

Registratie van vaccins in Europa: de goedkeuring van Capvaxive®

Robine Donken, Elly Vereyken, Ingrid Schellens, Leonoor Wijnans

Samenvatting

In dit overzichtsartikel gaan we in op de procedures waarbij handelsvergunningen voor nieuwe vaccins worden beoordeeld in Europa. Dit gaat via een door de European Medicines Agency geregisseeerde samenwerking tussen de verschillende lidstaten, waarbij een multidisciplinaire groep van experts (kwaliteit, non-klinisch, klinisch) een diepgaande beoordeling van het dossier uitvoert. Een hoofdrol in de beoordelingen is hierbij voor teams die werkzaam zijn bij nationale autoriteiten zoals het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

De interactie tussen de farmaceutische bedrijven die nieuwe vaccins ontwikkelen en de regulatoire autoriteiten begint idealiter al ver voor een aanvraagprocedure in de vorm van wetenschappelijk advies. Ook lang na een initiële goedkeuring blijven de autoriteiten betrokken middels geneesmiddelbewaking en het beoordelen van variaties.

Aan de hand van een recent goedgekeurd pneumokokkenvaccin, Capvaxive®, wordt de lezer meegenomen langs de aspecten van een centrale registratieprocedure voor nieuwe vaccins.

Summary

This article discusses the procedures by which new vaccines are assessed during marketing authorization applications in Europe. The in-depth evaluation of the dossier occurs through a European Medicines Agency coordinated collaboration between the various Member States with input from a multidisciplinary group of experts (quality, non-clinical, and clinical). A key role in these evaluations is played by assessor teams working at national authorities such as the Medicines Evaluation Board (in Dutch: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen).

The interaction between pharmaceutical companies developing new vaccines and regulatory authorities ideally begins well before a marketing authorization application is submitted in the form of scientific advice. Even long after initial approval, the authorities remain

involved through pharmacovigilance activities and the assessment of variations.

In this publication, the reader will be guided through the key aspects of a centralised marketing authorization procedure for new vaccines, using the recently approved pneumococcal vaccine Capvaxive® as an example.

Introductie

Voor artsen en onderzoekers klinkt “Europa heeft het vaccin goedgekeurd” misschien alsof één enkele instantie ergens in Brussel een stempel heeft gezet. In werkelijkheid is de vergunningverlening voor vaccins in Europa een zorgvuldig gechoreografeerde samenwerking tussen verschillende Europese nationale autoriteiten en een centrale coördinator, het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA). In dit overzichtsartikel willen wij inzicht geven in hoe het proces verloopt, welke stappen er doorgaans genomen worden, en wie welke rol vervult. Dit doen we aan de hand van de recente goedkeuring van het 21-valent geconjugeerde pneumokokkenvaccin Capvaxive®.

Het Europees Geneesmiddelenbureau: dirigent, geen solist

Het epicentrum van de Europese geneesmiddelregulering is sinds 2019 gehuisvest in Amsterdam. Het EMA heeft een rol in de coördinatie van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen die via de gecentraliseerde procedure worden toegelaten - een route die verplicht is voor veel vaccins (zie *tabel 1, pagina 116*).

Dutch Medicines Evaluation Board, Utrecht, dr. R. Donken, dr. E. Vereyken, dr. I. Schellens, dr. L. Wijnans; allen zijn klinisch beoordelaar. Correspondentieadres: R. Donken (r.donken@cgb-meb.nl).

Disclaimer: The views expressed in this article are the personal views of the author(s) and may not be understood nor quoted as being made on behalf of, or reflecting the position of their organizations.

Tabel 1. Verschillende routes voor de aanvraag van een handelsvergunning voor een vaccin in Europa [1].

Type procedure	Goedkeuring voor welke landen	Aanvraag beoordeeld door	Afgifte handelsvergunning door
Nationale procedure	Één specifieke lidstaat	NRA	NRA
Gedecentraliseerde procedure (Geneesmiddel is nog niet in EU is toegelaten)	Meerdere lidstaten tegelijk	De NRA van één lidstaat (referentielidstaat) leidt de beoordeling, de anderen volgen.	NRA van deelnemende lidstaten
Procedure van wederzijdse erkenning (Geneesmiddel is in al toegelaten in ten minste één EU-lidstaat)	Meerdere lidstaten	Beoordeling heeft reeds plaatsgevonden door NRA van één lidstaat. Andere lidstaten stemmen ermee in de vergunning te erkennen.	NRA van deelnemende lidstaten
Centrale procedure ¹	Alle Europese lidstaten	EMA coördineert de aanvraag, beoordeling vindt plaats door NRA. CHMP met vertegenwoordigers uit alle lidstaten velt een oordeel.	Europese Commissie, geldig voor de hele EU

CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use, EMA = European Medicines Agency, NRA = nationale registratieautoriteit. ¹ Een aantal typen geneesmiddelen mag in Europa enkel centraal beoordeeld worden, waaronder geneesmiddelen geproduceerd met specifieke biotechnologische technologieën, zoals recombinante technologie [2]. Veel vaccins worden daarom geregistreerd via de centrale route.

Belangrijk is dat het EMA de gegevens in het dossier zelf niet beoordeelt. Het EMA biedt het kader, tijdslijnen en organisatie die de nationale experts in staat stellen hun beoordeling op een gecoördineerde en transparante manier te doen.

Nationale autoriteiten: waar de wetenschap wordt beoordeeld

Iedere lidstaat in Europa heeft een nationale geneesmiddelenautoriteit. In Nederland vervult het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) samen met het bijbehorende agentschap (aCBG) deze rol [1,3].

Instanties zoals het CBG hebben een dubbele rol. Nationaal reguleren zij geneesmiddelen binnen hun eigen land. Voor Nederland ligt de nationale besluitvorming bij het College. Op Europees niveau leveren de nationale autoriteiten de expertise en nemen zij de sleutelverantwoordelijkheid voor de beoordeling van producten waarvoor in meerdere landen tegelijkertijd goedkeuring wordt aangevraagd via de centrale route bij het EMA.

De CHMP: waar de besluiten worden genomen

Bij het EMA vindt het inhoudelijke proces plaats binnen het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). Het comité adviseert de Europese Commissie over de toelating, kwaliteitscontrole en veiligheid van medicijnen, waarbij continu de voordelen van in dit geval een vaccin worden afgewogen tegen de mogelijke risico's [4].

De CHMP bestaat uit experts die door elke EU-lidstaat worden voorgedragen. Ook Nederland wordt hierin vertegenwoordigd. De CHMP komt één keer per maand bijeen, op locatie of online. Tijdens een vier dagen durende vergadering worden diverse lopende aanvragen voor nieuwe geneesmiddelen en andere procedures besproken.

Voor elke nieuwe gecentraliseerde aanvraag wijst de CHMP een rapporteur en een co-rapporteur aan, afkomstig van twee verschillende nationale autoriteiten. Deze rapporteurs zijn de primaire wetenschappelijke beoordelaars. De rapporteurs-teams:

- voeren de diepgaande beoordeling van het dossier uit;
- stellen de eerste beoordelingsrapporten op;
- signaleren belangrijke bezwaren en vragen;
- en sturen de wetenschappelijke discussie binnen de CHMP.

De landen die niet optreden als rapporteur dan wel co-rapporteur kijken mee in de beoordeling en leveren commentaar op de beoordelingen van de rapporteurs. Ze kunnen bijvoorbeeld aanvullende vragen stellen, maar ook kunnen ze aangeven dat ze het wel of niet eens zijn met de conclusies van de rapporteurs. Dit wordt vervolgens in de vergaderingen van de CHMP bediscussieerd. Eerst wordt geprobeerd consensus te

bereiken. In de uitzonderlijke gevallen wanneer dit niet lukt en er een (of meerdere) land(en) is (zijn) dat het echt niet eens is met de meerderheidsstem, kan dit land divergent gaan. Dit afwijkende standpunt wordt vermeld in de opinie die op de EMA-website gepubliceerd wordt.

Bij centrale procedures voor vaccins in Europa is dus een scala aan experts uit verschillende landen betrokken bij de beoordeling van de kwaliteit, preklinische en klinische gegevens. De hoofdrol van het beoordelingswerk ligt bij de teams van beoordelaars die werkzaam zijn bij nationale autoriteiten zoals het CBG.

Capvaxive: een bijzonder geconjugiseerd pneumokokkenvaccin

Streptococcus pneumoniae veroorzaakt luchtweg- en invasieve infecties en kent meer dan 90 serotypen, waarvan een kwart verantwoordelijk is voor de meeste ziektelast. De infectie leidt met name tot ziekte bij jonge kinderen, ouderen en mensen met een verzwakt immuunsysteem. Alle vaccins tegen pneumokokken werken door het opwekken van antistoffen die zorgen voor opsonisatie, fagocytose en vernietiging van pneumokokken. Toepassing van geconjugeerde pneumokokkenvaccins heeft de ziekte sterk teruggedrongen, maar leidt ook tot een relatieve toename van ziektelast door niet-vaccinaserotypen (de zogeheten 'serotype replacement') [5,6]. De afgelopen jaren zijn diverse nieuwe geconjugeerde vaccins geregistreerd die bescherming bieden tegen een steeds breder spectrum aan serotypen (zie *tabel 2, pagina 121*).

De 13-, 15- en 20-valente vaccins, Prevenar13, Vaxneuvance en Prevenar20, zijn bedoeld voor zowel vaccinatie van kinderen als volwassenen, onder wie ouderen [7-9]. Capvaxive, PCV21, is een 21-valent geconjugiseerd vaccin dat specifiek is gericht op de serotypen die verantwoordelijk zijn voor de grootste ziektelast bij oudere volwassenen [10,11]. De ziektelast van invasieve pneumokokkenziekte is het hoogst bij 60- tot 79-jarigen (circa 1.400 gevallen per jaar) [12], vooral door serotypen die niet door de 13-, 15-, en 20-valente geconjugeerde vaccins worden gedekt [13,14]. De gekozen serotypen in Capvaxive zijn gebaseerd op de epidemiologie bij oudere volwassenen. Dit maakt het een uniek vaccin, maar

brengt ook specifieke uitdagingen met zich mee voor de evaluatie van de werkzaamheid. Om te bepalen of een nieuw pneumokokkenvaccin werkt, kun je geen gerandomiseerde studies doen met klinische eindpunten. Gezien de beschikbaarheid van werkzame vaccins is het onethisch om de controlegroep geen pneumokokkenvaccin aan te bieden. Vanwege het succes van de bestaande vaccins op de incidentie van pneumokokkenziekte is het niet mogelijk om een vergelijkende studie te doen met een geregistreerd vaccin, waarin je kijkt of het nieuwe vaccin net zo effectief is tegen infecties die zijn veroorzaakt door deze serotypen.

Wat wel kan is iets dat we 'immunobridging' noemen: je slaat een brug naar de werkzaamheid van een geregistreerd vaccin door het aantonen dat het nieuwe vaccin een vergelijkbare immuunrespons opwekt als het geregistreerde vaccin in een vergelijkbare populatie [15,16]. Omdat het statistisch gezien onmogelijk is om aan te tonen dat twee responsen exact hetzelfde zijn, moet worden aangetoond dat de respons tegen het nieuwe vaccin niet slechter is dan het geregistreerde vaccin met een vooraf vastgestelde marge: een non-inferioriteitstudie [17]. Dit kan natuurlijk alleen voor die serotypen die overlappen tussen de twee vaccins. Voor serotypen die alleen in het nieuwe vaccin zitten, moet een afdoende immuunrespons worden aangetoond, waarbij het kan variëren wat gezien wordt als afdoende.

Voorwaarde voor de immunobridging is dat de immuunrespons bepaald wordt aan de hand van een marker die correleert met bescherming. Voor pneumokokkenvaccins is de *in vitro* opsonophagocytic killing assay (OPA) geaccepteerd als een betrouwbaar primair, functioneel relevant eindpunt voor immunogeniciteitsstudies bij volwassenen [18]. Met de OPA-assay wordt de hoeveelheid antistoffen gemeten die in staat is een pneumokokserotype te opsoniseren ('binden aan het kapsel') en uiteindelijk te lyseren ('killing'), na Fc-receptorgemedieerde fagocytose door granulocyten. We weten echter niet welke OPA-antistofconcentratie of titer er nodig is voor bescherming. Het is dan ook niet zeker of en hoe een statistisch superieure immuunrespons voor bijvoorbeeld de unieke serotypen in Capvaxive zich vertaalt in effectiviteit van het vaccin.

De rol van wetenschappelijk advies

Even een stap terug. Tegen de tijd dat de aanvraag bij EMA voor Capvaxive werd ingediend, en de

rapporteurs werden aangesteld, waren er al belangrijke stappen gezet.

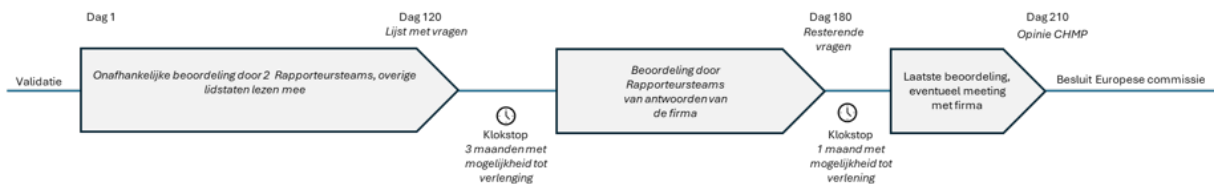
Aangezien de klinische studies ten tijde van een vergunningsaanvraag doorgaans zijn afgerond en het dossier daarmee grotendeels definitief is, kunnen problemen in de studieopzet die op dat moment worden geconstateerd, niet meer adequaat worden opgelost. Daarom worden farmaceutische bedrijven aangemoedigd om reeds in een vroeg stadium van de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel wetenschappelijk advies in te winnen, idealiter op een moment dat de plannen nog flexibel zijn. Tijdens zo'n wetenschappelijk advies kunnen ontwikkelaars hun plannen met de regulatoire autoriteiten bespreken, en kan getoetst worden of de voorgestelde studies de juiste informatie zullen opleveren waarmee de uiteindelijke baten/risico-afweging kan worden gemaakt. Wetenschappelijk advies is niet bindend voor de firma's, maar het zorgvuldig opvolgen kan de uiteindelijke beoordeling soepeler en sneller laten verlopen, er is minder risico op vertraging en afwijzing in een aanvraagprocedure [22,23].

Op Europees niveau wordt wetenschappelijk advies aangeboden door het EMA via de Werkgroep Wetenschappelijk Advies (Scientific Advice Working Party, SAWP). Doorgaans zijn de beoordelaars van nationale autoriteiten hierbij betrokken, waaronder het beoordelingsteam van het CBG. Daarnaast kan bij de diverse nationale regulatoire autoriteiten ook nationaal wetenschappelijk advies worden aangevraagd.

Belangrijk is dat wetenschappelijk advies geen voorafgaande goedkeuring is en geen garantie op succes. Toezichhouders keuren geen protocollen goed en beloven geen positieve uitkomst. In plaats daarvan delen zij hun actuele wetenschappelijke en regelgevende inzichten over verschillende aspecten van het registratiedossier.

Tijdens wetenschappelijk adviesprocedures voor Capvaxive is onder andere advies gevraagd over het kwaliteitsdossier, het non-klinische datapakket en het ontwerp van klinische studies. Zo is bijvoorbeeld gesproken over de geschiktheid van het fase III-klinisch programma, waarbij met name input is gegeven op de voorgestelde dosering, de vaccins waarmee Capvaxive in de verschillende studies werd vergeleken, de eindpunten en de studiepopulaties [24]. Voor Capvaxive betekende de afstemming van bovengenoemde onderwerpen tijdens wetenschappelijke adviesprocedures dat het totale ontwikkelingsprogramma goed aansloot bij de

Figuur 1. Reguliere tijdslijn voor beoordeling van nieuwe geneesmiddelen door CHMP.



verwachtingen van de autoriteiten en de relevante gegevens bevatte die noodzakelijk waren voor de beoordeling van de baten en risico's van dit nieuwe geconjugerd pneumokokkenvaccin.

De aanvraag: beoordeling van de data

Nadat een aanvraag is ingediend en rapporteurs zijn aangewezen door het EMA, kan de beoordeling van start. De aanvrager dient een dossier in om te onderbouwen dat hun geneesmiddel van goede kwaliteit is, voldoende werkzaam is en een acceptabel veiligheidsprofiel heeft gezien die werkzaamheid. Deze dossiers zijn vaak omvangrijk, zo omvatte het dossier van Capvaxive meer dan 10.000 pagina's.

De door de firma aangeleverde dossiers bevatten vaak meerdere klinische studies. In het geval van Capvaxive bestond het klinische deel van het dossier uit zeven verschillende studies. Een dosisbepalingsstudie en zes fase III-immunogeniciteitsstudies [24].

Centraal in de beoordeling van de CHMP staat de 'benefit-risk' ofwel de baten-risicoafweging. In deze afweging worden de positieve effecten van een geneesmiddel in kaart gebracht evenals eventuele onzekerheden of beperkingen rondom die positieve effecten. Hetzelfde gebeurt voor de risico's - de geziene bijwerkingen - evenals eventuele onzekerheden rondom de veiligheidsgegevens. De epidemiologie van pneumokokken wordt beperkt meegenomen in het beoordelingsproces, omdat dit dynamisch is en zowel over de tijd als per land verschilt. De reguliere totale beoordelingstijd, vanaf validatie tot het komen van een opinie, beslaat in principe 210 dagen verdeeld over drie beoordelingsrondes (zie figuur 1).

Op dag 210 moet de CHMP tot een besluit komen, de zogeheten opinie. Een samenvatting van de beoordelingsrapporten, het European Public Assessment Report (EPAR), wordt na goedkeuring openbaar gepubliceerd op de EMA-website om inzicht te verschaffen in het beoordelingsproces en de

gemaakte afwegingen. Gedurende de beoordeling wordt door de CHMP ook de Summary of Product Characteristics (SmPC) vastgesteld. Hierin staan voor de voorschrijver en apotheker de belangrijkste productkenmerken en wetenschappelijke gegevens genoemd.

De twee belangrijkste fase III-studies in het Capvaxive-dossier, V116-003 en V116-010, includeerden in totaal meer dan 4000 volwassenen, voornamelijk ouderen, en werden uitgevoerd op verschillende geografische locaties wereldwijd. Mede hierdoor worden deze studies als klinisch relevant beschouwd voor de beoogde doelpopulatie.

30 dagen na vaccinatie lieten de studies zien dat Capvaxive effectief is in het stimuleren van de aanmaak van antistoffen tegen de 21 verschillende serotypen in het vaccin die zorgen voor destructie van deze pneumokokken, de OPA-respons. De door Capvaxive opgewekte OPA-responsen werden ook vergeleken met die van twee goedgekeurde pneumokokkenvaccins: Prevenar20 en Pneumovax23, die respectievelijk 10 en 12 serotypen delen met Capvaxive. In beide studies werd aangetoond dat Capvaxive een non-inferieure immuunrespons opwekt voor de gedeelde serotypen ten opzichte van Prevenar20 en Pneumovax23.

Superieure immuunresponsen werden gezien voor bijna alle serotypen die uniek zijn voor Capvaxive, behalve serotype 15C. Dit zou mogelijk veroorzaakt kunnen worden door kruisreactiviteit tussen serotypen 15C en 15B, die erg op elkaar lijken. Voor de niet gedeelde serotypen kan het niveau van effectiviteit echter niet worden afgeleid uit het meten van de immuunrespons.

Daarnaast werd voor een aantal gedeelde serotypen met Prevenar20 een numeriek lagere (maar non-inferieure) immuunrespons waargenomen. Ook hiervan is onbekend wat dit betekent voor de effectiviteit.

Wat de beoordeling complexer maakte, is dat er voor Prevenar20 nog geen werkzaamheidsdata zijn. Prevenar20 is zelf ook geregistreerd op immunobridging – ditmaal in vergelijking met Prevenar13.

Doordat in elke non-inferioriteitsvergelijking in theorie een halvering van de immunogeniciteit kan worden geaccepteerd en er daadwerkelijk numeriek lagere immuunresponsen zijn waargenomen, was er, ondanks het aantonen van non-inferioriteit in de studie, onzekerheid over het niveau van de werkzaamheid. Dit is de voornaamste discussie rondom deze registratie geweest.

Hoewel de mate van beschermend effect dus onzeker was, achtte de CHMP het op basis van de kennis rondom geconjugeerde pneumokokkenvaccins redelijk om aan te nemen dat de door Capvaxive opgewekte immuunrespons bescherming zal bieden tegen pneumokokkenziekte. Wel heeft de CHMP de fabrikant gevraagd om de werkzaamheid na registratie te volgen.

Het veiligheidsprofiel dat werd gezien in de studies was vergelijkbaar aan dat van reeds goedgekeurde pneumokokkenvaccins. Veelvoorkomende bijwerkingen waren mild tot matig, zoals pijn op de injectieplaats, vermoeidheid, hoofdpijn en spierpijn.

Gezien de hierboven beschreven immuunrespons en de te verwachten klinische bescherming tegen een breed scala aan serotypen die relevant zijn voor de doelpopulatie, en gezien het relatief milde bijwerkingenprofiel dat was vastgesteld bij een grote hoeveelheid deelnemers aan de studies is de CHMP dan ook tot de conclusie gekomen dat de positieve effecten opwegen tegen de mogelijke nadelige effecten en onzekerheden. Een positieve opinie voor Capvaxive werd afgegeven op 30 januari 2025 [24], de handelsvergunning werd vervolgens verleend door de EC op 24 maart 2025 [10].

Na goedkeuring: rol van EMA en CBG gaat door

Ook na goedkeuring blijft er sprake van betrokkenheid door de regulatorische autoriteiten, zoals het CBG en het EMA.

Een belangrijk onderdeel is de zogeheten ‘farmacovigilantie’ met als doel bijwerkingen te identificeren. Sommige bijwerkingen worden pas duidelijk wanneer vaccins op grote schaal worden toegediend en zijn te zeldzaam om te detecteren in

klinische studies. Soms worden tijdens de aanvraag tot een handelsvergunning afspraken gemaakt om na goedkeuring verder onderzoek te doen naar specifieke potentiële bijwerkingen. Er kunnen echter ook spontaan meldingen worden gedaan door voorschrijvers en gebruikers van geneesmiddelen. In Nederland worden deze meldingen verzameld door het LAREB. Signalen van mogelijke bijwerkingen worden besproken door het Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) van het EMA, waarna verschillende maatregelen kunnen volgen.

Ook kan de firma na de initiële goedkeuring vragen om bijvoorbeeld de indicatie uit te breiden of om de tekst in de SmPC aan te passen. Dit gebeurt via zogeheten ‘variëaties’. Ondanks de recente registratie van Capvaxive hebben er al verschillende variëaties plaatsgevonden, onder meer om tekst in de SmPC op te nemen over een studie uitgevoerd bij mensen met een verhoogd risico voor pneumokokkenziekte en om de houdbaarheidstermijn te verlengen [25].

Eveneens kunnen bij goedkeuring bepaalde aanbevelingen worden opgelegd aan de firma, zoals de vraag om werkzaamheid na registratie te volgen. Deze vraag wordt bij het goedkeuren van vaccins op basis van immunobridging regelmatig gesteld. Op dit moment is er nog geen informatie over werkzaamheid in de praktijk [24].

Tot slot

We hopen dat we in dit artikel hebben verduidelijkt hoe de registratie van vaccins in Europa verloopt en dat dit geen beslissing is van één enkele instantie, maar het resultaat van intensieve samenwerking van experts uit verschillende landen, waaronder experts vanuit het CBG. Dit proces wordt gefaciliteerd door het EMA, wiens wetenschappelijk comité, de CHMP, de uiteindelijke opinie over een handelsvergunning afgeeft. Door al vroeg in de ontwikkeling betrokken te zijn via wetenschappelijk advies wordt er niet alleen voor gezorgd dat de beoordeling van aanvragen relatief soepel verloopt. Het zorgt er ook voor dat de juiste gegevens in het dossier aanwezig zijn om te waarborgen dat elk vaccin dat op de markt komt voldoet aan de hoogste normen van kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Ook na goedkeuring blijven de autoriteiten de veiligheid en werkzaamheid van de vaccins volgen.

Tabel 2. Overzicht van serotypen in geregistreerde pneumokokkenvaccins in Europa.

Pneumo- kokken- vaccins	Prevnar7 ^a PCV7 [19]	Synflorix PCV10 [20]	Prevenar13 PCV13 [9]	Vaxneuvance PCV15 [8]	Prevenar20 ^b PCV20 [7]	Pneumovax23 ^c [21] PPV23	Capvaxive PCV21 [10]
Indicatie ^d	K	K	K & V	K & V	K & V	K & V	K ^e & V
Serotype	1	•	•	•	•	•	
	2					•	
	3		•	•	•	•	•
	4	•	•	•	•	•	
	5		•	•	•	•	
	6A		•	•	•		•
	6B	•	•	•	•	•	
	7F		•	•	•	•	•
	8				•	•	•
	9V	•	•	•	•	•	
	9N					•	•
	10A				•	•	•
	11A				•	•	•
	12F				•	•	•
	14	•	•	•	•	•	
	15A						•
	15B				•	•	
	15C						•
	16F						•
	17F					•	•
	18C	•	•	•	•	•	
	19A		•	•	•	•	•
	19F	•	•	•	•	•	
	20					•	
	20A						•
	22F			•	•	•	•
	23A						•
	23B						•
	23F	•	•	•	•	•	
	24F						•
	31						•
	33F				•	•	•
	35B						•

a De registratie van Prevnar7 is inmiddels op verzoek van de firma doorgehaald.

b Voorheen Apexxnar.

c Pneumovax23 is een ongeconjugerd pneumokokkenvaccin dat niet centraal is geregistreerd in Europa.

d Afkortingen indicatie: k = kinderen, v = volwassenen.

e Enkel geïndiceerd voor kinderen tussen 2 tot 18 jaar die eerder een primair pediatrisch pneumo-
kockenschema hebben voltooid.

Referenties

1. Visser BJ, Korevaar DA, Mokhles MM, Vermeer-Pragt W, de Boer A, Giezen TJ. Hoe bereikt een nieuw geneesmiddel de patient. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2020;164.
2. European Medicines Agency - Authorisation of Medicines. 2026; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>.
3. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen - Handelsvergunning geneesmiddelen voor mensen. 2026 17-2-2026; Available from: <https://www.cbg-meb.nl/onderdelen/handelsvergunning-geneesmiddelen-voor-mensen>.
4. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2026 26-2-2026; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>.
5. Wulfraat MT, van de Weijer NG, Wijmenga-Monsuur AJ, et al. Evolving pneumococcal epidemiology and vaccine impact in the Netherlands, 2004-2024: Carriage and invasive disease. *J Infect*. 2025;91(6):106658.
6. Sgrulletti M, Mastrototaro MF, Beni A, et al. Toward Universal Protection: A Comprehensive Review of Pneumococcal Disease, Emerging Vaccination Challenges and Future Perspectives. *Vaccines (Basel)*. 2025;13(12).
7. European Medicines Agency EPAR Product Information Prevenar20. 2022; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-20-epar-product-information_nl.pdf.
8. European Medicines Agency EPAR Product Information Vaxneuvance. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_nl.pdf.
9. European Medicines Agency EPAR Product Information Prevenar13. 2026; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_en.pdf.
10. European Medicines Agency EPAR Product Information Capvaxive. 2025; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capvaxive-epar-product-information_nl.pdf.
11. Platt HL, Bruno C, Buntinx E, Pelayo E, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult pneumococcal conjugate vaccine, V116 (STRIDE-3): a randomised, double-blind, active comparator controlled, international phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(10):1141-50.
12. RIVM, LCI Richtlijn - Pneumokokkenziekte 2019.
13. Gezondheidsraad, Vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken. 2023.
14. Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis (AmsterdamUMC/RIVM) Bacterial meningitis in the Netherlands; annual report 2024, Amsterdam 2025. Chapter 6. Page 36-44.
15. Cruz P, Lam JM, Abdalla J, et al. Immunobridging Trials: An Important Tool to Protect Vulnerable and Immunocompromised Patients Against Evolving Pathogens. *Vaccines (Basel)*. 2024;13(1).
16. European Medicines Agency Vaccines Working Party - Guideline on Clinical Evaluation of Vaccines Revision 1. 2023.
17. Donken R, de Melker HE, Rots NY, Berbers G, Knol MJ. Comparing vaccines: a systematic review of the use of the non-inferiority margin in vaccine trials. *Vaccine*. 2015;33(12):1426-32.
18. Ganaie FA, Nahm MH. Approaches to assess new pneumococcal vaccines for immunogenicity, development and licensure. *Hum Vaccin Immunother*. 2025;21(1):2545032.
19. European Medicines Agency EPAR Product Information Prevnar7. 2009; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-epar-product-information_en.pdf.
20. European Medicines Agency EPAR Product Information Synflorix. 2023; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synflorix-epar-product-information_en.pdf.
21. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen Product Informatie Pneumovax 23. 2022; Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h25853_smpc.pdf.
22. Hofer MP, Jakobsson C, Zafiroopoulos N, et al. Regulatory watch: Impact of scientific advice from the European Medicines Agency. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(5):302-3.
23. Gravanis I, Berntgen M, Vamvakas S, Demolis P, Foggi P. Challenges and ongoing initiatives towards better integrated EU scientific advice. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1473346.
24. European Medicines Agency EPAR Public Assessment Report Capvaxive. 2025; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/capvaxive-epar-public-assessment-report_en.pdf.
25. European Medicines Agency - EPAR Procedural steps taken after authorisation Capvaxive.