

Avis n°2022.0014/AC/SESPEV du 17 février 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place du vaccin Janssen dans stratégie de vaccination contre la Covid-19

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 février 2022,

Vu les articles L. 161-37 et suivants du code de la sécurité sociale ;
Vu l'article L. 3111-1 du code de la santé publique ;
Vue la saisine du Directeur général de la santé en date du 8 février 2022 ;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

La HAS a été saisie par le Directeur général de la santé le 8 février 2022 afin de préciser la place du vaccin Janssen dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19 suite à l'avis du 13 janvier 2022 du collège de la HAS relatif à la place du vaccin Janssen en seconde dose et en dose de rappel¹ et compte tenu des nouvelles données de pharmaco-épidémiologie issues du rapport EPI-PHARE du 18 janvier 2022². La HAS est interrogée sur trois points particuliers :

- Dans le rapport EPI-PHARE, les résultats d'une nouvelle étude de pharmaco-épidémiologie suggèrent notamment une légère augmentation des risques d'infarctus aigu du myocarde dans les deux semaines suivant la vaccination avec Janssen. La HAS est interrogée sur les implications éventuelles de ces nouvelles données sur la place attribuée au vaccin Janssen dans la campagne de vaccination actuelle ;
- Dans son avis du 13 janvier 2022, la HAS recommande l'utilisation du vaccin Janssen pour le rappel, uniquement en seconde intention (en alternative aux vaccins à ARNm) et uniquement après un schéma de primo-vaccination complet avec un vaccin à ARNm (rappel hétérologue). La HAS est interrogée sur la possibilité d'élargir cette recommandation d'utilisation du vaccin Janssen en rappel après d'autres schémas de primovaccination ;
- Dans le cadre du passe vaccinal, le délai pour activer le certificat après la vaccination peut varier en fonction du nombre de doses administrées et du type de vaccin utilisé. Il est de 7 jours après une deuxième dose et un rappel avec un vaccin à ARNm et de 28 jours après une première dose avec le vaccin Janssen. La HAS est interrogée sur le délai d'activation à préconiser après une deuxième dose et un rappel avec le vaccin Janssen.

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- Les résultats de l'étude de pharmaco-épidémiologie réalisée par EPI-PHARE (voir résumé en Annexes) qui confirment la sécurité des vaccins à ARNm vis-à-vis du risque d'événements cardiovasculaires graves chez les adultes de moins de 75 ans. En revanche, dans cette étude, le vaccin Janssen apparaît associé à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde dans la première semaine (IR=1,57 [1,02 ; 2,44]) et la deuxième (IR=1,75 [1,16 ; 2,62]) suivant la vaccination dans cette population. À ce stade, ces

¹ Haute Autorité de Santé. Avis n° 2022.0004/AC/SESPEV du 13 janvier 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place du vaccin Janssen en seconde dose et en dose de rappel dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3309607/fr/avis-n-2022-0004/ac/sespev-du-13-janvier-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-du-vaccin-janssen-en-seconde-dose-et-en-dose-de-rappel-dans-la-strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19

² Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Botton J, Jabagi MJ, Bertrand M, et al. Evaluation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie pulmonaire suite aux différents vaccins antiCOVID-19 chez les adultes de moins de 75 ans en France. Rapport complet. Saint-Denis: EPI-PHARE; 2022. https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/01/epi-phare_rapport_vaccins_covid-19_risques_cv_graves_18-74_ans.pdf

résultats préliminaires doivent être interprétés avec précaution (cf. limites méthodologiques décrites en annexe) et nécessitent d'être confirmés par d'autres études au niveau international.

- Le point de situation sur la surveillance des vaccins contre la Covid-19 par l'ANSM sur la période du 14/01/2022 au 27/01/2022³. La vaccination avec le vaccin Janssen a débuté en France le 24 avril 2021 chez les personnes âgées de plus de 55 ans. Au total, plus de 1 079 000 injections ont été réalisées au 27 janvier 2022. Suite à l'étude conduite par EPI-PHARE, les CRPV ont passé en revue l'ensemble des cas d'infarctus du myocarde (IDM). Seize cas ont été déclarés depuis le début du suivi, chez 12 hommes et 4 femmes d'âge moyen de 58,5 ans. Parmi eux, 12 avaient des facteurs de risque cardiovasculaire, 2 n'en avaient pas et 2 n'étaient pas renseignés. Le nombre de cas n'est pas supérieur à celui attendu en population générale, mais a tout de même fait l'objet d'un signal potentiel, compte tenu notamment du risque de sous-déclaration inhérent aux données de pharmacovigilance. Ces données vont être remontées au niveau européen à l'EMA (les premières discussions auront lieu lors d'une réunion du PRAC qui se tiendra du 7 au 10 mars 2022). Il n'y a pas eu d'autre nouveau signal identifié sur la période avec le vaccin Janssen.
- Les données de pharmacovigilance disponibles au niveau mondial suite à l'administration de plus de 38 millions de doses du vaccin Janssen⁴ (plus de 15 millions aux États-Unis et plus de 16 millions au sein de l'UE). À ce jour, aucun signal en lien avec le risque d'infarctus du myocarde n'a été identifié au niveau Européen ou au niveau des États-Unis⁵.
- L'autorisation de mise sur le marché du vaccin Covid-19 Janssen qui prévoit depuis le 15 décembre 2021 qu'« une dose de rappel de ce vaccin peut être administrée comme dose de rappel hétérologue après un schéma de primo-vaccination complet par un vaccin à ARNm » et qu'une deuxième dose de ce vaccin peut être administrée au moins deux mois après l'administration d'une première dose de ce vaccin chez les personnes âgées de 18 ans et plus⁶.
- L'absence de données d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance disponibles sur l'utilisation du vaccin Janssen en rappel après un schéma de primovaccination autre qu'avec un vaccin à ARNm.
- La moindre efficacité vaccinale de Janssen, selon un schéma vaccinal à une dose, par rapport aux vaccins à ARNm, en particulier sur le nombre d'hospitalisation (ces données ayant conduit la HAS à recommander un schéma vaccinal à deux doses depuis le mois d'août 2021⁷), et le manque de données sur le variant omicron.
- Les données issues de l'étude pivotale ENSEMBLE2⁸ (Figure S2) qui montrent qu'une efficacité est observée rapidement (environ 7 jours) après l'administration d'une deuxième dose de Janssen chez des personnes ayant reçu une première dose, en comparaison avec le groupe placebo.

La HAS rappelle, conformément à ses recommandations antérieures, qu'il **convient de privilégier l'utilisation des vaccins à ARNm (primovaccination et dose de rappel) quand cela est possible, y compris pour ceux qui ont déjà reçu une dose du vaccin Janssen.**

³ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la Covid-19 - Période du 14/01/2022 au 27/01/2022. Saint-Denis: ANSM; 2022. <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-14-01-2022-au-27-01-2022>

⁴ Données transmises à la HAS par l'ANSM à partir du dernier *Monthly Summary Safety Report* de Janssen du 2 décembre 2021 (dont la date limite de recueil des données est au 31 octobre 2021)

⁵ Centers for Disease Control and Prevention, Oliver S. Updates to the benefit/risk assessment for Janssen COVID-19 vaccines: applying the evidence to recommendation framework. ACIP meeting, december 16, 2021. Atlanta: CDC; 2021. https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/04_COVID_Oliver_2021-12-16.pdf

⁶ Agence européenne des médicaments. COVID-19 Vaccine Janssen, suspension injectable. Vaccin contre la COVID-19 (Ad26.COV2-S [recombinant]). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf

⁷ La HAS a en effet recommandé : dans son avis du 23 août 2021, d'administrer une deuxième dose avec un ARNm aux personnes ayant reçu une première dose de Janssen ; puis dans son avis du 14 janvier 2022 d'administrer une deuxième dose de vaccin Janssen, en cas d'impossibilité à recevoir un ARNm chez les personnes ayant déjà reçu une première dose de Janssen.

⁸ Hardt K, Vandebosch A, Sadoff J, Gars ML, Truyers C, Lowson D, *et al.* Efficacy and safety of a booster regimen of Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19 [preprint]. medRxiv 2022. <http://dx.doi.org/10.1101/2022.01.28.22270043>

La HAS souhaite que les données rapportées par EPI-PHARE, suggérant une augmentation du risque d'infarctus du myocarde dans les deux semaines suivant la vaccination avec Janssen, fasse rapidement l'objet d'un examen par l'EMA afin d'être confrontées aux données européennes de pharmacovigilance disponibles à date.

Dans l'attente des conclusions des instances européennes, la HAS recommande, dans le cadre de la stratégie vaccinale contre la Covid-19, de surseoir à l'utilisation du vaccin Janssen, à l'exception des personnes à risque de forme sévère qui présentent une contre-indication à un vaccin ARNm. Le vaccin Janssen peut continuer à leur être proposé dans le cadre d'une décision médicale partagée après avoir apporté au patient une information claire sur les bénéfices et les risques potentiels.

La HAS rappelle que le vaccin Nuvaxovid® (Novavax) peut être utilisé en primo-vaccination chez les personnes qui ne souhaitent ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm et qu'il existe également désormais des traitements efficaces contre les formes sévères de Covid-19 dont les patients peuvent bénéficier.

Concernant l'utilisation du vaccin Janssen pour le rappel (dans l'attente des conclusions du PRAC, **uniquement chez les personnes à risque de forme sévère qui présentent une contre-indication à un vaccin ARNm**), la HAS confirme sa recommandation du 13 janvier 2022⁹ et considère qu'elle est possible après un schéma de primo-vaccination complet avec un vaccin à ARNm, conformément à son AMM et dans l'attente de données d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance sur l'utilisation du vaccin Janssen en rappel après d'autres schémas de primovaccination. En réponse à la saisine susvisée, la HAS précise qu'il est également possible d'utiliser le vaccin Janssen après les schémas de primovaccination suivants :

- Janssen + ARNm ;
- Infection + ARNm ;
- ARNm + Infection (survenue plus de 15 jours après l'injection) ;

Enfin, pour les personnes recevant une deuxième dose ou un rappel avec le vaccin Janssen, la HAS recommande de respecter un délai de **7 jours** pour activer le certificat vaccinal, en cohérence avec les données cliniques disponibles sur ce vaccin et avec le délai appliqué pour les vaccins à ARNm.

La HAS adaptera cette recommandation en fonction des nouvelles données cliniques et des analyses pharmaco-épidémiologiques disponibles.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 février 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

⁹ Haute Autorité de Santé. Avis n° 2022.0004/AC/SESPEV du 13 janvier 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place du vaccin Janssen en seconde dose et en dose de rappel dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3309607/fr/avis-n-2022-0004/ac/sespev-du-13-janvier-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-du-vaccin-janssen-en-seconde-dose-et-en-dose-de-rappel-dans-la-strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19

Annexes

Résumé de l'étude « évaluation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie pulmonaire suite aux différents vaccins anti-COVID-19 chez les adultes de moins de 75 ans en France » conduite par le Groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE¹⁰

Objectif : L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le risque à court terme d'événements cardiovasculaires graves associé aux différents vaccins anti-COVID-19 utilisés chez les 46,5 millions d'adultes de moins de 75 ans en France.

Méthodes : Tous les adultes de moins de 75 ans hospitalisés pour embolie pulmonaire, infarctus aigu du myocarde, ou accident vasculaire cérébral hémorragique ou ischémique en France sur la période de disponibilité des vaccins jusqu'au 20 juillet 2021, ont été identifiés à partir du Système national des données de santé (SNDS). Les auteurs ont mené une étude de série de cas auto-contrôlée pour évaluer l'incidence relative (IR) de chaque événement cardiovasculaire dans les trois semaines qui ont suivi l'injection de la première et de la deuxième dose (le cas échéant) des vaccins BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), ARNm-1273 (Moderna), ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) et Janssen (Janssen) par rapport aux périodes en dehors de ces trois semaines, en ajustant sur la temporalité calendaire.

Résultats (Tableau 3) : L'incidence des différents événements cardiovasculaires graves n'était pas augmentée dans les trois semaines suivant la première ou la deuxième dose des vaccins à ARNm (BNT162b2 et d'ARNm-1273). Concernant le vaccin Janssen, l'incidence de l'infarctus aigu du myocarde était significativement plus élevée au cours de la première (IR=1,57 [1,02 ; 2,44]) et de la deuxième (IIR=1,75 [1,16 ; 2,62]) semaine suivant l'injection que pendant les périodes de référence. L'incidence de l'embolie pulmonaire, de l'AVC ischémique et de l'AVC hémorragique ne différait pas significativement entre les trois semaines suivant la dose de Janssen et les périodes de référence.

¹⁰ Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Botton J, Jabagi MJ, Bertrand M, *et al.* Evaluation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie pulmonaire suite aux différents vaccins antiCOVID-19 chez les adultes de moins de 75 ans en France. Rapport complet. Saint-Denis: EPI-PHARE; 2022. https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/01/epi-phare_rapport_vaccins_covid-19_risques_cv_graves_18-74_ans.pdf

Tableau 3. Incidence relative (IR) des événements cardiovasculaires graves selon l'exposition, présentée selon le vaccin administré à la première dose, par fenêtre d'exposition d'une semaine (Sem.) au cours des trois semaines après la première et la deuxième dose. Les associations après la troisième dose ne sont pas mentionnées en raison des faibles effectifs. Le nombre de cas durant chaque période est également indiqué.

Vaccin	Dose (rang)	Exposition	Embolie pulmonaire		Infarctus du myocarde		AVC ischémique		AVC hémorragique	
			Cas	IR (95% IC)	Cas	IR (95% IC)	Cas	IR (95% IC)	Cas	IR (95% IC)
BNT162b2	Dose 1	Jour 0	10	0.28 (0.15 ; 0.51)	20	0.23 (0.15 ; 0.36)	16	0.28 (0.17 ; 0.46)	4	0.24 (0.09 ; 0.64)
		Sem. 1	203	0.81 (0.70 ; 0.94)	543	0.91 (0.83 ; 1.00)	329	0.84 (0.74 ; 0.94)	112	0.97 (0.80 ; 1.19)
		Sem. 2	200	0.83 (0.71 ; 0.96)	492	0.86 (0.78 ; 0.94)	366	0.95 (0.85 ; 1.06)	119	1.07 (0.88 ; 1.30)
	Dose 2	Sem. 3	214	0.92 (0.80 ; 1.06)	555	1.00 (0.92 ; 1.10)	362	0.97 (0.87 ; 1.08)	117	1.10 (0.91 ; 1.34)
		Jour 0	12	0.44 (0.25 ; 0.78)	20	0.30 (0.19 ; 0.47)	13	0.30 (0.17 ; 0.51)	5	0.39 (0.16 ; 0.93)
		Sem. 1	156	0.83 (0.70 ; 0.99)	408	0.89 (0.80 ; 1.00)	279	0.93 (0.81 ; 1.06)	86	0.98 (0.77 ; 1.25)
mRNA-1273	Dose 1	Sem. 2	178	1.00 (0.85 ; 1.17)	404	0.95 (0.85 ; 1.06)	307	1.09 (0.96 ; 1.23)	71	0.86 (0.67 ; 1.11)
		Sem. 3	162	1.00 (0.84 ; 1.18)	393	1.01 (0.91 ; 1.12)	274	1.05 (0.92 ; 1.20)	84	1.15 (0.91 ; 1.44)
		Jour 0	0	0.00 (- ; -)	2	0.19 (0.05 ; 0.75)	3	0.38 (0.12 ; 1.18)	0	0.00 (- ; -)
	Dose 2	Sem. 1	18	0.43 (0.26 ; 0.71)	58	0.78 (0.59 ; 1.03)	42	0.76 (0.55 ; 1.07)	12	0.73 (0.39 ; 1.37)
		Sem. 2	26	0.72 (0.48 ; 1.09)	78	1.06 (0.83 ; 1.37)	40	0.76 (0.54 ; 1.07)	14	0.91 (0.51 ; 1.61)
		Sem. 3	20	0.58 (0.37 ; 0.92)	61	0.87 (0.66 ; 1.14)	42	0.84 (0.60 ; 1.18)	17	1.19 (0.70 ; 2.02)
Ad26.COV2.S	Dose 1	Jour 0	0	0.00 (- ; -)	0	0.00 (- ; -)	1	0.18 (0.02 ; 1.25)	0	0.00 (- ; -)
		Sem. 1	36	1.31 (0.90 ; 1.91)	46	0.85 (0.61 ; 1.18)	45	1.15 (0.82 ; 1.62)	10	1.06 (0.56 ; 2.00)
		Sem. 2	23	0.88 (0.56 ; 1.40)	61	1.21 (0.90 ; 1.62)	41	1.12 (0.77 ; 1.62)	4	0.45 (0.16 ; 1.23)
	Dose 2	Sem. 3	21	0.89 (0.56 ; 1.40)	49	1.07 (0.79 ; 1.45)	27	0.84 (0.56 ; 1.26)	6	0.69 (0.29 ; 1.68)
		Jour 0	1	0.92 (0.12 ; 6.98)	3	0.98 (0.30 ; 3.20)	3	1.16 (0.37 ; 3.66)	0	0.00 (- ; -)
		Sem. 1	7	0.94 (0.40 ; 2.21)	33	1.57 (1.02 ; 2.44)	14	0.78 (0.43 ; 1.41)	6	1.28 (0.46 ; 3.61)
ChAdOx1 nCoV-19	Dose 1	Sem. 2	3	0.42 (0.13 ; 1.32)	34	1.75 (1.16 ; 2.62)	19	1.09 (0.66 ; 1.81)	6	1.59 (0.60 ; 4.21)
		Sem. 3	6	0.89 (0.37 ; 2.16)	23	1.24 (0.77 ; 1.98)	9	0.55 (0.28 ; 1.07)	4	1.23 (0.41 ; 3.71)
		Jour 0	2	0.22 (0.06 ; 0.89)	7	0.28 (0.13 ; 0.58)	5	0.27 (0.11 ; 0.65)	1	0.17 (0.02 ; 1.24)
	Dose 2	Sem. 1	54	0.84 (0.63 ; 1.10)	178	1.00 (0.84 ; 1.18)	118	0.92 (0.76 ; 1.11)	33	0.80 (0.56 ; 1.15)
		Sem. 2	94	1.41 (1.13 ; 1.75)	231	1.29 (1.11 ; 1.51)	154	1.15 (0.97 ; 1.37)	43	1.06 (0.77 ; 1.46)
		Sem. 3	81	1.22 (0.97 ; 1.54)	189	1.04 (0.88 ; 1.23)	127	0.94 (0.78 ; 1.13)	32	0.80 (0.55 ; 1.15)
Ad26.COV2.S	Dose 2	Jour 0	0	0.00 (- ; -)	8	0.34 (0.15 ; 0.75)	7	0.44 (0.21 ; 0.94)	3	0.75 (0.24 ; 2.36)
		Sem. 1	44	0.98 (0.69 ; 1.38)	138	0.86 (0.56 ; 1.32)	114	1.05 (0.85 ; 1.30)	26	0.96 (0.60 ; 1.54)
		Sem. 2	55	1.29 (0.94 ; 1.78)	129	0.84 (0.53 ; 1.34)	91	0.88 (0.69 ; 1.12)	34	1.36 (0.89 ; 2.07)
		Sem. 3	47	1.22 (0.87 ; 1.71)	122	0.89 (0.54 ; 1.47)	75	0.83 (0.64 ; 1.06)	21	0.95 (0.58 ; 1.57)

Forces : Il s'agit de la plus grande étude conduite au niveau international sur les effets indésirables sévères des vaccins contre la Covid-19. Basée sur les données nationales exhaustives, elle a porté sur une population de plus de 46 millions de personnes âgées de 18 à 74 ans, à partir de laquelle tous les individus ayant eu un événement cardiovasculaire sévère avec hospitalisation ont été inclus. Les auteurs soulignent que l'utilisation d'un schéma de type « séries de cas auto-contrôlées » est une force majeure de l'étude car il permet de compenser l'absence de randomisation propre aux études observationnelles par la prise en compte des facteurs de confusion qui ne varient pas au cours du temps.

Limites : Cette étude comporte également plusieurs limites. La méthodologie mise en œuvre ne permet pas la prise en compte du risque alpha. Plus d'une centaine d'analyses ont été réalisées dans le cadre de cette étude et seules 4 associations positives ont atteint le seuil de de significativité statistique (une vingtaine d'associations négatives significatives ont également été retrouvées). Les auteurs ne peuvent pas exclure la possibilité que certaines associations soient liées au hasard. Par ailleurs, l'absence de prise en compte des infections contre la Covid-19 (également associées des excès de risque d'évènements cardiovasculaires) et les faibles effectifs de cas, en particulier pour le vaccin Janssen (ce vaccin a été peu utilisé en France), limitent la portée de ces résultats, qui nécessitent à ce stade d'être confirmés par d'autres études (à ce jour, aucune autre étude n'a rapporté d'association entre le vaccin Janssen et le risque d'infarctus du myocarde).

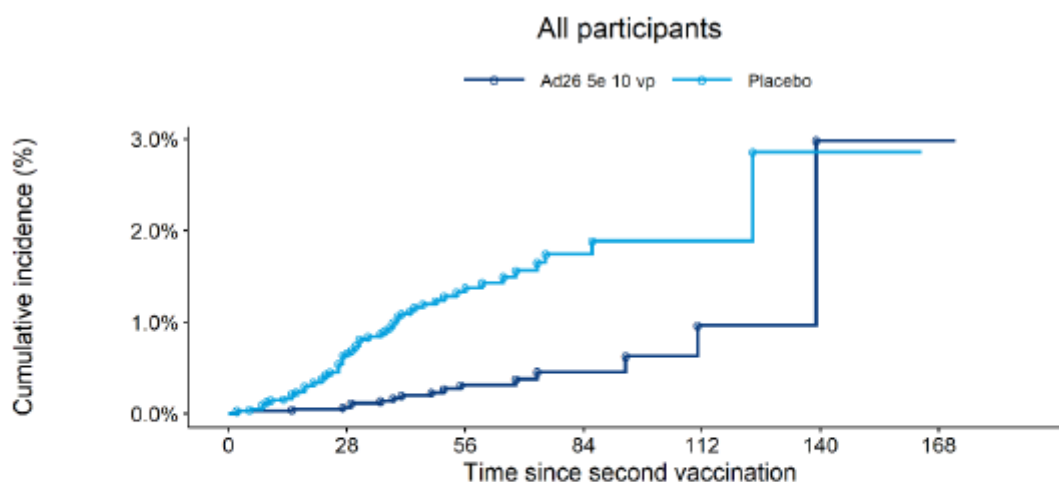
Conclusion : Ces résultats confirment la sécurité des vaccins à base d'ARNm vis-à-vis du risque d'évènements cardiovasculaires graves chez les adultes de moins de 75 ans. Le vaccin Janssen apparaît associé à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde dans les deux semaines suivant la vaccination dans cette population. Compte tenu des limites discutées ci-dessus, ces résultats doivent être interprétés avec précaution et nécessitent d'être confirmés par d'autres études au niveau international.

Figure S2 extraite de l'étude Hardt *et al.*, 2022 intitulée « Efficacy and Safety of a Booster Regimen of Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19 »¹¹.

Figure S2. Cumulative Incidence of First Occurrence of Molecularly-Confirmed Moderate to Severe–Critical or Severe–Critical Covid-19 Cases with Onset at Least 1 Day After Booster Vaccination (Per-Protocol Set).

The cumulative incidence of molecularly-confirmed moderate to severe–critical cases of Covid-19 with onset at least 1 day after booster vaccination in the per-protocol (PP) set is shown in Panel A. The cumulative incidence of molecularly-confirmed moderate to severe–critical cases of Covid-19 with onset at least 1 day after booster vaccination and due to Alpha (B.1.1.7) and Mu (B.1.621) variants in the PP set are shown in panels B and C, respectively. Cases included for analysis were centrally confirmed cases in the PP set among participants who were seronegative at baseline. The PP set included participants who received 2 doses of vaccine or placebo in the double-blind phase, who were seronegative (or missing) by serology at the time of the first vaccination (day 1) and at 14 days after the second vaccination (day 71), who were negative by PCR at baseline, and who had no major protocol deviations before unblinding that were judged to possibly impact the efficacy of the vaccine. Ad26 5e10 vp, Ad26.COV2.S given at a dose level of 5×10^{10} viral particles; CI, confidence interval; Covid-19, coronavirus disease 2019; vp, viral particles.

A)



		Participants at risk						
		0	28	56	84	112	140	168
Ad26 5e 10 vp		7475	4493	2288	873	282	44	1
Placebo		6980	4168	2026	758	228	30	0
		Number of cases						
Ad26 5e 10 vp		0	4	12	14	16	17	17
Placebo		0	33	55	60	61	62	62

¹¹ Hardt K, Vandebosch A, Sadoff J, Gars ML, Truyers C, Lowson D, *et al.* Efficacy and safety of a booster regimen of Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19 [preprint]. medRxiv 2022. <http://dx.doi.org/10.1101/2022.01.28.22270043>