



COVID-19 vaccinatie bij kinderen 5-11 jaar

Data en literatuur t/m 9
November 2021

RIVM-CIb



Inhoud

- > COVID-19 epidemiologie Nederland bij kinderen
 - meldingen, ziekenhuisopnames, seroprevalentie
- > Risicofactoren ernstig beloop
 - Data COPP studie en literatuur
- > MIS-C
 - Data COPP studie en literatuur
- > LongCOVID
 - Data RIVM studie en literatuur
- > Bijwerkingen / reactogeniciteit
- > Modellerings RIVM



Methode literatuursearch

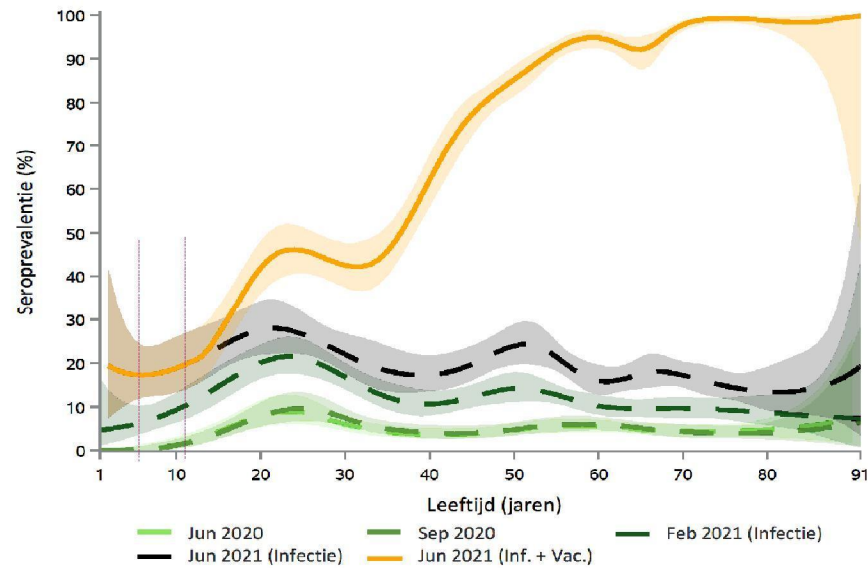
- › Search uitgevoerd op 1 november 2021
- › Niet systematisch, sneeuwbalmethode in PubMed, met termen "risk factors", "long-covid", "MIS-C", in combinatie met termen voor COVID-19 en kinderen
- › Aanvullend gezocht via Google, en op websites CDC, WHO etc.
- › Belangrijk: gevonden literatuur gaat veelal over periode waarin alpha SARS-CoV-2 variant dominant was



Covid-19 epidemiologie Nederland

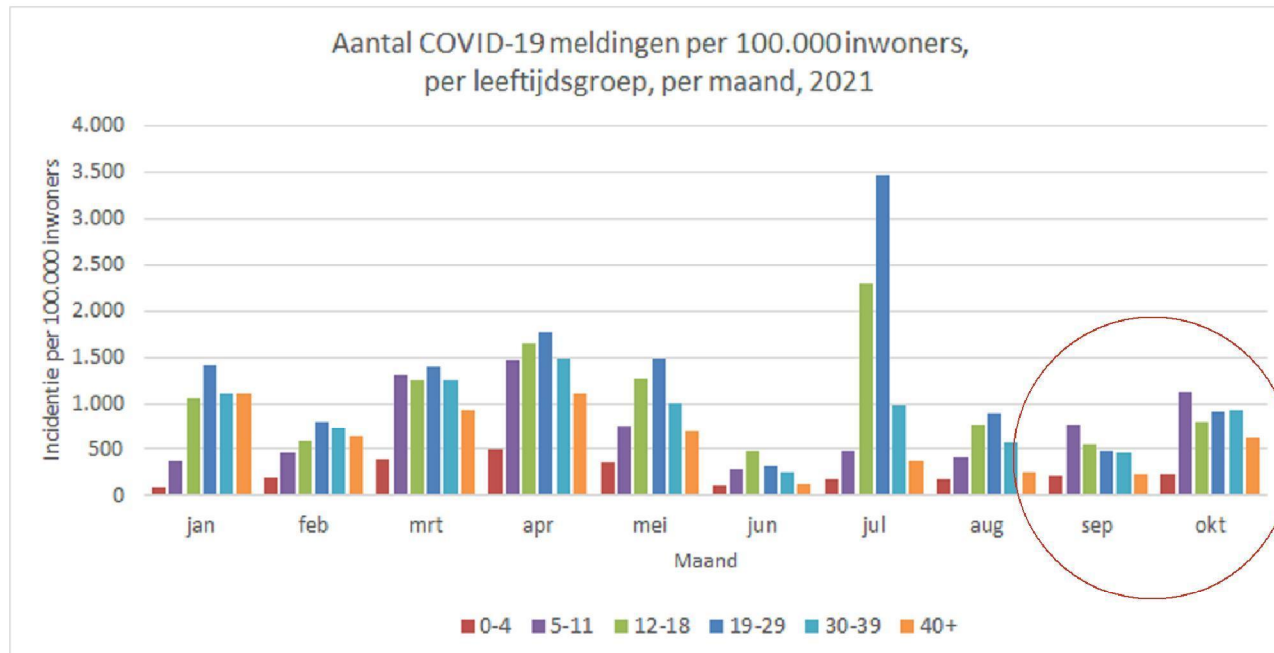


Seroprevalentie in NL van juni 2020-juni 2021

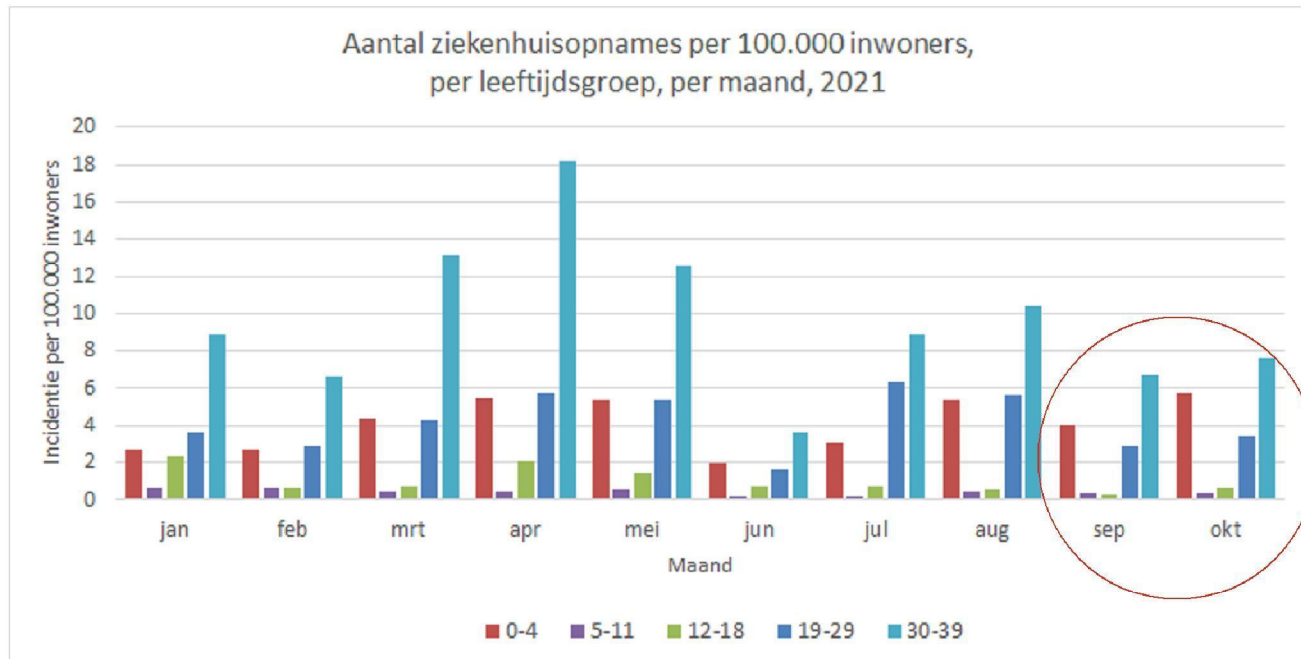


Age stratum	N PICO5 deelnemers
0-5	31
5-10	210
10-15	186
15-20	232
20-25	173
25-30	291
30-35	311
35-40	320
40-45	392
45-50	394
50-55	484
55-60	515
60-65	500
65-70	577
70-75	545
75-80	328
80+	176
Totaal	5665

Bron: PIENTER-CORONA



Bron: Osiris



Bron: NICE



Leeftijdsgroep	Aantal opnames in 2021	Aantal IC opnames in 2021
0-4	350	0
5-11	54	0
12-18	136	6
19-29	1024	140
30-39	2074	357
40+	34835	6970

Bron: NICE

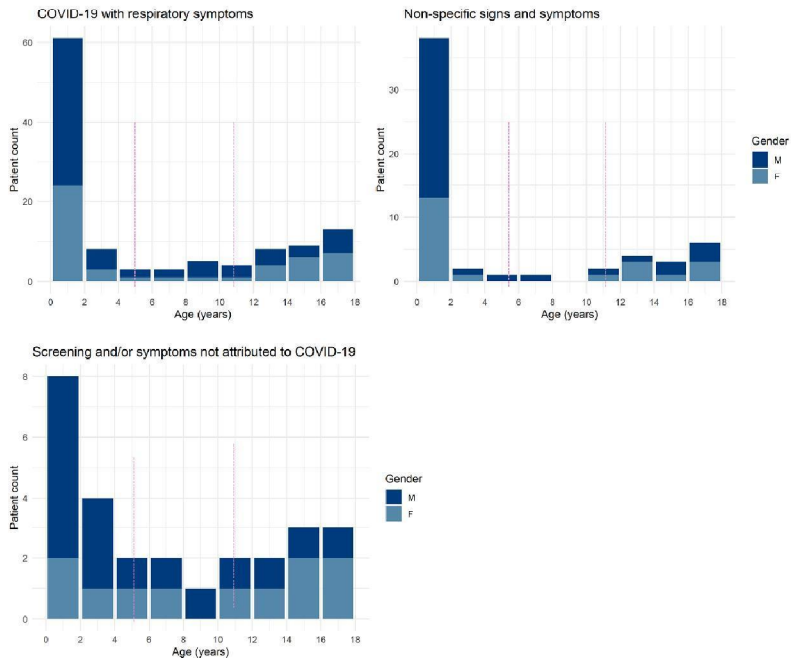


Risicofactoren ernstig beloop

10/10/2023



Gemelde COVID-19 opnames van kinderen in Nederlandse ziekenhuizen; Opname van kinderen 5-12 jaar zijn relatief laag t.o.v. andere lft in COPP (n=26)



1 ernstig beloop (**IC**) (VG astma)

7 matig ernstig beloop (**O2 behoefte**)

n=3 meervoudige problemen incl ontwikkelingsstoornis

n=2 astma

n=1 ex-premaatuur met wheezing

10 **mild** beloop (wel zh opname, allen comorbiditeit:

Hartafwijking; astma; neurologische afw; rec LWI; maligniteit; IBD, cystic fibrosis, 5.1.2e

5.1.2e

6 **asymptomatisch** beloop

n=2 maligniteit

n=1 Henoch-schonlein



189 COVID-19 kinderen in Nederlandse ziekenhuizen

Kinderen met **astma, longproblemen, afwijkende ontwikkeling en/of een aangeboren hartafwijking**: ernstiger beloop (vaker zuurstof nodig en/of IC-opname)

Medical History of COVID-19 patients

Characteristic	Overall, N = 189 ¹	Asymptomatic, N = 17 ¹	Mild, N = 124 ¹	Moderate, N = 38 ¹	(Very) severe, N = 10 ¹	p-value ²
No past medical history	92	8/92 (8.7%)	67/92 (73%)	14/92 (15%)	3/92 (3.3%)	0.2
Asthma	11	0/11 (0%)	3/11 (27%)	6/11 (55%)	2/11 (18%)	0.004
Other Lung Disease	11	0/11 (0%)	5/11 (45%)	4/11 (36%)	2/11 (18%)	0.10
Diabetes Mellitus	2	0/2 (0%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	0/2 (0%)	0.6
Immunodeficiency	12	2/12 (17%)	8/12 (67%)	1/12 (8.3%)	1/12 (8.3%)	0.3
Congenital Heart Disease	10	0/10 (0%)	4/10 (40%)	5/10 (50%)	1/10 (10%)	0.076
Abnormal Pulmonary Function Test	1	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	>0.9
Abnormal (cognitive) development	21	2/21 (9.5%)	8/21 (38%)	9/21 (43%)	2/21 (9.5%)	0.014
Other	34	3/34 (8.8%)	26/34 (76%)	4/34 (12%)	1/34 (2.9%)	0.5

¹ n/N (%)

² Fisher's exact test



COVID-19 kinderen in Nederlandse ziekenhuizen

Kinderen met **astma, longproblemen, afwijkende ontwikkeling en/of een aangeboren hartafwijking**: ernstiger beloop (vaker zuurstof nodig en/of IC-opname)

Medical History of COVID-19 patients

Characteristic	Overall, N = 189 ¹	Asymptomatic, N = 17 ¹	Mild, N = 124 ¹	Moderate, N = 38 ¹	(Very) severe, N = 10 ¹	p-value ²
No past medical history	92	8/92 (8.7%)	67/92 (73%)	14/92 (15%)	3/92 (3.3%)	0.2
Asthma	11	0/11 (0%)	3/11 (27%)	6/11 (55%)	2/11 (18%)	0.004
Other Lung Disease	11	0/11 (0%)	5/11 (45%)	4/11 (36%)	2/11 (18%)	0.10
Diabetes Mellitus	2	0/2 (0%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	0/2 (0%)	0.6
Immunodeficiency	12	2/12 (17%)	8/12 (67%)	1/12 (8.3%)	1/12 (8.3%)	0.3
Congenital Heart Disease	10	0/10 (0%)	4/10 (40%)	5/10 (50%)	1/10 (10%)	0.076
Abnormal Pulmonary Function Test	1	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	>0.9
Abnormal (cognitive) development	21	2/21 (9.5%)	8/21 (38%)	9/21 (43%)	2/21 (9.5%)	0.014
Other	34	3/34 (8.8%)	26/34 (76%)	4/34 (12%)	1/34 (2.9%)	0.5

¹ n/N (%)

² Fisher's exact test



Risicogroepen ernstige ziekte kinderen 5-11 jaar

- > Een meta-analyse (preprint juli 2021; n=57 studies) naar factoren geassocieerd met ernstige verloop bij SARS-CoV-2 opname in ZNH van kinderen & adolescenten
- > Vergeleken met 1-4 jaar hadden **zuigelingen** een verhoogde kans op **IC** (OR 1,63; 95% BI 1,40-1,90) en **overlijden** (OR 2,08; 95% BI 1,57-2,86).
- > De kans op **overlijden** was verhoogd bij **kinderen boven de 10 jaar** (10-14 jaar OR 2,15; 95% BI 1,54-2,98); **>14 jaar** OR 2,15; 95% BI 1,61-2,88).
- > **De kans op IC opname** : 1 comorbiditeit OR 1,49 (95% BI 1,45-1,53); 2 comorbiditeiten OR 2,58 (95% BI 2,41-2,75); ≥ 3 comorbiditeiten OR 2,97 (95% BI 2,04-4,32)
- > **Kans op overlijden**: 1 comorbiditeit OR 2,15 (95% BI 1,98-2,34); 2 comorbiditeiten OR 4,63 (95% BI 4,54-4,74); ≥ 3 comorbiditeiten OR 4,98 (95% BI 3,78-6,65).
- > **Neurologische en cardiale comorbiditeiten** waren geassocieerd met de grootste toename van het risico op ernstige ziekte of overlijden.
- > **Obesitas verhoogde het risico op ernstige ziekte** en dood onafhankelijk van andere comorbiditeiten.
- > **De absolute toename van het risico op de meeste comorbiditeiten was klein** in vergelijking met kinderen zonder onderliggende aandoeningen. Veelal sprake van bias in de studies.



Risicogroepen ernstige ziekte kinderen 5-11 jaar

- › Een recente meta-analyse (n=56 studies) laat zien dat de studies naar risicofactoren voor ernstige COVID-19 bij kinderen veelal van lage kwaliteit zijn, met aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies. Meeste studies uitgevoerd uit Alfa periode.
- › Onderliggende aandoeningen, waaronder **obesitas, chronische longziekte, aangeboren hartaandoeningen en neurologische aandoeningen** waren geassocieerd met een slechte prognose in kinderen & adolescenten <18 jaar (OR uiteenlopend van 2.41-8,68; 95% BI:1,77-24,30).
- › In een van de geïncludeerde studies waarin de resultaten werden uitgesplitst per leeftijdsgroep, werden naast de risicofactoren voor ernstige ziekte bij ziekenhuisopname (d.w.z. IC-opname, invasieve beademing of overlijden) ook risicofactoren voor ziekenhuisopname onderzocht (tabel volgende slide).

Shi Q, Wang Z, Liu J, Wang X, Zhou Q, Li Q, Yu Y, Luo Z, Liu E, Chen Y; COVID-19 evidence and recommendations working group. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Nov;41:101155. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101155.3335.

Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B, Pennington AF, Danielson ML, DeSisto CL, Chevinsky JR, Schieber LZ, Yusuf H, Baggs J, Mac Kenzie WR, Wong KK, Boehmer TK, Gundlapalli AV, Goodman AB. Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1;4(6):e2111182. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182



Risicogroepen ziekenhuisopname en IC 5-11 jaar

Leeftijdsgroep 6-11 jr	RR ziekenhuisopname (95% BI) n= 7.752	RR ernstige ziekte* (95% BI) n= 496
Astma	1,40 (1,15-1,71)**	0,97 (0,77-1,22)
Neurologische ontwikkelingsstoornissen	2,20 (1,64-2,95)**	0,75 (0,54-1,05)
Obesitas	3,65 (2,62-5,10)**	1,17 (0,82-1,66)
Andere aandoeningen bovenste luchtwegen	1,52 (1,00-2,32)	0,98 (0,70-1,37)
Epilepsie/convulsies	2,09 (1,35-3,23)**	1,54 (1,05-2,26)**
Slokdarmaandoeningen	1,04 (0,68-1,60)	1,12 (0,72-1,75)
Anders***	1,69 (1,09-2,63)**	0,98 (0,63-1,52)
Angststoornissen	2,27 (1,35-3,83)**	1,13 (0,74-1,74)
Slaap/waakstoornissen	1,78 (1,21-2,62)**	1,82 (1,35-2,45)**

*IC-opname, invasieve beademing of overlijden bij ziekenhuisopname

** p<0,05

***Kinderen die andere medische zorg nodig hebben, zoals bijvoorbeeld nierdialyse, of die wachten op orgaantransplantatie

Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B, Pennington AF, Danielson ML, DeSisto CL, Chevinsky JR, Schieber LZ, Yusuf H, Baggs J, Mac Kenzie WR, Wong KK, Boehmer TK, Gundlapalli AV, Goodman AB. Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children. JAMA Netw Open. 2021 Jun 1;4(6):e2111182. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182



Risicogroepen ernstige ziekte kinderen 5-11 jaar

- › In een recente studie uit de VS (niet opgenomen in de meta-analyse van Shi et al.) was obesitas geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige ziekte onder kinderen van 5-11 jaar die met COVID-19 zijn opgenomen in het ziekenhuis (**aRR=1,4; 95% BI: 1,2-1,6**).
- › Ernstige ziekte werd daarbij gedefinieerd als IC-opname, invasieve beademing of overlijden in het ziekenhuis.



Aantal kinderen in Nederland met onderliggende aandoeningen (risicogroep/griepgroep)

- › Op basis van NIVEL data hebben van de bijna 3 miljoen kinderen tot en met 15 jaar naar schatting 89.000 (3%) een onderliggende aandoening
- › **In de leeftijdsgroep 5-11 jaar zijn dit er ~ 40.000**
- › Dit op basis van oude griepvaccinatie criteria, zonder trisomie 21, obesitas en zonder kinderen verblijvend in instellingen
- › Obesitas is niet in beeld

De gegevens uit deze publicatie mogen met de volgende bronvermelding worden gebruikt:
Hooiveld M, Heins M, Hendriksen J, Korevaar J. Aantal mensen met medische indicatie voor vaccinatie tegen COVID-19. Utrecht: Nivel, <http://www.nivel.nl/publicaties> 2021.

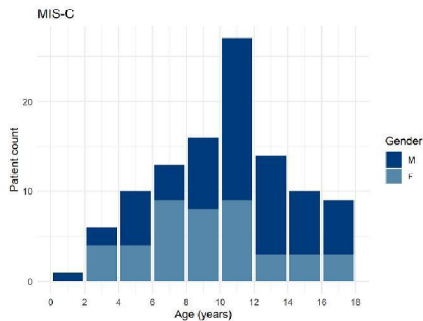


MIS-C



MIS-C in Nederlandse ziekenhuizen

Mediane leeftijd 10.5 jaar (inter-quartile range 7.3 - 13.0 jaar). **64% met blanco voorgeschiedenis** (alle leeftijden)



Characteristic	MIS-C, N = 103 [†]
No past medical history	66/103 (64%)
Asthma	7/103 (6.8%)
Other Lung Disease	0/103 (0%)
Diabetes Mellitus	1/103 (1.0%)
Immunodeficiency	2/103 (1.9%)
Congenital Heart Disease	0/102 (0%)
Abnormal Pulmonary Function Test	0/103 (0%)
Abnormal (cognitive) development	3/100 (3.0%)
Other	25/102 (25%)

7% astma (ongeveer conform NL populatie)
3% autisme spectrum stoornis
4% immunologische aandoening (n=4)

Een kwart had niet met COVID-19 gerelateerde voorgeschiedenis zoals ongevallen, anatomische afwijkingen,...

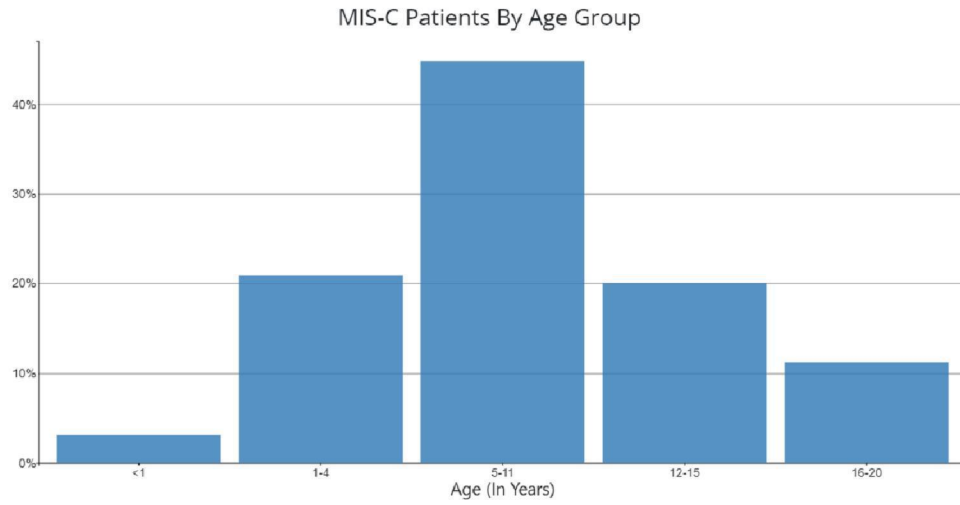
In Nederland geen overlijden aan MIS-C

Van subgroep (n=35) had 82,9% geen afwijkingen coronairen in acute fase,

- 14,7% Z-score $\geq 2,5$ -5
- 2,9% Z-score ≥ 5 -10
- 0% een Z-score ≥ 10



Multisystem Inflammatory Syndrome–Children (MIS-C)



[CDC COVID Data Tracker](#)



Multisystem Inflammatory Syndrome–Children (MIS-C)

- › In de VS werd de incidentie van MIS-C geschat op 316 personen per 1.000.000 SARS-CoV-2 infecties (95% BI: 278-357). Onder kinderen 6-10 jaar was dit 613 per 1.000.000 infecties (95% BI: 464-811).
- › Tussen medio mei 2020 en 1 november 2021 werden in de VS 5.526 gevallen van MIS-C vastgesteld; in 44,7% van de gevallen ging het om de leeftijdsgroep 5-11 jaar (zie figuur volgende slide).
- › 1-2% van de MIS-C gevallen overlijdt, hiervan is ongeveer 20% tussen de 5 en 11 jaar oud.

Payne AB, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA NetwOpen*. 2021;4(6):e2116420. Published 2021 Jun 1. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.16420>

[CDC COVID Data Tracker](#)

Bowen, et al. Demographic and Clinical Factors Associated With Death Among Persons <21 Years Old With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children—United States, February 2020–March 2021, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 8, Issue 8, August 2021 <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab388>



LongCOVID



Lopend onderzoek LongCOVID bij kinderen in NL

- › LongCOVID-onderzoek (RIVM)
- › Co-KIDS (UMCU)
- › CoronaThuis (UMCU)
- › COPP2 (AmsterdamUMC)
- › COVID-HOME (UMCG)
- › POCOCOCHI (Spaarne Gasthuis)
- › SARSLIVA (Spaarne Gasthuis)

Nog geen data



Long-COVID bij kinderen 5-11 jaar

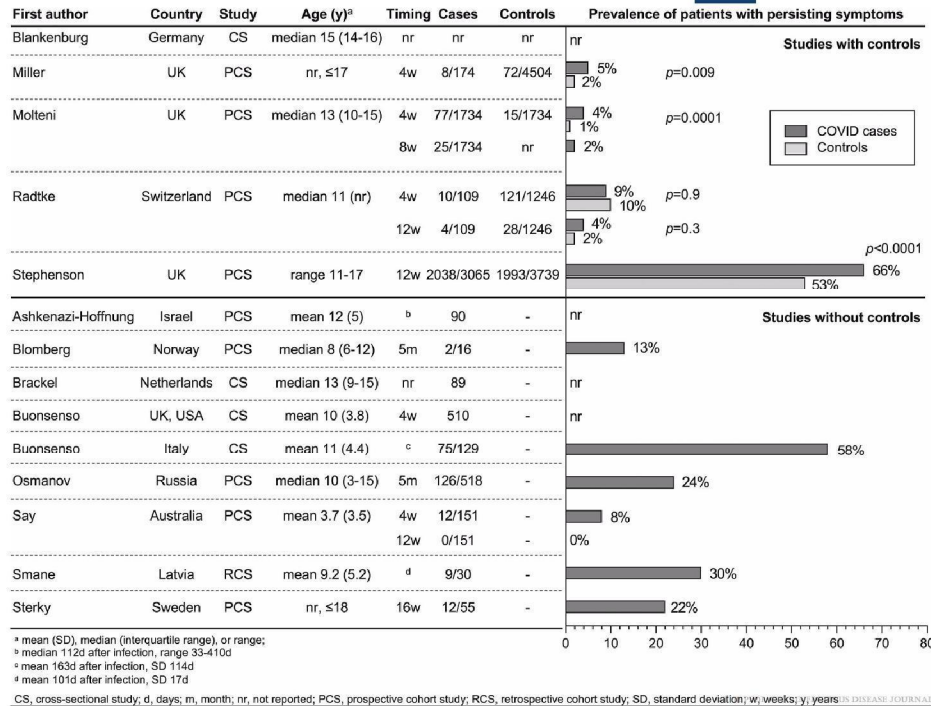
- › Beperkt literatuur beschikbaar met uiteenlopende bevindingen
- › Observationeel, cross-sectional, matched cohort
- › Definitie long COVID niet vastgesteld; 28 tot 423 dagen follow-up
- › Niet altijd PCR bevestigd
- › Long-COVID lijkt voor te komen bij kinderen, maar schattingen van de prevalentie lopen uiteen van 0% tot 27% of zelfs >50%

Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA*. 2021 Jul 15;326(9):869–71. doi: 10.1001/jama.2021.11880

Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Jun;5(6):e22-e23. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00124-3

Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, Valentini P. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr*. 2021 Jul;110(7):2208-2211. doi: 10.1111/apa.15870

How Common is Long COVID in Children and Adolescents?



Proportion of children and adolescents with persistent symptoms after SARS-CoV-2 infection.

Zimmermann, Petra; Pittet, Laure F.; Curtis, Nigel. The Pediatric Infectious Disease Journal 40(12); December 2021. doi: 10.1097/INF.0000000000003328



Long-COVID bij kinderen 5-11 jaar

- > In een studie uit het VK was de mediane ziekteduur 5 dagen (IQR 2-9) in kinderen 5-11 jaar, vergeleken met 7 dagen (IQR 3-12) in kinderen van 11-17 jaar.
- > Van de 588 kinderen van 5-11 jaar had 3,1% een ziekteduur van tenminste 28 dagen (**1,3% van 445 kinderen van 5-11 jaar had een ziekteduur van tenminste 56 dagen**). De symptoomlast was laag, en sommige kinderen die negatief testten op SARS-CoV-2 hadden ook persisterende klachten.
- > **Noorse studie naar medische consulten:** niet verhoogd meer na 3 mnd > 5 jaar; Idem Finse studie presentatie 10-11 geen verhoogde med. Consulten eerste en tweede lijn

Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M, Murray B, Kläser K, Kerfoot E, Chen L, [5.1.2a](#), Hu C, Selvachandran S, Read K, Capdevila Pujol J, Hammers A, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ, Modat M, Absoud M, Duncan EL. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Oct;5(10):708-718. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00198-X

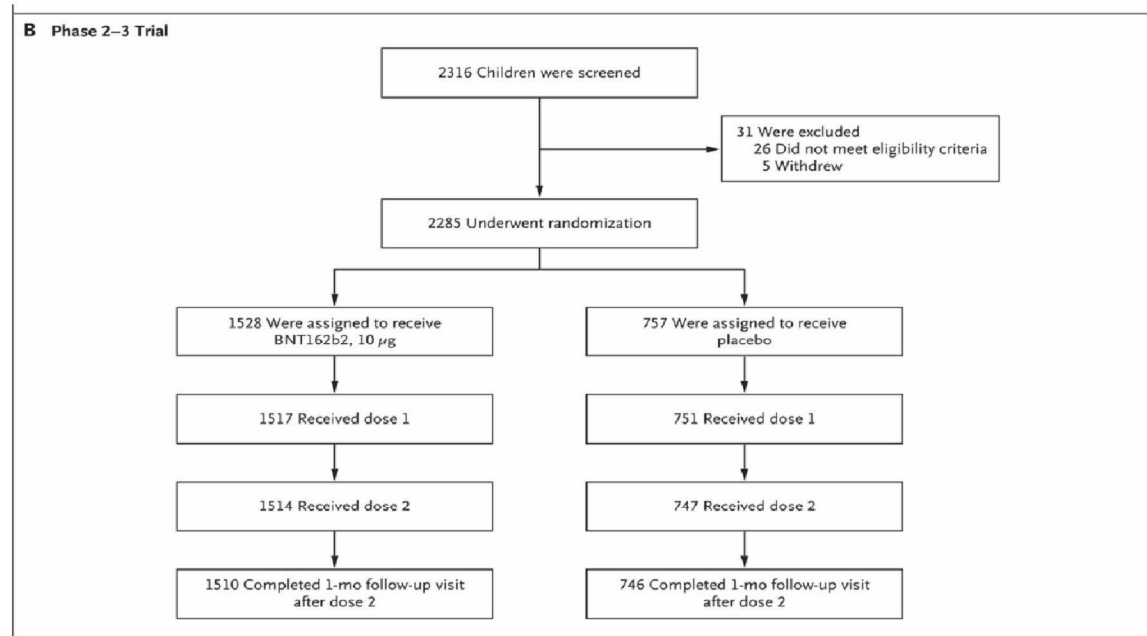
Karin Magnusson et al. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.02.21258211>; t



RCT Pfizer/BioNTech 5- 11 jaar immunologie, efficacy & reactogeniciteit



Screening, Randomization, and Vaccine and Placebo Administration among 5-to-11-Year-Old Children in the Phase 2–3 Trial.



EB Walter et al. *N Engl J Med* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2116298



Results of Serum SARS-CoV-2 Neutralization Assay 1 Month after the Second Dose of BNT162b2 among Participants 5 to 11 and 16 to 25 Yr of Age.*

Table 2. Results of Serum SARS-CoV-2 Neutralization Assay 1 Month after the Second Dose of BNT162b2 among Participants 5 to 11 and 16 to 25 Yr of Age.*

Age Group	BNT162b2 Dose Level	No. of Participants	GMT (95% CI) [†]	Geometric Mean Ratio, 5-to-11-yr-olds vs. 16-to-25-yr-olds (95% CI) [‡]
5–11 yr	10 µg	264	1197.6 (1106.1–1296.6)	1.04 (0.93–1.18)
16–25 yr	30 µg	253	1146.5 (1045.5–1257.2)	—

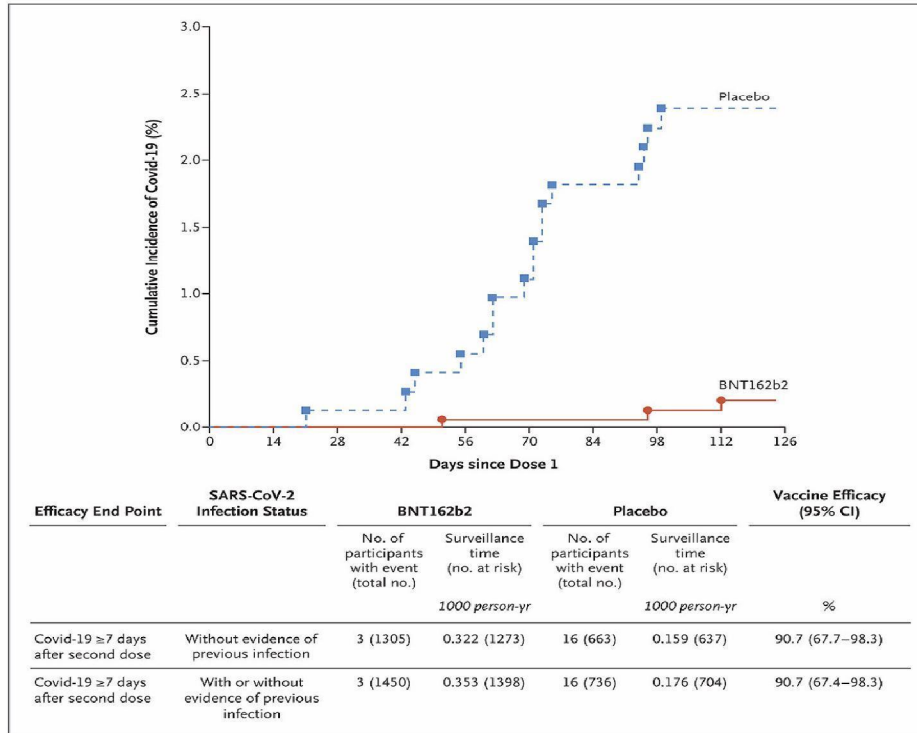
* Results are those that could be evaluated for participants in the immunogenicity population of the immunobridging subset (Table S1) who had no serologic or virologic evidence of past or current SARS-CoV-2 infection up to the visit 1 month after the second dose and who had no history of Covid-19. Twenty-eight of 322 participants 5 to 11 years of age and 27 of 300 participants 16 to 25 years of age were excluded from the immunogenicity population; the most common reasons were that the participant did not have at least one valid and determinate immunogenicity result within 28 to 42 days after the second dose (13 and 21 participants, respectively), which included those who either did not have blood drawn at 1 month or did not have blood drawn within the specified time window, and protocol deviation (10 and 4 participants, respectively). Participants could be excluded for more than one reason. Among those in the population with data that could be evaluated, 30 participants who were 5 to 11 years of age and 20 participants who were 16 to 25 years of age were further excluded because they did not meet the requirement of “without evidence of infection” for the primary comparison.

[†] Geometric mean titers (GMTs) and two-sided 95% confidence intervals were calculated by exponentiation of the mean logarithm of the titers and the corresponding confidence intervals (based on Student’s *t* distribution). Assay results below the lower limit of quantitation were set to 0.5 times the lower limit of quantitation.

[‡] The geometric mean ratio and two-sided 95% confidence intervals were calculated by exponentiation of the mean difference of the logarithms of the titers (the 5-to-11-year-old cohort minus the 16-to-25-year-old cohort) and the corresponding confidence intervals (based on Student’s *t* distribution). The immunobridging criterion was met because the lower boundary of the two-sided confidence interval for the geometric mean ratio was greater than 0.67 and the point estimate of the geometric mean ratio was 0.8 or more.



Vaccine Efficacy in Children 5 to 11 Years of Age.



EB Walter et al. N Engl J Med 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2116298



Bijwerkingen / reactogeniciteit

10/10/2023



VEILIGHEID & REACTOGENICITEIT VACCINATIE BIJ KINDEREN 5-11 JAAR

Onderzocht vaccin	Type onderzoek	Onderzochte patiënten (n)	Bijwerkingen	Overig	Ref.	
Pfizer, two-dose regimen of 10 µg (normally in age 12 or older: 30 µg)	Phase 1/2/3 dose-escalation study in healthy children on a two-dose schedule (approximately 21 days apart)	Children 5 to 11 years of age: 3100 vaccine recipients, 1538 placebo. Safety data: 1444 vaccine recipients with follow-up of at least 2 months after 2 nd dose		Dose 1 n=1511	Dose 2 n=1501	Side effects were generally mild to moderate in severity and occurred within two days after vaccination, and most went away within one to two days. Pfizer and BioNTech Announce Positive Topline Results From Pivotal Trial of COVID-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years Pfizer FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Children 5 through 11 Years of Age FDA Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 26, 2021 Meeting Briefing Document- FDA
			Pain at injection site	74.1%	71.0%	
			Redness	14.7%	18.5%	
			Swelling	10.5%	15.3%	
			Fever	2.5%	6.5%	
			Fatigue	33.6%	39.4%	
			Headache	22.4%	28.0%	
			Chills	4.6%	9.8%	
			Vomiting	2.2%	1.9%	
			Diarrhea	5.9%	5.3%	
			Muscle pain	9.1%	11.7%	
Joint pain	3.3%	5.2%				
Use of pain or antipyretic medication	14.4%	19.7%				



VEILIGHEID & REACTOGENICITEIT VACCINATIE BIJ KINDEREN 5-11 JAAR

Onderzocht vaccin	Type onderzoek	Onderzochte patiënten (n)	Bijwerkingen	Overig	Ref.	
Pfizer, two-dose regimen of 10 µg (normally in age 12 or older: 30 µg)	Phase 1/2/3 dose-escalation study in healthy children on a two-dose schedule (approximately 21 days apart)	Children 5 to 11 years of age: 3100 vaccine recipients, 1538 placebo. Safety data: 1444 vaccine recipients with follow-up of at least 2 months after 2 nd dose	Unsolicited adverse events, any dose	There were no reports of myocarditis/pericarditis or anaphylaxis, and no participant deaths. Subgroup safety analyses by gender, race and ethnicity, obesity and baseline SARS-CoV-2 status showed no notable differences compared to the overall study population, although some subgroups were too small to draw meaningful conclusions.	Pfizer and BioNTech Announce Positive Topline Results From Pivotal Trial of COVID-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years Pfizer FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Children 5 through 11 Years of Age FDA Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 26, 2021 Meeting Briefing Document- FDA	
			Lymfadenopathy			0.9%
			Otitis externa			0.5%
			Arthropod bite			0.3%
			Nasal congestion			0.3%
			Oropharyngeal pain			0.3%
			Rash			0.3%
			Angioedema			0.3%
			Arthritis			0.07%
Hypersensitivity	0.92%					



COVID-19 vaccinatie en MIS-C

- › PRAC: vooralsnog geen relatie MIS-C na vaccinatie
- › Voorkomt vaccinatie MIS-C? Zeer waarschijnlijk wel



Modellering RIVM



Methods

- > Used a deterministic, age-structured SEIR model to simulate disease outcomes under different vaccination scenarios (18+, 12+, 5+)¹
- > The model accounts for differences in contact patterns, susceptibility, and infectiousness by age group
- > **Assumptions**
 - Parameter values (e.g., transmission rate, VE) consistent with Delta variant
 - Forward simulations performed from 22 June 2021 (first day of vaccination of 12-17-year-olds) to 31 March 2022
 - Vaccination of 5-11-year-olds begins 24 October 2021
 - Vaccination coverage of 5-11-year-olds is 75%
 - All non-pharmaceutical interventions relaxed on 1 November 2021

¹Ainslie et al. 2021 medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.21.21265318>



Results

- **Upon the release of all non-pharmaceutical interventions, a rise in cases occurred regardless of vaccination strategy (Figure 1).**
- Comparing vaccination extension to adolescents (12+; 75% uptake) to vaccinating only adults (18+) we found overall reductions of:
 - 5.7% (4.4%, 6.9%) of cases,
 - 2.0% (0.7%, 3.2%) of hospital admissions, and
 - 1.7% (0.6%, 2.8%) of IC admissions.
- Comparing vaccination extension to adolescents and children (5+, 75% uptake) to vaccinating only adults (18+) we found overall reductions of:
 - 8.7% (7.5%, 9.9%) reduction in cases,
 - 3.2% (2.0%, 4.5%) reduction in hospital admissions, and
 - 2.4% (1.2%, 3.5%) reduction in IC admissions.
- **Benefits of extending vaccination were larger within the age groups included in the vaccination program extension than in other age groups (Figure 1 inset).**
- The benefits of vaccinating adolescents and children were smaller if vaccine protection wanes.

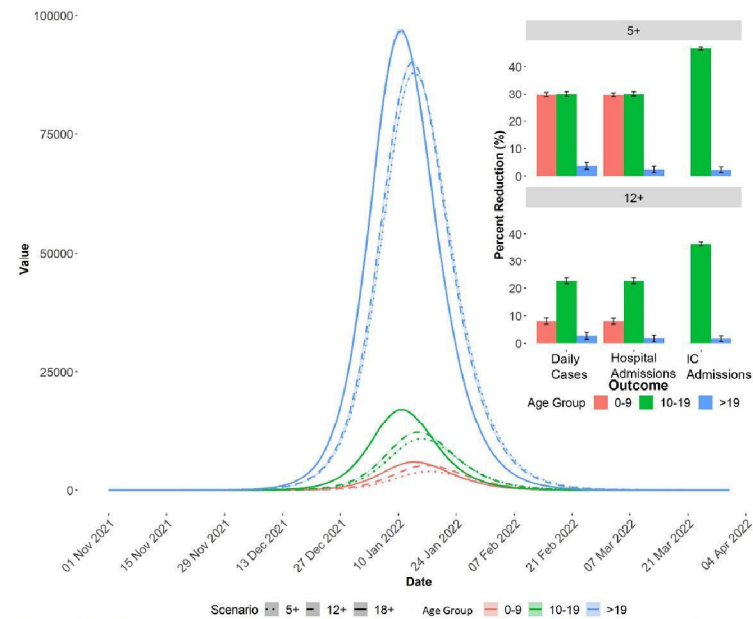


Figure 1. Daily cases for each vaccination scenario (5+, 12+, 18+) by age group (main) and percent reductions in disease outcomes in 5+ and 12+ vaccination scenarios compared to 18+ scenario (inset). Simulations were run from 22 June 2021 to 31 March 2022 with constant vaccine effectiveness. Control measures are relaxed on 1 November 2021.

9 November 2021



Back up slides



Multisystem Inflammatory Syndrome–Children (MIS-C)

- › In een studie uit de VS naar de eigenschappen van kinderen & adolescenten met MIS-C in vergelijking met kinderen met ernstige COVID-19 bleken bepaalde klinische syndromen geassocieerd te zijn met MIS-C.
- › In vergelijking met patiënten met ernstige COVID-19 hadden patiënten met MIS-C vaker cardiovasculaire of mucocutane afwijkingen. Patiënten met MIS-C waren vaker 6-12 jaar oud (aRR 1,51; 95% BI 1,33-1,72 vs. 0-5 jaar)



Ziekenhuis en IC opnamen 2021 naar leeftijd in Nederland

Maand	Leeftijdsgroep	Aantal meldingen	Aantal Opnames (NICE)	Aantal IC opnames (NICE)
jan-21	0-4	260	23	0
jan-21	5-11	2131	8	0
jan-21	12-18	14849	32	3
feb-21	0-4	409	23	0
feb-21	5-11	2044	8	0
feb-21	12-18	8274	8	0
mrt-21	0-4	812	38	0
mrt-21	5-11	6132	6	0
mrt-21	12-18	17442	10	0
apr-21	0-4	1204	47	0
apr-21	5-11	6973	6	0
apr-21	12-18	23108	28	1
mei-21	0-4	982	46	0
mei-21	5-11	3554	7	0
mei-21	12-18	17648	20	0
jun-21	0-4	261	17	0
jun-21	5-11	1436	2	0
jun-21	12-18	6630	10	0
jul-21	0-4	551	26	0
jul-21	5-11	2679	2	0
jul-21	12-18	31950	10	1
aug-21	0-4	525	46	0
aug-21	5-11	1966	6	0
aug-21	12-18	10827	7	0
sep-21	0-4	437	35	0
sep-21	5-11	3767	5	0
sep-21	12-18	7665	3	0
okt-21	0-4	507	49	0
okt-21	5-11	6049	4	0
okt-21	12-18	11253	8	1

Leeftijdsgroep	Aantal opnames in 2021	Aantal IC opnames in 2021
0-4	350	0
5-11	54	0
12-18	136	6



Risicofactoren ernstig beloop

10/10/2023



VEILIGHEID & REACTOGENICITEIT VACCINATIE BIJ KINDEREN 5-11 JAAR

Onderzocht vaccin	Type onderzoek	Onderzochte patiënten (n)	Bijwerkingen	Overig	Ref.
Moderna, two-dose regimen	Phase 2/3, 2-part, open-label, dose-escalation, age de-escalation, randomized, observer-blind, placebo-controlled, expansion study	Children 6 months – 11 years	No results available yet		A Study to Evaluate Safety and Effectiveness of mRNA-1273 COVID-19 Vaccine in Healthy Children Between 6 Months of Age and Less Than 12 Years of Age - Full Text View - ClinicalTrials.gov



VEILIGHEID & REACTOGENICITEIT VACCINATIE BIJ KINDEREN 12-17 JAAR

Onderzocht vaccin	Type onderzoek	Onderzochte patiënten (n)	Bijwerkingen	Overig	Ref.
Pfizer, two-dose regimen of 30 µg	Phase 3 randomized, placebo-controlled, observer-blinded trial	2260 adolescents 12 to 15 years of age. 1131 Pfizer, 1129 placebo	Injection-site pain [in 79 to 86% of participants]. Fatigue [in 60 to 66%]. Headache [in 55 to 65%]. Fever [in 20%, after 2 nd dose]. Lymphadenopathy [0.8%]. No thromboses or hypersensitivity adverse events or vaccine-related anaphylaxis was seen. there were no vaccine-related serious adverse events	Safety was assessed up to 6 months after 2 nd dose	Frencik et al. N Engl J Med 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107456.
Moderna, two-dose regimen of 100 µg	Phase 2-3, randomized, placebo-controlled trial	3732 adolescents 12 to 17 years of age. 2489 Moderna, 1243 placebo	Injection-site pain [in 93.1%]. Headache [44.6% 1 st injection, 70.2% 2 nd injection]. Fatigue [47.9% 1 st and 67.8% after 2 nd injection]. Grade 3 local adverse reactions occurred in 6.8% of the participants after the first injection and in 8.9% after the second injection. Local reactions with onset after day 7 after any injection occurred in 1.3% [erythema in 0.7%, swelling in 0.4%, and axillary swelling or tenderness in 0.4%]. The most common adverse events up to 28 days after any injection were injection-site lymphadenopathy [in 4.3%] and headache [in 2.4%]. No serious adverse events were noted.	Median duration of follow-up after 2 nd injection was 53 days (at least 28 days). Solicited local or systemic reactions generally persisted for a mean of approximately 4 days.	Ali et al. N Engl J Med 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2109522



Risicogroepen ernstige ziekte kinderen 5-11 jaar

- › Een recente meta-analyse (n=56 studies) laat zien dat de studies naar risicofactoren voor ernstige COVID-19 bij kinderen veelal van lage kwaliteit zijn, met aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies.
- › Onderliggende aandoeningen, waaronder obesitas, chronische longziekte, aangeboren hartaandoeningen en neurologische aandoeningen waren geassocieerd met een slechte prognose in kinderen & adolescenten <18 jaar.
- › In een van de geïnccludeerde studies waarin de resultaten werden uitgesplitst per leeftijdsgroep, werden naast de risicofactoren voor ernstige ziekte bij ziekenhuisopname (d.w.z. IC-opname, invasieve beademing of overlijden) ook risicofactoren voor ziekenhuisopname onderzocht (tabel volgende slide).

Shi Q, Wang Z, Liu J, Wang X, Zhou Q, Li Q, Yu Y, Luo Z, Liu E, Chen Y; COVID-19 evidence and recommendations working group. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Nov;41:101155. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101155.3335.

Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B, Pennington AF, Danielson ML, DeSisto CL, Chevinsky JR, Schieber LZ, Yusuf H, Baggs J, Mac Kenzie WR, Wong KK, Boehmer TK, Gundlapalli AV, Goodman AB. Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1;4(6):e2111182. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182



Risicogroepen ernstige ziekte kinderen 5-11 jaar

Leeftijdsgroep 6-11 jr	RR ziekenhuisopname (95% BI) n= 7.752	RR ernstige ziekte* (95% BI) n= 496
Astma	1,40 (1,15-1,71)**	0,97 (0,77-1,22)
Neurologische ontwikkelingsstoornissen	2,20 (1,64-2,95)**	0,75 (0,54-1,05)
Obesitas	3,65 (2,62-5,10)**	1,17 (0,82-1,66)
Andere aandoeningen bovenste luchtwegen	1,52 (1,00-2,32)	0,98 (0,70-1,37)
Epilepsie/convulsies	2,09 (1,35-3,23)**	1,54 (1,05-2,26)**
Slokdarmaandoeningen	1,04 (0,68-1,60)	1,12 (0,72-1,75)
Anders***	1,69 (1,09-2,63)**	0,98 (0,63-1,52)
Angststoornissen	2,27 (1,35-3,83)**	1,13 (0,74-1,74)
Slaap/waakstoornissen	1,78 (1,21-2,62)**	1,82 (1,35-2,45)**

*IC-opname, invasieve beademing of overlijden bij ziekenhuisopname

** p<0,05

***Kinderen die andere medische zorg nodig hebben, zoals bijvoorbeeld nierdialyse, of die wachten op orgaantransplantatie

Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B, Pennington AF, Danielson ML, DeSisto CL, Chevinsky JR, Schieber LZ, Yusuf H, Baggs J, Mac Kenzie WR, Wong KK, Boehmer TK, Gundlapalli AV, Goodman AB. Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children. JAMA Netw Open. 2021 Jun 1;4(6):e2111182. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182



Risicogroepen ernstige ziekte kinderen 5-11 jaar

- › In een recente studie uit de VS (niet opgenomen in de meta-analyse van Shi et al.) was obesitas geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige ziekte onder kinderen van 5-11 jaar die met COVID-19 zijn opgenomen in het ziekenhuis (aRR=1,4; 95% BI: 1,2–1,6).
- › Ernstige ziekte werd daarbij gedefinieerd als IC-opname, invasieve beademing of overlijden in het ziekenhuis.

Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, et al. Risk factors for severe COVID-19 in children. *Pediatrics*. 2021; [Risk Factors for Severe COVID-19 in Children | American Academy of Pediatrics \(aappublications.org\)](#).



MIS-C



Multisystem Inflammatory Syndrome–Children (MIS-C)

- › In een studie uit de VS naar de eigenschappen van kinderen & adolescenten met MIS-C in vergelijking met kinderen met ernstige COVID-19 bleken bepaalde klinische syndromen geassocieerd te zijn met MIS-C.
- › In vergelijking met patiënten met ernstige COVID-19 hadden patiënten met MIS-C vaker cardiovasculaire of mucocutane afwijkingen. Patiënten met MIS-C waren vaker 6-12 jaar oud (aRR 1,51; 95% BI 1,33-1,72 vs. 0-5 jaar)



LongCOVID



Long-COVID bij kinderen 5-11 jaar

- › Weinig literatuur beschikbaar met uiteenlopende bevindingen.
- › Long-COVID lijkt voor te komen bij kinderen, maar schattingen van de prevalentie lopen uiteen van 0% tot 27%, mede door methodologische verschillen tussen de studies (o.a. in de casusdefinitie).

Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA*. 2021 Jul 15;326(9):869–71. doi: 10.1001/jama.2021.11880

Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Jun;5(6):e22-e23. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00124-3

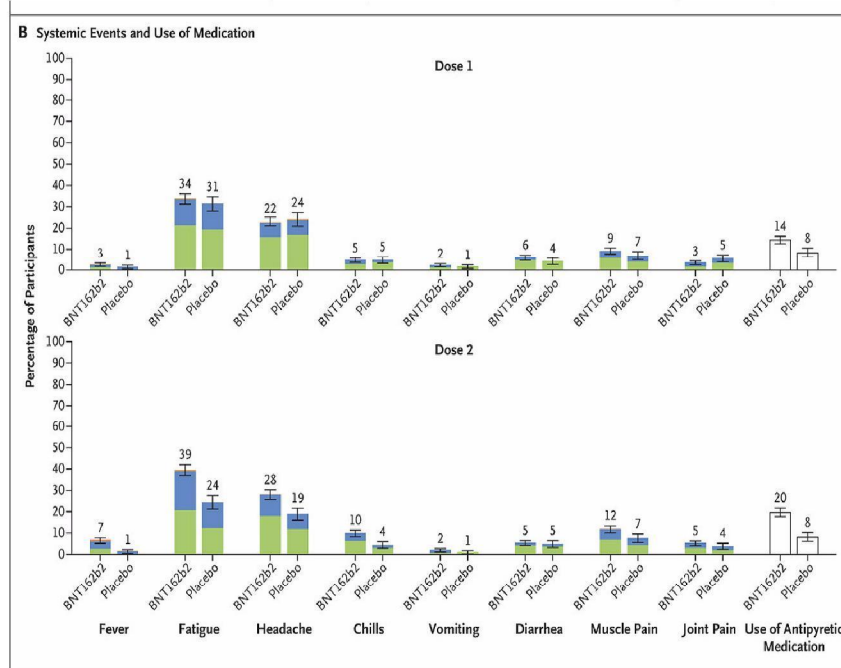
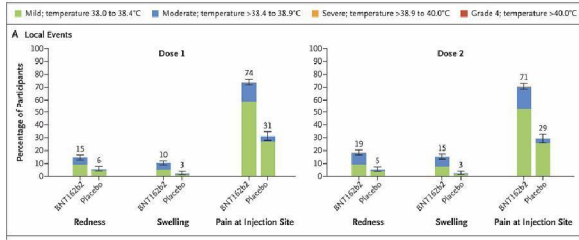
Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, Valentini P. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr*. 2021 Jul;110(7):2208-2211. doi: 10.1111/apa.15870



Bijwerkingen / reactogeniciteit

10/10/2023

Local Reactions and Systemic Events Reported in the Phase 2–3 Trial within 7 Days after Injection of BNT162b2 or Placebo.



EB Walter et al. N Engl J Med 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2116298



VEILIGHEID & REACTOGENICITEIT VACCINATIE BIJ KINDEREN 5-11 JAAR

Onderzocht vaccin	Type onderzoek	Onderzochte patiënten (n)	Bijwerkingen	Overig	Ref.
Moderna, two-dose regimen	Phase 2/3, 2-part, open-label, dose-escalation, age de-escalation, randomized, observer-blind, placebo-controlled, expansion study	Children 6 months – 11 years	No results available yet		A Study to Evaluate Safety and Effectiveness of mRNA-1273 COVID-19 Vaccine in Healthy Children Between 6 Months of Age and Less Than 12 Years of Age - Full Text View - ClinicalTrials.gov



VEILIGHEID & REACTOGENICITEIT VACCINATIE BIJ KINDEREN 12-17 JAAR

Onderzocht vaccin	Type onderzoek	Onderzochte patiënten (n)	Bijwerkingen	Overig	Ref.
Pfizer, two-dose regimen of 30 µg	Phase 3 randomized, placebo-controlled, observer-blinded trial	2260 adolescents 12 to 15 years of age. 1131 Pfizer, 1129 placebo	Injection-site pain [in 79 to 86% of participants]. Fatigue [in 60 to 66%]. Headache [in 55 to 65%]. Fever [in 20%, after 2 nd dose]. Lymphadenopathy [0.8%]. No thromboses or hypersensitivity adverse events or vaccine-related anaphylaxis was seen. there were no vaccine-related serious adverse events	Safety was assessed up to 6 months after 2 nd dose	Freneck et al. N Engl J Med 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107456.
Moderna, two-dose regimen of 100 µg	Phase 2-3, randomized, placebo-controlled trial	3732 adolescents 12 to 17 years of age. 2489 Moderna, 1243 placebo	Injection-site pain [in 93.1%]. Headache [44.6% 1 st injection, 70.2% 2 nd injection]. Fatigue [47.9% 1 st and 67.8% after 2 nd injection]. Grade 3 local adverse reactions occurred in 6.8% of the participants after the first injection and in 8.9% after the second injection. Local reactions with onset after day 7 after any injection occurred in 1.3% [erythema in 0.7%, swelling in 0.4%, and axillary swelling or tenderness in 0.4%]. The most common adverse events up to 28 days after any injection were injection-site lymphadenopathy [in 4.3%] and headache [in 2.4%]. No serious adverse events were noted.	Median duration of follow-up after 2 nd injection was 53 days (at least 28 days). Solicited local or systemic reactions generally persisted for a mean of approximately 4 days.	Ali et al. N Engl J Med 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2109522



- > PRAC: geen aanwijzingen optreden MIS-C na vaccinatie



Modellering RIVM



Results

- **Upon the release of all non-pharmaceutical interventions, a rise in cases occurred regardless of vaccination strategy (Figure 1).**
- Comparing vaccination extension to adolescents (12+; 75% uptake) to vaccinating only adults (18+) we found overall reductions of:
 - 5.7% (4.4%, 6.9%) of cases,
 - 2.0% (0.7%, 3.2%) of hospital admissions, and
 - 1.7% (0.6%, 2.8%) of IC admissions.
- Comparing vaccination extension to adolescents and children (5+, 75% uptake) to vaccinating only adults (18+) we found overall reductions of:
 - 8.7% (7.5%, 9.9%) reduction in cases,
 - 3.2% (2.0%, 4.5%) reduction in hospital admissions, and
 - 2.4% (1.2%, 3.5%) reduction in IC admissions.
- **Benefits of extending vaccination were larger within the age groups included in the vaccination program extension than in other age groups (Figure 1 inset).**
- The benefits of vaccinating adolescents and children were smaller if vaccine protection wanes.

Ainslie et al.

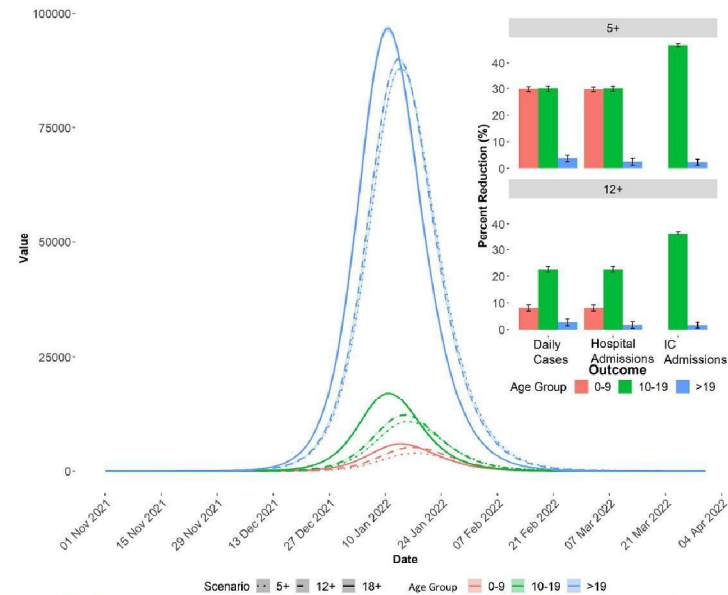


Figure 1. Daily cases for each vaccination scenario (5+, 12+, 18+) by age group (main) and percent reductions in disease outcomes in 5+ and 12+ vaccination scenarios compared to 18+ scenario (inset). Simulations were run from 22 June 2021 to 31 March 2022 with constant vaccine effectiveness. Control measures are relaxed on 1 November 2021.

9 November 2021



Long-COVID bij kinderen 5-11 jaar

- › Weinig literatuur beschikbaar met uiteenlopende bevindingen.
- › Long-COVID lijkt voor te komen bij kinderen, maar schattingen van de prevalentie lopen uiteen van 0% tot 27%, mede door methodologische verschillen tussen de studies (o.a. in de casusdefinitie).

Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA*. 2021 Jul 15;326(9):869–71. doi: 10.1001/jama.2021.11880

Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Jun;5(6):e22-e23. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00124-3

Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, Valentini P. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr*. 2021 Jul;110(7):2208-2211. doi: 10.1111/apa.15870



LONG COVID



Resultaten RIVM LongCOVID-onderzoek

> Prospectief:

- Aantal deelnemende kinderen van 5 t/m 11 jaar die positief testten: **159**
- Aantal deelnemende populatiecontroles van 5 t/m 11 jaar: **272**
- zeer kleine groep vulde de follow-up na 3 maanden tot nu toe in.
- Het is te vroeg om uitspraak te kunnen doen over het aantal kinderen dat long covid klachten krijgt en wat risicofactoren zijn voor het krijgen van deze langdurige klachten.

> Retrospectief:

- 33 kinderen met langdurige klachten na corona doen mee.
- Vermoeidheid (73%), hoofdpijn (48%) en concentratieproblemen (39%) zijn de meest gerapporteerde symptomen.
- De meerderheid (81%) van ouders geeft aan dat de symptomen van hun kind een grote invloed hebben op het dagelijks leven.
- 39% van de kinderen misten schooldagen en 6% gaat zelfs helemaal niet naar school door de klachten.



Long-COVID bij kinderen 5-11 jaar

- › Definitie nog niet bekend;
- › Recent review met 17 relevante publicaties met >10 deelnemers; (UCL)
- › Zeer uiteenlopende bevindingen: schattingen van de prevalentie lopen uiteen van 0% tot 51%, mede door methodologische verschillen tussen de studies (o.a. in de casusdefinitie).
- › Recente Preprint uit Duitsland langdurige symptomen bij 1-11 jaar idem 12-17 jaar

Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA*. 2021 Jul 15;326(9):869–71. doi: 10.1001/jama.2021.11880

Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Jun;5(6):e22-e23. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00124-3

Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, Valentini P. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr*. 2021 Jul;110(7):2208-2211. doi: 10.1111/apa.15870