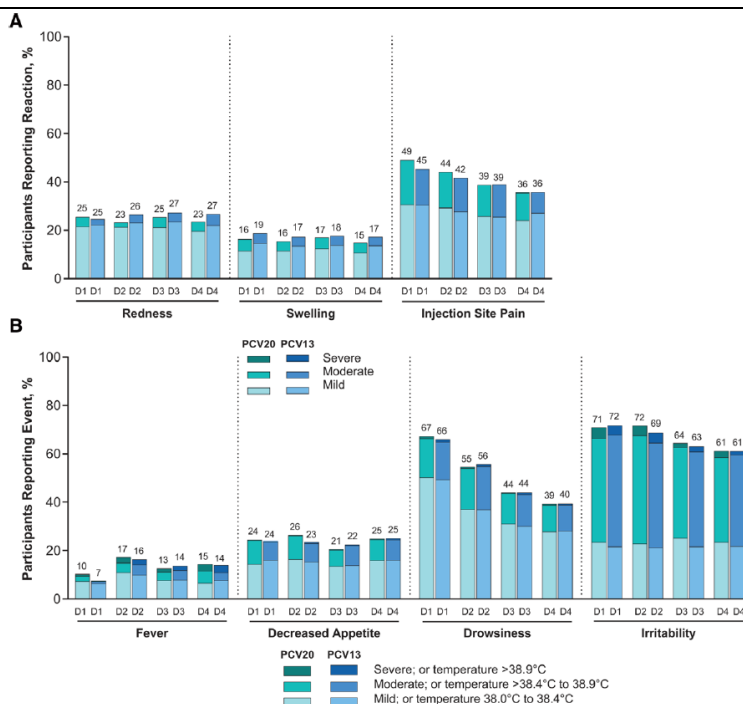
Time Point Type	PCV20	PCV13
From dose 1 to 1 month after dose 3, n (%)	(N = 1001)	(N = 988)
Any AE	366 (36.6)	389 (39.4)
Related	7 (0.7)	7 (0.7)
Severe	8 (0.8)	7 (0.7)
From dose 4 to 1 month after dose 4, n (%)	(N = 853)	(N = 841)
Any AE	129 (15.1)	126 (15.0)
Related	0	1 (0.1)
Severe	5 (0.6)	2 (0.2)
For duration of study, n (%)	(N = 1001)	(N = 987)*
SAE	45 (4.5)	31 (3.1)

*One participant received incorrect vaccine at dose 4 and was therefore excluded in the summary denominator for SAEs across the whole study.

AE indicates adverse event; N, number of participants in the specified group and the denominator for the percentage calculations; N, number of participants reporting ≥ 1 occurrence of the specified event; PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV20, 20-valent pneumococcal conjugate vaccine; SAE, serious adverse event.

Zdroj: [19]

Obrázok 13: AEs v štúdií B7471011

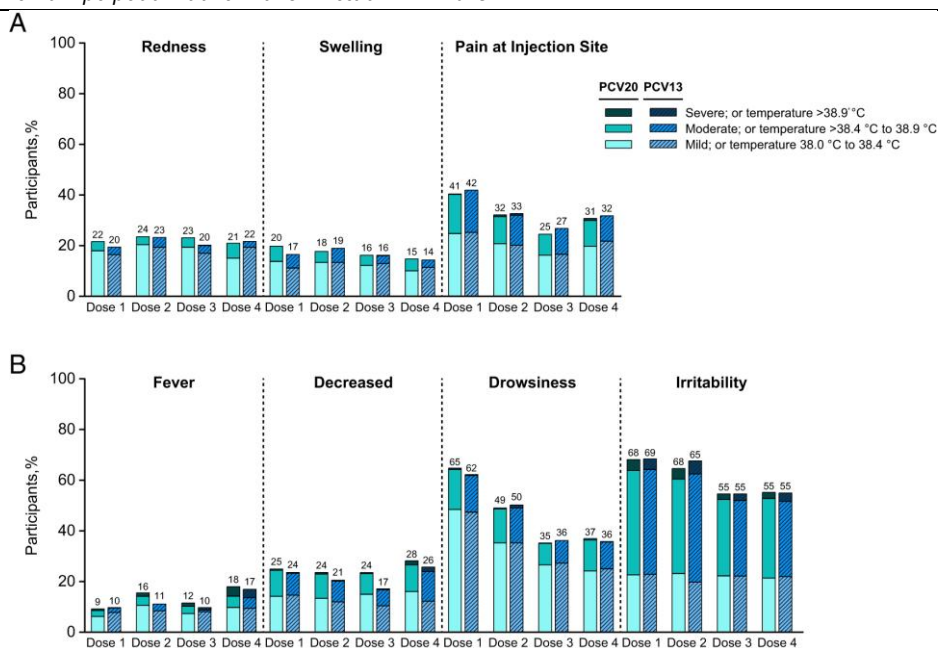


Vysvetlivky: A – lokálne reakcie, B – systémové udalosti; Pre začervenanie a opuch, mierne $\geq 0,0$ –2,0 cm, stredné $\geq 2,0$ –7,0 cm a silné $\geq 7,0$ cm. Pre bolesť v mieste vpichu, mierna: bolí pri jemnom dotyku; stredná: bolí pri jemnom dotyku s plačom; silná: spôsobuje obmedzenie pohybu končatín. Pre zníženú chuť do jedla, mierna: znížený záujem o jedlo; stredná: znížený perorálny príjem; silná: odmietanie jedla. Pre ospalosť, mierna: zvýšené alebo predĺžené spánkové poruchy; stredná: mierne tlmená, narúšajúca dennú aktivitu; silná: znemožňujúca, nezaujím o bežnú dennú aktivitu. Pre podráždenosť, mierna: ľahko utíšiteľná; stredná: vyžadujúca zvýšenú pozornosť; silná: neutíšiteľná, plač sa nedá utíšiť.

PCV20 n = 826 - 993, PCV13 n = 815 - 974

Zdroj: [19]

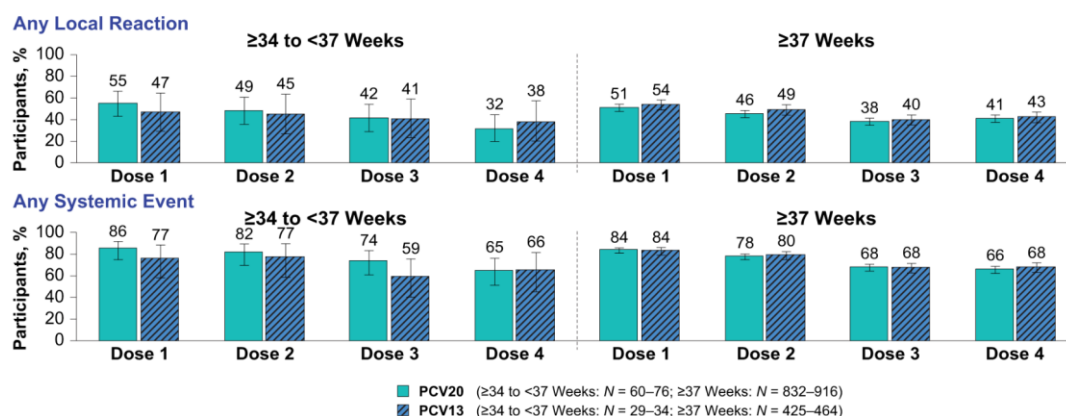
Obrázok 14: AEs 7 dní po podaní dávok vakcín v štúdií B7471013



Vysvetlivky: A – lokálne reakcie, B – systémové udalosti; Dávka 1 (PCV20 n = 992, PCV13 n = 498), dávka 2 (PCV20 n = 952, PCV13 n = 485), dávka 3 (PCV20 n = 940, PCV13 n = 477), dávka 4 (PCV20 n = 892, PCV13 n = 454).

Zdroj: [21]

Obrázok 15: Porovnanie AEs u predčasne narodených dojčiat a batoliat a detí narodených v termíne



Zdroj: [21]

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

Dojčatám a batoliatám sa PCV20 podáva ako 1 balenie (0,5 ml) i. m. v očkovačom režime 3 štandardné dávky a 1 posilňujúca, čo môže spôsobiť viac AEs v porovnaní s PCV13 a PCV15, ktoré sa štandardne podávajú v režime 2 + 1. Preferovanými miestami podaniu sú bočný široký sval stehenný u dojčiat alebo deltový sval ramena u detí a dospelých. PCV20 sa môže podávať súbežne s akýmkoľvek z antigénov z nasledujúcich očkovačích látok, buď vo forme monovalentnej očkovačej látky, alebo vo forme kombinovanej očkovačej látky: očkovačacia látka proti diftérii, tetanu, acelulárna očkovačacia látka proti čiernemu kašľu, očkovačacia látka proti hepatitíde B, *Haemophilus influenzae* typu b, inaktivovanej poliomyelitíde, osýpkam, mumpsu, rubeole a ovčím kiahňam. Predávkovanie vzhľadom na jednodávkové balenie nie je pravdepodobné. Liek Prevenar20 je pod dodatočným monitorovaním EMA [7, 9].

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

Štúdie B7471011 a B7471013 [10]

Štúdia B7471011 nehodnotila účinnosť PCV20 voči PCV13, ale len preukázanie non-inferiority imunogenity PCV20 v porovnaní s PCV13. Tento postup známy ako imunitné premostenie (z angl. Immunobridging) je štandardný pre PCV podľa postupov WHO. Na základe výsledkov štúdie B7471011 je možné predpokladať prínos PCV20 vo vytvorení imunitnej odpovede v dodatočných sérotypoch na základe dosiahnutia GMC IgG vyšších ako 0,35 µg/ml na podľa odporúčaní WHO [22]. Dosiahnutie tejto referenčnej hodnoty pre špecifický sérotyp však nie je možné interpretovať ako ochranu pred IPD v dôsledku tohto sérotypu u jednotlivých pacientov.

Randomizáciu pacientov a zaslepenie štúdie B7471011 považujeme za adekvátne, ukazovatele boli vopred definované (úprava: primárny cieľ porovnať IgG GMC v časovom bode 1 mesiac po tretej dávke sa zmenil na kľúčový sekundárny koncový bod) a výsledky adekvátne reportované. Pôvodný protokol štúdie bol upravený dvakrát, s jasným odôvodnením.

Štúdia B7471013 hodnotila len komparatívnu bezpečnosť PCV20 a PCV13. Randomizáciu pacientov, zaslepenie a reportovanie výsledkov považujeme za adekvátne. Ukazovatele boli vopred definované.

MAIC Dunne et al. 2025

Jedná sa o ukotvené MAIC, ktoré porovnáva PCV20 a PCV15 na základe spoločného komparátora PCV13. Do porovnania boli zahrnuté dve kľúčové štúdie. Na zohľadnenie heterogenity medzi štúdiami autori použili modely náhodných efektov. Na vykonanie nepriameho porovnania bola použitá metóda podľa Bucher et al. 1997 [23]. Autori mali prístup k dátam pre PCV20, dáta pre PCV15 boli získané z Európskeho registra klinických štúdií alebo stránky ClinicalTrials.gov. Autori vykonali dodatočné ručné vyhľadávacie možnosti relevantných štúdií. Vo všetkých originálnych, randomizovaných a kontrolovaných RCTs boli dostupné GMR a intervaly spoľahlivosti (95 % CI) pre sérotypovo-špecifické IgG a OPA GMR, ktoré boli extrahované na analýzu. Ak GMR neboli reportované, tie boli

vypočítané vydelením GMT pre PCV20, PCV15 tými reportovanými pre PCV13. Publikácia v prílohe MAIC reportuje výsledky jednotlivých štúdií.

Externá validita

Štúdie B7471011 a B7471013

V štúdií B7471011 mohli byť pacienti okrem PCV očkovaní aj inými vakcínami štandardne používanými v Spojených štátoch amerických (kombinovaná vakcína proti diftérii, tetanu, zápalu pľúc (pertussis), hepatitíde B a poliomyelitíde, Pediarix; vakcína Hib, Hiberix; vakcína proti osýpkam, príušnici a ružienke (MMR), M-M-R II; a vakcína proti ovčím kiahňam, Varivax), ktoré však nemusia byť štandardne používané na Slovensku.

Do štúdií mohli byť zapojené výhradne zdravé dojčatá, preto prenositeľnosť do reálnej klinickej praxi nemusí zodpovedať výsledkom štúdie.

Podľa EMA bolo 35 % IPD v roku 2019 v Európe spôsobených 7 ďalšími sérotypmi PCV20 u detí do 1 roku a 33 % u detí vo veku 1 až 4 roky, na základe dohľadu nad IPD v 26 európskych krajinách. Najčastejšie sérotypy PCV20 boli 8 a 10A u detí vo veku <1 rok a 10A a 15B/C u detí vo veku 1 až 4 roky v roku 2019 [10]. Preto považujeme PCV20 prenositeľný do reálnej praxe, keďže rozširuje sérotypové pokrytie o kmene zodpovedné za približne tretinu prípadov IPD u detí v Európe, čím adresuje aktuálnu epidemiologickú situáciu a má potenciál znížiť záťaž ochorenia. Obe štúdie považujeme za vhodné pre hodnotenie imunogenity a/alebo bezpečnosti PCV20 voči PCV13. Externú validitu štúdií znižuje použité dávkovanie pre komparátor PCV13, ktoré bolo v štúdiách v schéme 3 + 1, avšak v slovenskej klinickej praxi je zavedené v schéme 2 + 1. Dávkovanie vakcíny PCV13 v schéme 3+1 môže potenciálne viesť k vyššej imunitnej odpovedi. Vakcína PCV20 preukázala non-inferioritu v porovnaní so schémou PCV 3+1, a preto možno predpokladať, že by preukázala non-inferioritu aj v porovnaní s vakcínou PCV13 pri dávkovacej schéme 2+1.

MAIC Dunne et al. 2025

Pacientske populácie v štúdiách zahrnutých v nepriamom porovnaní PCV20 a PCV15 sú podobné a považujeme ich za relevantné vzhľadom na navrhované IO.

V MAIC bola účinnosť PCV20 porovnávaná voči PCV15 v dávkovacej schéme 3 + 1. V klinickej praxi na Slovensku je zavedené dávkovanie PCV15 v režime 2 + 1. Externá validita porovnania je preto zdrojom pozitívnej neistoty.

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)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Akceptujeme predložené základné nastavenie farmako-ekonomického modelu (FEM) DR. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Napriek tomu, že DR v predložennom FER uvádza, že časový horizont modelovania je 10 rokov, FEM pracuje s diskontovanými predpokladanými prínosmi v celoživotnom horizonte až do veku 100 rokov jednotlivých pacientov. Nezistili sme nedostatky v základnom nastavení FEM, ktoré by boli relevantné vzhľadom k charakteru intervencie.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme s neistotou zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Prínos PCV20 v predložennom FEM nie je založený na výsledkoch a ukazovateľoch z kľúčových klinických štúdií B4741011 a B4741013, ale na sérotypovom pokrytí jednotlivých PCV, distribúcii sérotypov, nepriamom účinku vakcín a použitím iných publikácií pre modelovanie účinnosti. DR navyše údaje o účinnosti z publikácií upravoval, napríklad podľa distribúcie sérotypov. Úpravy hodnôt z publikácií neboli vždy jednoznačne vo FER vysvetlené a vo FEM boli aplikované len ako číselné hodnoty. Overovanie použitých predpokladov účinnosti by si vyžadovalo časovo náročnú kontrolu, preto sme DR kontaktovali za účelom dodatočného vysvetlenia niektorých výpočtov.
 - DR v odpovedi uviedol podrobný výpočet priameho účinku vakcíny (z angl. Vaccine Effect, VE), pri ktorom upravoval účinnosť zistenú pre PCV7 o sérotypové pokrytie PCV7 v Spojených štátoch amerických v čase analýzy účinnosti (80,6 %) a zastúpením sérotypov jednotlivých analyzovaných vakcín na Slovensku.
 - DR uviedol, že výpočet nepriameho účinku vakcín je zložitý a vykonáva sa na pozadí modelu s využitím makra, preto ho neuvádza. Tento postup predstavuje významnú neistotu. Viac v časti 5.1.4.

5.1.3 Populácia

Akceptujeme použitú modelovanú populáciu použitú DR vo FEM, ktorá zodpovedá celkovej populácii Slovenskej republiky podľa dát NCZI za rok 2023. Nepredpokladáme významný vplyv prípadnej aktualizácie dát za rok 2024.

5.1.4 Klinická účinnosť

Neakceptujeme použitie účinnosti PCV20 (3 + 1) 89,7 % voči IPD zo štúdie Savuelscu et al., 2022 [24]. DR v predložennom FEM používa VE PCV13 voči IPD 78,2 % z rovnakej štúdie, avšak pre režim 2 + 1. Na základe výsledkov reportovanej štúdie B7471011 vykazovali pacienti v ramene PCV20 (3 + 1) konzistentne nižšie GMC IgG ako PCV13 (3

+ 1) v zdieľaných sérotypoch a zároveň DR nepredložil dôkaz, ktorý by dokazoval vyššiu účinnosť PCV20 (3 + 1) vs. PCV15 (2 + 1) a PCV13 (2 + 1). Preto považujeme použitie vyššieho VE za významne nadhodnotený a preferujeme použitie rovnakej VE voči IPD pre PCV20 3 + 1 ako pri očkovacej schéme 2 + 1, teda 78,2 %. Táto zmena viedla k zanedbateľne malému zvýšeniu ICUR voči obom komparátorom.

Neakceptujeme použitie podielu sérotypov podľa Výročnej správy (VS) ÚVZ SR za rok 2023. **Upravili** sme podiel sérotypov podľa priemeru za roky 2022 – 2024 podľa VS ÚVZ SR za daný rok [25, 26, 27]. Z tejto zmeny vyplýva aj sérotypové pokrytie jednotlivých vakcín. Podrobnosti sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 6). Máme za to, že tento prístup lepšie zachytáva distribúciu sérotypov za posledné roky, ktorá sa mohla meniť aj kategorizáciou PCV15 v roku 2023. Zároveň priemer za posledné tri roky bol zvolený pre minimalizáciu možného ovplyvnenia pandémiou COVID-19, kedy v dôsledku preventívnych opatrení mohlo byť ovplyvnené rozšírenie pneumokokových ochorení. Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR voči PCV13 o 132 €/QALY a zníženiu ICUR o 300 €/QALY voči PCV15.

Tabuľka 6: Priemerná distribúcia sérotypov a sérotypové pokrytie jednotlivých PCV v rokoch 2022 - 2024

Tabuľka 6.1: Príjemná distribúcia sérotypov a sérotypové pokrytie jednotlivými PCV7 rokmi 2022 – 2024																
SP*	Distribúcia dodatočných sérotypov nad rámec PCV7														SP*	
	PCV-10			PCV-13			PCV-15		PCV-20							
PCV7	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	PCV13	PCV15	PCV20
10.4 %	0.5 %	0.0 %	0.0 %	22.5 %	0.5 %	16.8 %	4.8 %	0.5 %	7.8 %	1.2 %	4.5 %	0.8 %	3.4 %	50.6 %	55.9 %	73.6 %

*sérotypové pokrytie

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe 25, 26, 27]

Neakceptujeme hodnoty VE pre hospitalizovanú pneumóniu, nehospitalizovanú pneumóniu a zápal stredného ucha. Hodnoty VE pre tieto stavy sme upravili podľa sérotypového pokrytia uvedeného v Tabuľka 6.

Akceptujeme s neistotou použitie sérotypovej distribúcie 80,6 % v čase hodnotenia účinnosti PCV7 pri výpočte VE pre tieto stavy v predloženej FEM. Nie je jednoznačné, či použitie sérotypovej distribúcie v čase hodnotenia VE PCV7 je nevyhnutná vo výpočte, avšak akceptujeme tento postup s neistotou. Výpočet VE podľa sérotypového pokrytia bol napr. pre hospitalizovanú pneumóniu pre PCV13: VE pre hospitalizovanú pneumóniu zo všetkých príčin*(sérotypové pokrytie PCV13 podľa NIHO/sérotypovej distribúcie v čase hodnotenia účinnosti PCV7 = 25,5 %*(50,6 %/80,6 %) = 16,02 %. Táto zmena mala minimálny dopad na ICUR voči obom komparátorom.

Neakceptujeme použitú mieru zaočkovanosti na úrovni 96,1 %. Mieru zaočkovanosti sme upravili na 95,9 % podľa aktuálnejších údajov ÚVZ SR k 31.8.2024, ktorá zodpovedá miere zaočkovanosti pneumokokovými vakcínami detí narodených v roku 2022 [6]. Táto zmena mala zanedbateľne malý dopad na ICUR voči obom komparátorom.

Neakceptujeme incidenciu IPD na základe dát z roku 2023. Incidenciu IPD sme upravili podľa priemernej incidence v jednotlivých vekových kohortách v rokoch 2022 – 2024 podľa VS ÚVZ za dané roky [25, 26, 27]. Upravená incidencia na 100-tisíc obyvateľov je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). Táto zmena viedla k minimálnemu zvýšeniu ICUR voči obom komparátorom.

Tabuľka 7: Priemerná incidencia IPD na 100-tisíc obyvateľov v rokoch 2022 - 2024 v jednotlivých vekových kategóriách

<12 mes.	12 – 23 mes.	24 – 35 mes.	36 – 47 mes.	48 – 59 mes.	5 – 17 r.	18 – 34 r.	35 – 49 r.	50 – 64 r.	>65 r.
4,86	1,68	1,68	1,68	1,68	0,53	0,98	1,13	2,18	3,73

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe 25, 26, 27]

Akceptujeme s neistotou nepriamu účinnosť vakcín, teda predpokladanú kolektívnu imunitu populácie v dôsledku vakcinácie dojčiat použítú DR. Podrobná argumentácia je v bodoch nižšie:

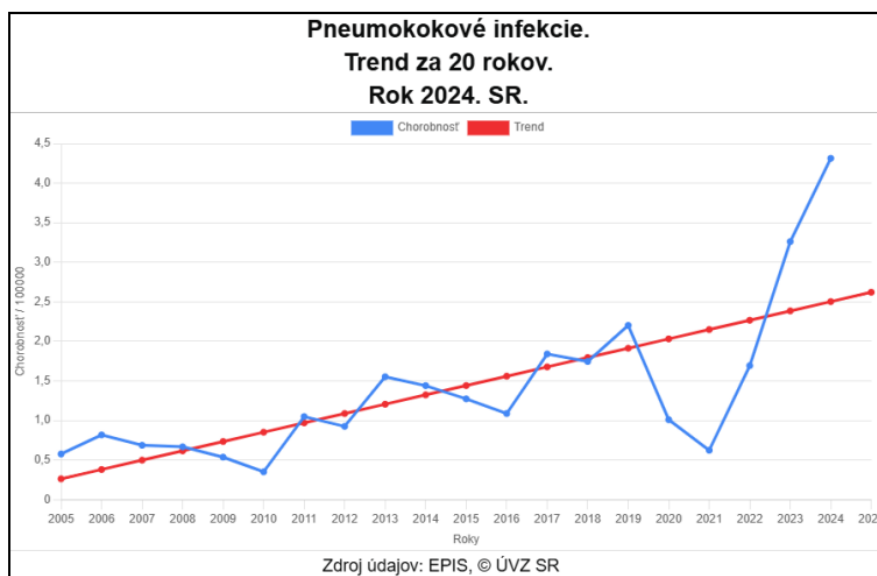
- Na základe publikácií je možné predpokladať nepriamy účinok PCV vakcinácie dojčiat a batoliat na výskyt IPD u nezaočkovaných detí, dospelých a starších ľudí. V Spojených štátoch amerických došlo k poklesu IPD spôsobených PCV13 pokrytými sérotypmi o 57 % u dospelých ľudí vo veku 19 – 64 rokov [28].
- Rozsah nepriameho účinku v modelovaného DR v predloženej FEM je možné považovať za významne nadhodnotený.
 - V predloženej FEM DR nezohľadňuje skutočnosť, že určitý podiel ľudí je v neskoršom veku povinne, prípadne dobrovoľne očkovaných pneumokokovými vakcínami. Táto kohorta by mala benefitovať z priameho účinku vakcinácie.
 - Na základe dát ÚVZ SR je trend pneumokokových infekcií narastajúci, pričom za posledné 4 roky došlo k výraznému nárastu výskytu pneumokokových ochorení (Obrázok 16). Očkovanie voči IPD

je na Slovensku povinné od roku 2009, čo sa podľa údajov ÚVZ SR neprejavilo na zníženej chorobnosti na pneumokokové infekcie. Reportovaný rastúci trend však môže byť spôsobený zvýšeným povedomím verejnosti a lepšom reportovaní reálneho výskytu ochorení. Z týchto dát preto pravdepodobne nie je možné vyvodenie záveru o miere nepriameho účinku povinného očkovania voči IPD.

- Na základe DR použitých dát je vo viacerých prípadoch nepriamy účinok významne vyšší ako VE, čo by znamenalo, že nezaočkované osoby sú viac chránené pred pneumóniou (s potrebnou hospitalizáciou) ako samotné zaočkované deti. Takýmto príkladom je napríklad účinok voči nehospitalizovanej pneumónii, kde je najvyššia VE poskytnutá PCV 5,71 % (PCV20), avšak nepriamy účinok je až 23 %, čo je klinicky neplauzibilné. DR sme v rámci žiadosti o súčinnosť prostredníctvom e-mailovej konverzácie požiadali o vysvetlenie vyššie uvedených diskrepancií a doloženie výpočtov, na základe ktorých DR dospel k uvedeným predpokladom nepriameho účinku. V odpovedi uviedol DR publikácie, z ktorých čerpal pri jednotlivých predpokladoch, avšak pre zložitosť výpočtov neuviedol samotný výpočet, ktorým dospel k jednotlivým podielom. Z dôvodu komplexnosti modelu a časovej náročnosti nie je možné vykonať podrobnú kontrolu FEM a spraviť analýzu publikácií pre overenie relevantnosti DR použitých dát a prípadnú úpravu.
- Nepriamy účinok predstavuje najvýznamnejší zdroj inkrementálneho prínosu (približne 15 %) voči komparátorom v predloženej analýze nákladovej efektívnosti.
- S ohľadom na vyššie uvedené argumenty akceptujeme DR modelovaný nepriamy účinok s extrémnou mierou neistoty. Preto v rámci výsledkov analýzy v časti 5.2.2 uvádzame informatívne aj scenár, pri ktorom sú výsledky reportované v prípade vypnutia nepriameho účinku PCV. Vypnutie nepriameho účinku vakcín by zvýšilo ICUR voči PCV13 o 115,9-tisíc €/QALY a voči PCV15 o 113,5-tisíc €/QALY.

Neakceptujeme modelovanie nepriameho účinku PCV15. Vo FEM sme **upravili** mieru nepriameho efektu pre PCV15, nakoľko bola zaradená do ZKL v 10/2023, preto predpokladáme rýchlejší nábeh ako v prípade PCV20. Upravili sme tiež podiel pacientov do 5 rokov s nepriamym účinkom vakcinácie na rýchlejší nábeh a rovnaký podiel ako v prípade PCV20. Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR voči PCV15 o 202 €/QALY.

Obrázok 16: Trend výskytu pneumokokových infekcií v SR



Obr. 4: Trend výskytu pneumokokových ochorení za posledných 20 rokov. Zdroj údajov: EPIS, © ÚVZ SR, 21.02.2025

Zdroj: [25]

Celkové prežívanie (z angl. Overall Survival, OS)

Neakceptujeme DR aplikovanú úmrtnosť všeobecnej populácie, v rámci ktorej boli vytvorené kohorty pacientov, pre ktorých sa aplikovala všeobecná úmrtnosť v najnižšom veku v danej kohorte. Úmrtnosť vo všeobecnej populácii sme upravili tak, aby korešpondovala s vekom pacienta v modeli. Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR voči PCV15 o 395 €/QALY.

Vyprchanie prínosu (z angl. Waning Effect)

Akceptujeme nastavenie DR o postupnom vyprchaní priameho VE od 5 rokov od vakcinácie až na nulový prínos po 10 rokoch.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Akceptujeme základné hodnoty utilít pre všeobecnú modelovanú populáciu a dekrementy utilít spôsobené ochoreniami, ktoré sú preventabilnými očkovaním PCV, ktoré použil DR v predloženom FEM.

Neakceptujeme nezpracovanie poklesu utilít so zvyšujúcim sa vekom. Vo FEM sme upravili utility podľa Ara a Brazier [29] tak, aby došlo k ich znižovaniu s rastúcim vekom. Táto zmena viedla k zanedbateľnému zníženiu ICUR.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme s neistotou, 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

Neakceptujeme úhrady za PCV podľa ZKL 08/2024. Upravili sme úhradu za intervenciu PCV20 na 59,98 €/balenie a komparátory PCV13 na 48,56 € za vakcínu (v ZKL je balenie s 10 vakcínami za 485,60 €) a PCV15 na 51,94 €/balenie. Táto zmena viedla k zníženiu ICUR o 262 €/QALY voči PCV13 a zvýšeniu ICUR o 417 €/QALY voči PCV15.

Neakceptujeme modelovanú úhradu PCV15. Úhradu PCV15 sme **upravili** na ■■■ €/balenie podľa aktuálne platnej MEA zmluvy medzi DR a MZ SR. Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR o ■■■ €/QALY.

Zahrnutie odpadu (z angl. Wastage)

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

Ostatné náklady

Akceptujeme s neistotou 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

Výsledky FEM sú v scenári DR reportované na celkovú modelovanú populáciu, teda celkovú populáciu SR. Vo FEM dochádza k zmenám celkovej populácie v čase, preto pre zjednodušenie prepočet na pacienta uvádzame podľa počiatkovej modelovanej populácie (n = 5 426 740).

Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR

	PCV20 (3 + 1)		PCV13 (2 + 1)		PCV15 (2 + 1)	
	Celá populácia	Na osobu	Celá populácia	Na osobu	Celá populácia	Na osobu
Výsledky						
Roky života	123 060 958	22,677	123 050 389	22,675	123 053 903	22,675
QALY						
Priamy účinok						
Nepriamy účinok						
Spolu	96 430 859	17,770	96 416 365	17,767	96 421 180	17,768
Náklady						
Na PCV + podanie	98 782 751 €	18,20 €	59 451 983 €	10,96 €	70 955 422 €	13,08 €
Ochorenia	326 744 171 €	60,21 €	346 522 127 €	63,85 €	340 046 667 €	62,66 €
Celkové	425 526 923 €	78,41 €	405 974 110 €	74,81 €	411 002 089 €	75,74 €
PCV20 vs.						
Inkrementálne QALY			14 494	0,003	9 679	0,002
Inkrementálne náklady			19 552 813 €	3,60 €	14 524 833 €	2,68 €
ICUR €/QALY			1 349		1 501	
Prahová hodnota (€/QALY)			45 301,20		45 301,20	

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

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje PCV20 voči PCV13 ICUR vo výške 1,24-tisíc €/QALY a voči PCV15 ICUR vo výške -tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 45,3-tisíc €/QALY. Liek Prevenar 20 dosahuje klinický prínos voči PCV13 - QALY (- QALY/osobu) pri inkrementálnych nákladoch vo výške - € a voči PCV15 - QALY (- QALY/osobu) pri inkrementálnych nákladoch vo výške - €.

Liek Prevenar 20 je pri hodnotenej výške úhrady 59,98 €/balenie nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z.

Tabuľka 8: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

	PCV20 (3 + 1)		PCV13 (2 + 1)		PCV15 (2 + 1)	
	Celá populácia	Na osobu	Celá populácia	Na osobu	Celá populácia	Na osobu
Výsledky						
Roky života						
QALY						
Priamy účinok						
Nepriamy účinok						
Spolu						
Náklady						
Na PCV + podanie						
Ochorenia						
Celkové						
PCV20 vs.						
Inkrementálne QALY						
Inkrementálne náklady						
ICUR €/QALY			1 240			
Prahová hodnota (€/QALY)			45 301,20		45 301,20	

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

Exploratívny scenár – nákladová efektívnosť bez nepriameho účinku PCV

V dôsledku extrémnej neistoty vyplývajúcej z nepriameho účinku, ktorá bola podrobne diskutovaná v časti 5.1.4, uvádzame exploratívny scenár bez aplikovania nepriameho účinku PCV.

Podľa NIHO nastavenia v exploratívnej analýze dosahuje PCV20 voči PCV13 ICUR vo výške 89,3-tisíc €/QALY a voči PCV15 ICUR vo výške -tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 45,3-tisíc €/QALY. Liek Prevenar 20 dosahuje klinický prínos voči PCV13 - QALY (- QALY/osobu) pri inkrementálnych nákladoch vo výške - € a voči PCV15 - QALY (- QALY/osobu) pri inkrementálnych nákladoch vo výške - €.

Liek Prevenar 20 nie je v exploratívnom scenári pri hodnotenej úhrade 59,98 € za balenie nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Aby bol liek Prevenar 20 v exploratívnej analýze nákladovo-efektívny voči PCV15 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 hodnotenej úhrade vo výške 59,89 €.

Tabuľka 9: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO - exploratívna analýza bez nepriameho účinku vakcinácie

	PCV20 (3 + 1)		PCV13 (2 + 1)		PCV15 (2 + 1)	
	Celá populácia	Na osobu	Celá populácia	Na osobu	Celá populácia	Na osobu
Výsledky						
Roky života	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
QALY						
Priamy účinok	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Nepriamy účinok	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Spolu	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Náklady						
Na PCV + podanie	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Ochorenia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Celkové	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
PCV20 vs.						
Inkrementálne QALY			■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Inkrementálne náklady			■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
ICUR €/QALY			89 315		■■■■■	
Prahová hodnota (€/QALY)			45 301,20		45 301,20	

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 10: 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 požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu

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 žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Mieru prínosu získaného nepriamym účinkom vakcinácie považujeme za významne nadhodnotenú a ťažko overiteľnú. Podrobnú diskusiu uvádzame v časti 5.1.4.
- Nie sú dostupné klinické štúdie o účinnosti PCV20, dostupné štúdie analyzujú non-inferioritu PCV20 voči PCV13 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. Neistotu predstavujú použité zdroje účinnosti. DR vo výpočte VE upravoval účinnosť zistenú pre PCV7 o sérotypové pokrytie PCV7 v Spojených štátoch amerických v čase analýzy účinnosti (80,6 %) a zastúpením sérotypov jednotlivých analyzovaných vakcín na Slovensku. Nie je jednoznačné, nakoľko tieto hodnoty korešpondujú s VE v reálnej praxi na Slovensku.
- Neistotu predstavuje nastavenie predloženého FEM, ktorý neobsahuje AEs v dôsledku očkovania.
- Neistotu predstavuje použitie starších dát pre ostatné náklady použité vo FEM.

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

Akceptujeme predložený model dopadu na rozpočet, výpočet cieľovej populácie a podiel komparátorov v nahrádzanej liečbe.

Neakceptujeme 100 % penetráciu PCV20 od zaradenia do ZKL. Predpokladáme, že určitý podiel rodičov, prípadne lekárov bude naďalej predpisovať PCV13 alebo PCV15, nakoľko PCV20 by si vyžadovala o jednu návštevu lekára viac v porovnaní s komparátormi. Penetráciu PCV20 sme upravili na 70 % v roku 2025, na 80 % od roku 2026 a 90 % od roku 2027.

Neakceptujeme 1.7.2025 ako dátum predpokladaného zaradenia PCV20 do ZKL. Dátum predpokladaného zaradenia PCV20 do ZKL sme **upravili** na 01.11.2025.

Neakceptujeme mieru zaočkovanosti 96,1 %. Mieru zaočkovanosti sme **upravili** na 95,9 % v súlade s nastaveniami vo FEM.

Neakceptujeme úhrady za jednotlivé PCV podľa ZKL 07/2024. Úhradu za jednotlivé PCV sme **upravili** podľa ZKL 08/2025 v súlade s nastaveniami FEM [5].

Neakceptujeme modelovanú úhradu PCV15. Úhradu za PCV15 sme **upravili** podľa MEA v súlade s nastaveniami FEM.

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Tabuľka 11: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – rozpočítané na roky, pri predpokladanom zaradení do ZKL 11/2025

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet detí s prvou vakcínou v danom roku					
Počet podaných PCV20					
Náklady na PCV20 pri hodnotenej úhrade za balenie - hrubý dopad					
Náklady na nahrádzanú liečbu - PCV13					
Náklady na nahrádzanú liečbu - PCV15					
Náklady na nahrádzanú liečbu - mix PCV13 a PCV15					
Čistý dopad PCV20 pri hodnotenej úhrade					

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

Tabuľka 12: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet detí s prvou vakcínou v danom období			
Počet podaných PCV20			
Náklady na PCV20 pri hodnotenej úhrade za balenie - hrubý dopad			
Náklady na nahrádzanú liečbu - PCV13			
Náklady na nahrádzanú liečbu - PCV15			
Náklady na nahrádzanú liečbu - mix PCV13 a PCV15			
Čistý dopad PCV20 pri hodnotenej úhrade			

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)

Na základe hodnotenia PCV20 preukázala non-inferioritu v GMC IgG v zdieľaných sérotypoch v porovnaní s PCV13 po štvrtej dávke vakcíny. V nepriamom porovnaní voči PCV15 prostredníctvom MAIC preukázala PCV20 podobné GMR IgG v 12 zdieľaných sérotypoch, preukázala štatisticky signifikantne nižšie pri sérotype 3 a preukázala štatisticky vyššie GMR pri 2 zdieľaných sérotypoch. Na základe hodnotenia predpokladáme prínos PCV20, ktorý je založený na dodatočných 5, resp. 7 sérotypoch v porovnaní s komparátormi. Nepriamy účinok PCV20 a jeho rozsah nebol jednoznačne preukázaný. Modelovaný prínos PCV20 závisí od výskytu dodatočných sérotypov v populácii. Z pohľadu bezpečnosti môže byť výskyt AEs zvýšený v porovnaní s komparátormi vzhľadom na vyšší počet dávok. Neboli zistené významné straty na zdraví v porovnaní s komparátormi.

Profesionálne hodnoty (F0007)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho rozšírenia indikácie PCV20 na vzťah lekára a pacienta.

Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie vakcíny Prevenar 20 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)

Vakcína Prevenar 20 je podávaná dojčatám a batolátam i. m. v očkovačom režime 3 štandardné dávky a 1 posilňujúca, preto si vyžaduje dodatočnú návštevu pediatra v porovnaní s PCV13 a PCV15, ktoré sa štandardne podávajú v režime 2 + 1.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

O indikácii PCV20 by mal rozhodovať pediater.

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 prípade rozšírenia kategorizácie lieku Prevenar 20 je potrebná dodatočná návšteva lekára oproti súčasne platnému očkovačiemu kalendáru.

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho rozšírenia indikácie PCV20 na komunikáciu lekára s pacientom. Vzhľadom na dostupnosť viacerých možných vakcín s rôznym sérotypovým pokrytím môže vzniknúť potreba komunikácie rodiča s pediatrom o výbere vakcíny.

Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Vakcína Prevenar 20 je podľa SPC určená pre pacientov starších ako 10 týždňov. PCV20 mala v klinickej štúdiu podobnú bezpečnosť aj u predčasne narodených dojčiat.

7.4. Právne aspekty

DR v predloženej žiadosti uvádza dva scenáre analýzy klinickej účinnosti a nákladovej efektívnosti, a to pre Prevenar 20 v očkovačej schéme 2 + 1 a 3 + 1. Podľa SPC vakcíny Prevenar 20 a odporúčania EMA je možné indikovať PCV20 výhradne v očkovačej schéme 3 + 1, preto by použitie v schéme 2 + 1 bolo „off-label“. V zmysle Metodickéj príručky ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku („Metodická príručka“): „*Dĺžka a frekvencia užívania liečby má reflektovať požadované podmienky úhrady a dávkovanie v klinických štúdiách. Prípadne odlišnosti majú byť odôvodnené a v súlade s SPC. Nedodržanie súladu so štúdiou ohrozuje externú validitu, keďže vedie k riziku, že pri inom užívaní nebudú v klinickej*

praxi dosiahnuté prínosy, ktoré sú modelované.“ [30] a zároveň podľa 362/2011 Z. z., § 119, odseku 15: „Predpisujúci lekár je povinný a) pri predpisovaní humánneho lieku spôsobom uvedeným v odseku 5 postupovať účelne a hospodárne podľa súčasných poznatkov farmakoterapie v súlade so súhrnom charakteristických vlastností humánneho lieku schválenom pri jeho registrácii alebo v súlade s postupom podľa § 46 ods. 3 až 6 predpisovať zdravotnícku pomôcku len na účel určenia uvedený v ES vyhlásení o zhode zdravotníckej pomôcky alebo EÚ vyhlásení o zhode zdravotníckej pomôcky a dietetickú potravinu na účel určenia uvedený v návode na používanie schválenom pri uvádzaní dietetickej potraviny na trh“.

Autori

Mgr. Kristína Janáková, PhD.

Ing. Milan Piroš, PhD.

Mgr. Marek Juračka

Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Rola autorov: KJ je prvou autorkou hodnotenia; MP je druhým autorom hodnotenia; MJ supervízoval klinické aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); LŠ supervízoval farmako-ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

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

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.

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.eunethta.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] Thadchanamoorthy V, Dayasiri K. Review on Pneumococcal Infection in Children. *Cureus*. 2021 May 9;13(5):e14913. doi: 10.7759/cureus.14913. PMID: 34123613; PMCID: PMC8189266.
- [2] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Prevenar; Verejná verzia dostupná 08/2025 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34739>; Plná verzia dodaná cez neverejnú časť kategorizačného portálu MZ SR
- [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 08/2025 z https://www.health.gov.sk/Zdroje/Sources/dokumenty/vestniky_mz_sr/2024/vestnik-2024-04-01-osobitne-vydanie.pdf
- [4] CDC; Pneumococcal Disease; Dostupné 08/2025 z <https://www.cdc.gov/pneumococcal/index.html>
- [5] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.8.2025 – 31.8.2025; Dostupné 08/2025 z <https://www.mzsr.sk/Clanok?lieky202508>
- [6] ÚVZ SR; Základné očkovanie proti záškrtu, tetanu, čiernemu kašľu, vírusovej hepatitíde b, hemofilovým invazívnym nákazám, detskej obrne a pneumokokovým invazívnym ochoreniam k 31. 8. 2024 v SR; Dostupné 08/2025 z https://www.uvzsr.sk/documents/d/uvz/ko-2024-sr_tabulky-pdf
- [7] EMA; SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Prevenar 20; Dostupné 08/2025 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/prevenar-20-epar-product-information_sk.pdf
- [8] ÚVZSR; Očkovací kalendár pre pravidelné povinné očkovanie detí a dospelých na rok 2025; Dostupné 08/2025 z <https://www.uvzsr.sk/web/uvz/ockovaci-kalendar-pre-pravidelne-povinne-ockovanie-deti-a-dospelych-na-rok-2025>
- [9] EMA; Authorisation details; Dostupné 08/2025 z <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-20#authorisation-details>
- [10] EMA; Assessment report Prevenar 20; Dostupné 08/2025 z https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/prevenar-20-previously-apexnar-h-c-005451-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [11] Slov-Lex.sk. 585/2008 Z. z. Dostupné 08/2025 z <https://www.slov-lex.sk/ezbierky/pravne-predpisy/SK/ZZ/2008/585/>
- [12] NCZI; Humánne lieky hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca, rok 2023. Dostupné 08/25 z https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_lieky_2023_ATC_MKCH5.xlsx
- [13] EMA; Prevenar; Dostupné 08/2025 z <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar>
- [14] Dunne, E.M., Struwig, V.A., Lowe, W. et al. Indirect Comparison of PCV20 Immunogenicity with PCV10 in Pediatric 3 + 1 and 2 + 1 Schedules. *Infect Dis Ther* **14**, 1103–1117 (2025). <https://doi.org/10.1007/s40121-025-01151-0>
- [15] ClinicalTrials.com; 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Safety and Immunogenicity Study of a 4-Dose Series in Healthy Infants; NCT04382326; Dostupné 08/2025 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04382326>
- [16] ClinicalTrials.com; 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Safety Study in Healthy Infants; NCT04379713; Dostupné 08/2025 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04379713>
- [17] ClinicalTrials.com; 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Safety and Immunogenicity Study in Healthy Japanese Infants; NCT04530838; Dostupné 08/2025 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04530838>
- [18] ClinicalTrials.com; A Study to Describe the Safety and Immunogenicity of 20vPnC in Infants in India and Taiwan; NCT05512819; Dostupné 08/2025 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05512819>
- [19] Senders S, Klein NP, Tamimi N, et al. A Phase Three Study of the Safety and Immunogenicity of a Four-dose Series of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43(6):596-603. [10.1097/INF.0000000000004334](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004334)
- [20] Lupinacci R, Rupp R, Wittawatmongkol O, Jones J, Quinones J, Ulukol B, et al. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active-comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a 4-dose regimen of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy infants (PNEU-PED). *Vaccine*. 2023;41(5):1142–52. [10.1016/j.vaccine.2022.12.054](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.12.054)
- [21] Hajdu G, Hughes T, Ouedraogo G.L, et al. Safety of a 4-Dose 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Series in Infants: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 2024;154(5):e2023065218 <https://doi.org/10.1542/peds.2023-065218>
- [22] WHO; EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION Geneva, 19 to 23 October 2009, Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines; Dostupné 08/2025 z https://www.who.int/docs/default-source/biologicals/vaccine-quality/48-pneumo-final-23april-2010.pdf?sfvrsn=6f700ed5_1&utm
- [23] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683–91. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8)

-
- [24] Savulescu C, Krizova P, Valentiner-Branth P, et al. Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SplDnet observational multicentre study. *Vaccine*. 2022;40(29):3963-3974. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.05.011
- [25] ÚVZ SR; Výročná správa Národných referenčných centier zriadených na báze ÚVZSR a RÚVZ v SR za rok 2024; Dostupné 08/2025 z <https://www.uvzsr.sk/documents/d/uvz/vs-nrc-za-rok-2024-pdf>
- [26] ÚVZ SR; Výročná správa Národných referenčných centier zriadených na báze ÚVZSR a RÚVZ v SR za rok 2023; Dostupné 08/2025 z <https://www.uvzsr.sk/documents/d/uvz/vs-nrc-2023>
- [27] ÚVZ SR; Výročná správa Národných referenčných centier zriadených na báze ÚVZSR a RÚVZ v SR za rok 2022; Dostupné 08/2025 z <https://www.uvzsr.sk/documents/d/uvz/nrc-vs-2022>
- [28] Sana S Ahmed, Tracy Pondo, Wei Xing, Lesley McGee, Monica Farley, William Schaffner, Ann Thomas, Arthur Reingold, Lee H Harrison, Ruth Lynfield, Jemma Rowlands, Nancy Bennett, Susan Petit, Meghan Barnes, Chad Smelser, Bernard Beall, Cynthia G Whitney, Tamara Pilishvili, Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use on Invasive Pneumococcal Disease Among Adults With and Without Underlying Medical Conditions—United States, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 70, Issue 12, 15 June 2020, Pages 2484–2492, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz739>
- [29] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x
- [30] Farmako-ekonomický rozbor lieku (FER) na účely kategorizácie liekov_01082024 a Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; Dostupné 08/2025 z <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>

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 lieku Prevenar 20 v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Pribeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 14.04.2025	Odpoveď DR Dátum odpovede: 14.05.2025	Vyhodnotenie odpovede DR
Dodať porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti s relevantným komparátorom 15-valentnou pneumokokovou konjugovanou vakcínou (PCV15, Vaxneuvance).	DR uviedol, že výsledky z priameho porovnania účinnosti a bezpečnosti medzi PCV20 a PCV15 neexistujú. Ďalej sa DR odvolal na nepriame porovnanie (MAIC) publikované Dunne et al., 2025. DR odôvodňuje svoj postup vyššou relevanciou PCV13, ktorá je podľa DR daná dlhším používaním PCV13 a väčším množstvom podaných dávok na Slovensku.	Odpoveď čiasťovo akceptujeme . Neakceptujeme tvrdenie DR o vyššej relevancii porovnania voči PCV13. Akceptujeme DR uvedenú publikáciu, ktorej predmetom bolo nepriame porovnanie PCV20 a PCV15.
Dodať dôkazy o validite surogátneho ukazovateľa koncentrácie Ig-G a jeho koreláciu relevantnými ukazovateľmi účinnosti očkovania.	DR v odpovedi argumentoval, že posudzovanie nových PCV vakcín je založené na princípoch imunobridgingu a hodnotení imunogenity ako zástupného ukazovateľa účinnosti. Tento prístup je v súlade s usmerneniami EMA, FDA a WHO. Vopred definovaná koncentrácia sérotypovo špecifických IgG 0,35 µg/ml sa dá aplikovať len na úrovni populácie a nemôže sa používať na predpovedanie individuálnej alebo sérotypovo špecifickej ochrany pred IPD. Podľa DR neexistuje žiadna korelácia ochrany pred pneumóniou a akútnym zápalom stredného ucha.	Odpoveď akceptujeme .

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 07.07.2025	Odpoveď DR Dátum odpovede: 14.07.2025	Vyhodnotenie odpovede DR
Dodať zdroj čísla distribúcie sérotypov PCV7 80,6 %, ktoré bolo použité pri výpočte VE.	DR uviedol, že pokrytie 80,6 % pre PCV7 bolo aktuálne v čase klinického skúšania účinnosti PCV7 (rok 2000) v Spojených štátoch amerických.	Odpoveď akceptujeme .

Vysvetliť diskrepancie výpočtu VE voči IPD a voči ostatným modelovaným ochoreniam.	DR uviedol, že VE voči IPD predpokladal za rovnaké pre všetky PCV, ale je závislé od očkovacej schémy. Pre neinvazívne ochorenia DR použil pre výpočítanie VE aj sérotypové pokrytie jednotlivých PCV, čo odôvodnili konzultáciami s klinickými odborníkmi a Centrom pre kontrolu ochorení a prevenciu v spojených štátoch amerických (z angl. Centers for Disease Control and Prevention, CDC).	Odpoveď akceptujeme s neistotou. DR v odpovedi jednoznačne nevysvetlil, prečo bol odlišný prístup potrebný pre modelovanie VE.
Vysvetliť výpočet hodnôt nepriameho účinku vakcín.	DR v odpovedi argumentoval, že hodnoty uvedené v Tabuľke 15 predloženého FER predstavovali predpoklady maximálneho nepriameho účinku. DR uviedol, že všetky úpravy a výpočty nepriameho účinku predstavovali zložité výpočty a boli počítané v pozadí modelu (cez makro), preto ich v odpovedi neuvádzajú.	Odpoveď akceptujeme s neistotou. Od DR sme požadovali uviesť vzorce výpočtov podobne ako to urobil v odpovedi na otázku 2, tie však v odpovedi nedodal. Podrobná diskusia k nepriamemu účinku je v kapitole 5.1.4.
Vysvetliť diskrepancie vo VE a nepriamom účinku vakcín, nakoľko je v mnohých prípadoch nepriamy účinok vyšší ako VE.	DR explicitne neuviedol, prečo je FEM založený na predpoklade, že nepriamy účinok je pri mnohých ukazovateľoch vyšší ako samotný VE. DR uviedol, že maximálny VE sa dosiahne hneď po zaočkovaní, po 5 rokov dochádza k poklesu a vymiznutia účinku po 10 rokoch od očkovania. Naproti tomu nepriamy účinok dosiahne maximum až po 5 – 6 rokoch od implementácie novej vakcíny.	Odpoveď akceptujeme s neistotou. Podrobná diskusia k nepriamemu účinku je v kapitole 5.1.4.