

À PROPOS DES AUTEURES



Inna Y. Gong, M.D., PhD, FRCPC

La D^{re} Inna Gong est résidente en dernière année du programme d'hématologie chez l'adulte de l'Université de Toronto. Elle a obtenu son doctorat en pharmacologie clinique à l'Université Western. Elle effectue un stage clinique et postdoctoral sur les tumeurs malignes lymphoïdes à l'hôpital Princess Margaret avec le soutien du Programme de formation de cliniciens-chercheurs Eliot Philipson et du Programme pour les chercheurs cliniques de l'Université de Toronto.

Affiliations de l'auteur :

Département de médecine, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Lisa K. Hicks, M.D., MSc, FRCPC

La D^{re} Lisa Hicks est hémato-oncologue à l'hôpital St. Michael et professeure associée à l'Université de Toronto. Elle est spécialisée dans la recherche sur les services de santé et l'amélioration de la qualité. La D^{re} Hicks mène des recherches visant à comprendre les risques posés par la COVID-19 chez les patients atteints d'un cancer du sang et l'impact de la vaccination dans cette population.

Affiliations de l'auteur :

Département de médecine, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada Division d'hématologie/oncologie, hôpital St. Michael, Toronto, Ontario, Canada



ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE : LA MALADIE À CORONAVIRUS (COVID-19) CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPATHIE MALIGNE

Introduction

La maladie du coronavirus, qui est apparue au niveau mondial en 2019 (COVID-19), est causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2). Elle a été identifiée pour la première fois en décembre 2019 et s'est rapidement propagée dans le monde entier, entraînant une pandémie peu de temps après. Trois ans plus tard, bien que le virus occupe aujourd'hui une place moins importante dans les préoccupations du public, la COVID-19 constitue toujours un danger réel et immédiat pour les patients atteints d'hémopathie maligne (HM)^{1,2}. Cet article donne un aperçu des risques de la COVID-19 chez les patients atteints d'HM, de l'efficacité de la vaccination et des stratégies de prise en charge de cette population vulnérable.

Les conséquences de la COVID-19 chez les patients atteints d'hémopathie maligne

La malignité elle-même, mais aussi les traitements, altère la fonction immunitaire des patients atteints d'HM. Le dysfonctionnement immunitaire peut affecter tous les aspects du système immunitaire, y compris les muqueuses et autres barrières protectrices; l'immunité innée avec des granulocytes réduits ou dysfonctionnels; et l'immunité adaptative avec de faibles niveaux d'anticorps initiaux, une réponse sérologique retardée ou réduite, et une réponse des cellules T altérée.³⁻⁶ Ces défaillances entraînent une vulnérabilité accrue à l'infection, une plus grande sévérité de la maladie et, dans le cas de la COVID-19, une clairance virale prolongée.⁷⁻¹⁰ Le traitement de déplétion de

lymphocytes B (TDLB), en particulier, réduit la réponse sérologique aux vaccins et à l'infection, et augmente de manière significative le risque de COVID-19 sévère.³⁻⁵

Au début de la pandémie, des rapports provenant de Wuhan, en Chine, avaient déjà noté une évolution plus sévère de la maladie COVID-19 et un taux de létalité plus élevé chez les patients atteints d'HM et infectés par le SRAS-CoV-2.² Dans les nombreux rapports internationaux publiés par la suite, les taux d'hospitalisation se situaient entre 56 % et 74 %, les taux d'admission en unité de soins intensifs (USI) entre 10 % et 24 % et les taux de létalité entre 14 % et 52 % au cours des premières vagues du virus.¹¹ Le risque de décès chez les patients atteints d'HM hospitalisés a été estimé à 34 % dans une méta-analyse réalisée au cours de la première phase de la pandémie.¹ Il est possible que des biais de sélection aient entraîné une augmentation de la mortalité liée à la COVID-19 chez les patients atteints d'HM; cependant, avec le temps, il est devenu certain que ces patients atteints d'HM présentaient un risque plus élevé de morbidité grave et de mortalité que les patients non cancéreux, et que ce risque était même plus élevé que chez les patients atteints de tumeurs solides.¹¹ Les facteurs prédictifs des résultats les plus défavorables chez les patients atteints d'HM comprennent l'âge avancé; des sous-types d'HM particulier (risque plus élevé en cas de tumeurs lymphoïdes et de leucémie myéloïde aiguë [LMA]) : un fardeau de comorbidité plus élevé; une malignité active; et le fait de recevoir certains traitements (p. ex. une thérapie cellulaire).¹²⁻¹⁴

Au cours des deux dernières années de la pandémie, le virus SRAS-CoV-2 a continué d'évoluer, entraînant l'apparition de nouvelles variantes préoccupantes (VP) plus transmissibles et qui échappent plus facilement au système immunitaire. Malgré son évolution virale, avec le temps, les conséquences de la COVID-19 sont devenues moins graves,^{15, 16} une tendance que l'on peut observer également chez les personnes atteintes d'HM infectées par le SRAS-CoV-2.^{17, 18} Par exemple, une récente étude portant sur plus de 1500 patients atteints d'HM dans le registre EPICOVIDEHA a permis de mettre en évidence un taux d'hospitalisation réduit (53 % contre 73 %), un taux d'admission en USI réduit (10 % contre 18 %), et une baisse de la mortalité (9 % contre 31 %) par rapport au début de la pandémie.¹⁸ L'amélioration de ces résultats est probablement due à plusieurs facteurs dont l'évolution naturelle du SRAS-CoV-2 qui a conduit à une réduction de la virulence, la protection immunologique résultant d'une vaccination ou d'une infection antérieure, et l'amélioration des traitements de la COVID-19. Cependant, il est difficile de déterminer la contribution relative de chacun de ces facteurs. Quoi qu'il en soit, même dans la phase actuelle de la COVID-19, il est largement reconnu que les patients atteints d'HM restent exposés à un risque accru de résultats défavorables.¹¹

Prévention de l'infection par le SRAS-CoV-2

Vaccination

L'une des réussites les plus impressionnantes de la pandémie de COVID-19 est la rapidité avec laquelle des vaccins efficaces ont été mis au point. Les vaccins contre le SRAS-CoV-2 ont été disponibles au Canada à la fin de l'année 2020. Des essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) ont permis de démontrer que tous les vaccins approuvés au Canada sont très efficaces en matière de prévention des formes graves de COVID-19,¹⁹⁻²¹ et des études en situation réelle ont confirmé que les vaccins sont efficaces en matière de prévention des hospitalisations et des décès.²² Cependant, les patients atteints de cancer n'étaient pas admissibles à ces ECRA et sont sous-représentés dans de nombreuses études en population. Heureusement, des études rétrospectives de grande envergure menées récemment démontrent que les patients atteints d'HM bénéficient également de la vaccination contre la COVID-19, mais pas dans la même mesure que les patients non cancéreux, ni dans la même mesure que ceux atteints de tumeurs solides.^{23, 24}

En raison des difficultés techniques liées à l'évaluation de la réponse des cellules T après la vaccination, la plupart des études cliniques font état de la réponse immunitaire humorale induite par le vaccin. Il a été observé que les percées d'infections par la COVID-19 sont corrélées à des niveaux plus faibles d'IgG anti-spike et d'anticorps neutralisants, ce qui suggère l'importance de la réponse sérologique dans l'immunité protectrice contre la COVID-19.²⁵ Les patients atteints d'HM, en particulier ceux qui sont atteints de tumeurs lymphoïdes ou recevant un TDLB, ont des réponses des anticorps induites par les vaccins altérées, ce qui contribue à la vulnérabilité de cette population de patients.²⁶ Certaines des réponses sérologiques les plus faibles ont été observées chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), et ce, quel que soit le traitement. Cela s'est produit chez des patients ayant déjà reçu ou recevant un traitement par anti-CD20; chez ceux qui reçoivent des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (iBTK); et chez ceux qui ont reçu récemment une thérapie cellulaire, y compris la thérapie par cellules T à récepteur d'antigène chimérique (CAR-T) et la greffe de cellules souches.²⁷⁻²⁹

Les études en situation réelle ont permis de démontrer que les patients atteints de cancer présentent une diminution plus rapide des anticorps que la population générale après une série de primo-vaccinations,^{24, 30} ce qui laisse penser que des rappels plus précoces et à des doses plus élevées pourraient être nécessaires pour une protection continue contre la COVID-19. Des données cliniques récentes recueillies auprès de patients atteints de cancer ont démontré que les doses de rappel peuvent provoquer une séroconversion chez certains patients qui étaient négatifs précédemment, même chez ceux atteints de tumeurs lymphoïdes comme la LLC.

Cependant, les patients qui ont reçu un traitement par anti-CD20 au cours de l'année suivant la vaccination ne semblent pas en tirer le même bénéfice.^{27, 31, 32} Par exemple, une étude récente de Shen et coll. a évalué les taux de séroconversion chez des patients atteints de LLC ou de lymphocytose monoclonale à cellules B (MBL) à la suite de plusieurs doses (jusqu'à 8) de vaccin contre la COVID-19. Presque tous les patients qui étaient séronégatifs sont finalement devenus séropositifs.³³ L'ensemble des données existantes plaide en faveur de l'utilisation de rappels vaccinaux répétés pour améliorer les niveaux d'anticorps contre le SRAS-CoV-2 chez les patients atteints d'HM.^{27, 34} De plus, malgré une faible réponse humorale à la vaccination, jusqu'à 80 % des patients recevant un traitement par anti-CD20 présentent une réponse cellulaire des cellules T, ce qui peut se traduire par un certain degré de protection, même en l'absence de réponse des anticorps.³⁵

Peu d'études ont été consacrées spécifiquement à l'évaluation de l'efficacité clinique des vaccins contre la COVID-19 chez les patients atteints d'HM. Au Royaume-Uni, dans une étude rétrospective menée avant l'émergence du variant Omicron, les patients atteints de cancer ont bénéficié d'une efficacité vaccinale de 66 %; les patients atteints d'HM jouissaient d'une efficacité réduite.²⁴ Dans une analyse comparative appariée utilisant un ensemble de données sur la population de l'Ontario, et prenant en compte les infections par le variant Omicron, les patients atteints d'HM avaient un risque d'infections post-vaccinales plus élevé et présentaient des formes plus sévères de COVID-19 par rapport aux sujets non cancéreux ou aux patients porteurs de tumeurs solides.²³ Les rappels réduisent ce risque, sauf pour ceux qui avaient reçu un traitement par anti-CD20 durant l'année précédente.³⁶

Malgré les difficultés rencontrées, la vaccination reste le principal moyen de défense contre la COVID-19 pour tous les patients, y compris ceux qui sont atteints d'HM. Les stratégies visant à améliorer les réponses immunitaires comprennent la répétition des vaccinations, la maximisation de la vaccination avant TDLB, si possible, et la revaccination trois mois après la transplantation de cellules souches ou la thérapie CAR-T.²⁵ Une autre stratégie importante est d'optimiser l'immunité à la COVID-19 des parents et des aidants des patients atteints d'HM en veillant à ce que leur schéma vaccinal soit complet et à jour.

Prophylaxie pré-exposition

À un stade plus précoce de la pandémie, les anticorps sur mesure dirigés contre la protéine Spike du SRAS-CoV-2 se sont révélés être une thérapie prometteuse pour prévenir les cas graves de COVID-19 chez les patients immunodéprimés. Sur la base de l'essai PROVENT, l'association thérapeutique tixagévimab/cilgavimab a été approuvée pour la prophylaxie pré-exposition chez les patients atteints d'HM recevant un traitement immunosuppresseur comme la thérapie anti-

CD20 et les iBTK, ainsi que chez les receveurs de greffes ou de CAR-T.³⁷ Malheureusement, des mutations de la protéine Spike du SRAS-CoV-2 résultant de l'évolution virale ont permis un échappement immunitaire à tous les anticorps monoclonaux disponibles dans le commerce, y compris l'association tixagévimab/cilgavimab dont l'utilisation n'est plus recommandée.³⁸ Cependant, des recherches en vue de concevoir des anticorps monoclonaux dirigés contre les parties du virus inchangées sont en cours et il est possible que ces anticorps s'avèrent utiles à l'avenir.³⁹

Prise en charge

En plus des vaccins, des thérapies nouvelles ou repositionnées ont été utilisées pour réduire la morbidité et la mortalité liées à la COVID-19 en milieu ambulatoire ou hospitalier. Nous proposons ici un aperçu de la prise en charge de la COVID-19, à jour au moment de la publication. Avec plus de 3000 essais cliniques relatifs à des traitements de la COVID-19,⁴⁰ le paysage thérapeutique de cette affection évolue rapidement. Nous encourageons donc le lecteur à se référer aux recommandations rigoureuses et fondées sur des données probantes qui sont disponibles sur ce sujet; en particulier, l'Organisation mondiale de la santé maintient un guide dynamique, en libre accès, des traitements COVID-19.⁴¹

Traitements ambulatoires

La première thérapie approuvée par Santé Canada pour le traitement de la COVID-19 était le remdésivir, un traitement administré par voie intraveineuse (IV). Le remdésivir a été approuvé par Santé Canada le 27 juillet 2020 pour le traitement des pneumonies à SRAS-CoV-2 provoquant des hypoxies. Bien qu'elle ait été fondée initialement sur les résultats de l'essai PINETREE auprès de patients ambulatoires, non vaccinés, à haut risque d'évolution de la maladie (un cancer avait été diagnostiqué chez 5,3 % d'entre eux), l'indication d'utilisation du remdésivir a été étendue pour inclure les patients ambulatoires non hypoxiques à risque de ou présentant une évolution vers une forme sévère de COVID-19 au mois d'avril 2022. L'essai PINETREE a révélé une réduction du risque relatif (RRR) de 87 % d'hospitalisation ou de décès par rapport au placebo lorsque le remdésivir était administré dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes.⁴² Malgré une efficacité démontrée, l'administration IV trois jours de suite présente des difficultés logistiques en contexte ambulatoire. En outre, les preuves de bénéfices chez les personnes vaccinées ou bénéficiant d'une immunité naturelle sont rares et ces bénéfices sont probablement moindres dans ce contexte. Néanmoins, les données en situation réelle suggèrent que l'utilisation du remdésivir est associée à une réduction de la mortalité chez les patients atteints d'HM.⁴³

Le nirmatrelvir potentialisé par le ritonavir est un inhibiteur de protéase oral qui inhibe la protéase du SRAS-CoV-2 essentielle à la réplication virale. Santé Canada a approuvé

son utilisation pour le traitement des patients atteints d'une forme légère à modérée de COVID-19 le 17 janvier 2022 en se fondant sur les résultats de l'essai EPIC-HR chez les patients à haut risque non vaccinés. Les résultats rapportés font état d'une réduction des hospitalisations et des décès liés à la COVID-19 de 6,4 % à 0,8 % par comparaison avec le placebo.⁴⁴ Bien que l'on manque de données prospectives sur l'efficacité du nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes vaccinées ou naturellement immunisées, il est rapidement devenu, en raison de sa facilité d'utilisation, le traitement de première intention pour les patients ambulatoires présentant un risque de COVID-19 grave. Il convient de noter que son utilisation est rendue plus complexe par les interactions médicamenteuses dues à l'inhibition du CYP3A4 médiée par le ritonavir. De nombreux médicaments utilisés dans la prise en charge des HM ont des interactions importantes avec le ritonavir, ce qui nécessite des ajustements de dose ou une abstention. Des renseignements détaillés sur les interactions médicamenteuses avec le nirmatrelvir/ritonavir sont disponibles par le biais de ressources en libre accès, notamment le Liverpool COVID-19 Drug Interaction Checker⁴⁵ et le vérificateur d'interactions médicamenteuses en oncologie du Réseau universitaire de santé.⁴⁶ L'association nirmatrelvir-ritonavir nécessite des modifications de la posologie en cas d'insuffisance rénale et son utilisation doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Trois traitements par anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2 ont été autorisés par Santé Canada pour réduire le risque de COVID-19 grave chez les patients à haut risque non hospitalisés : le bamlanivimab, l'association casirivimab-imdevimab et le sotrovimab. Cependant, comme le traitement prophylactique par anticorps monoclonal, cette option thérapeutique n'est plus recommandée, car les principaux variants du SRAS-CoV-2 en circulation au Canada ont une sensibilité réduite à ces agents.⁴⁷

Pour résumer : l'association nirmatrelvir-ritonavir (par voie orale) et le remdésivir (IV) sont les deux options thérapeutiques recommandées actuellement pour les patients ambulatoires atteints d'une forme légère à modérée de COVID-19 au Canada (**Figure 1**).^{48, 49} Ces deux traitements doivent être instaurés peu de temps après l'apparition des symptômes afin d'être efficaces. Les oncologues et les hématologues peuvent aider les patients atteints d'HM à reconnaître les symptômes de la COVID-19 et en soulignant l'importance de se soumettre à un dépistage rapide pour permettre un traitement précoce. De nouvelles stratégies thérapeutiques, comme des équivalents oraux du remdésivir⁵⁰ ou une dose unique de Peg-interféron lambda par voie sous-cutanée,⁵¹ sont en cours d'évaluation active et pourraient être disponibles à l'avenir.



Les conséquences de la COVID-19 chez les patients atteints d'un cancer du sang

Alors que la morbidité et la mortalité liées à la COVID-19 diminuent, elles restent deux fois plus importantes chez les patients atteints d'un cancer du sang par comparaison à ceux qui sont atteints de tumeurs solides et au reste de la population. (réf.)

Facteurs prédictifs des résultats les plus défavorables : âge $\geq 60-75$ ans, fardeau de comorbidité, cancer actif, sous-type (lymphome, LLC, myélome, LMA)



La vaccination contre le SRAS-CoV-2 est efficace chez les patients atteints d'un cancer du sang

Réponse immunologique :
Réponse humorale 40-77 %
Réponse cellulaire 53-79 %
(réf.)



Efficacité vaccinale :
Infection : 52,9 % pour les cancers sanguins
(65,5 % tous les cancers)
Hospitalisation : 84,5 %
(tous les cancers)
Mortalité : 93,5 % (tous les cancers)



Risque élevé de réponse vaccinale éteinte :
Lymphome/LLC, iBTK, traitement anti-CD20, greffe de cellules souches, CAR-T



Patient atteint d'hémopathie maligne et infecté par le SRAS-CoV-2

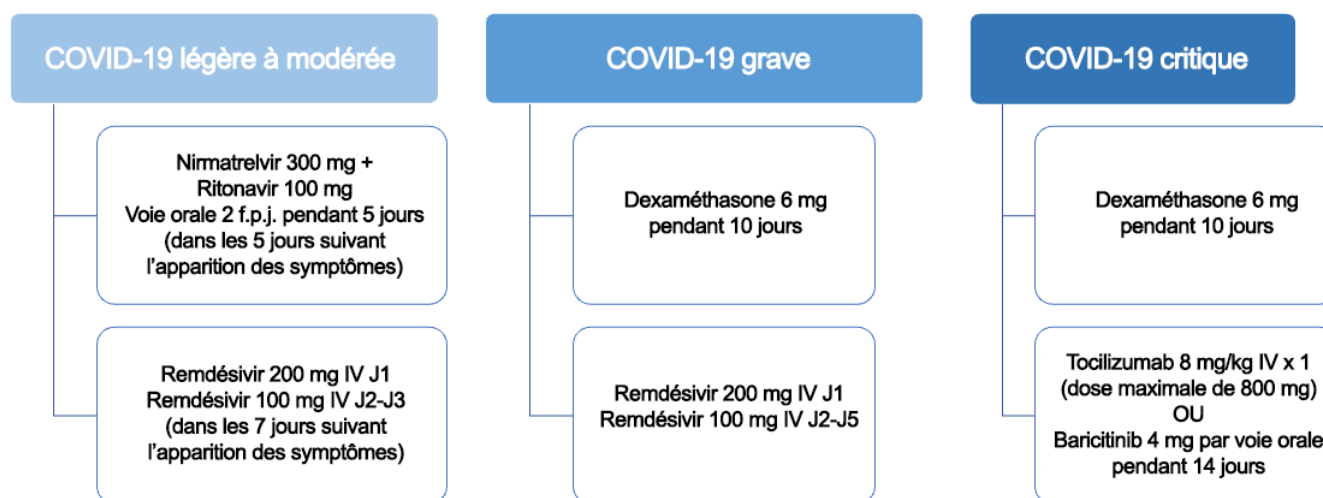


Figure 1. Vue d'ensemble conséquence de la COVID-19, de l'efficacité vaccinale et des stratégies thérapeutiques pour les patients atteints d'un cancer hématologique; avec l'aimable autorisation d'Inna Gong, M.D. et Lisa Hicks, M.D.

Traitements en milieu hospitalier

Un certain nombre de traitements en milieu hospitalier importants ont été développés pour les patients atteints de formes sévères à critiques de COVID-19 (**Figure 1**). Les patients atteints de formes légères à modérées de COVID-19, hospitalisés pour une autre affection, doivent être traités de la même manière que les patients ambulatoires atteints de la COVID-19, avec un traitement de trois jours de remdésivir IV, ou un traitement de cinq jours de nirmatrelvir/ritonavir. Les patients admis avec une forme de COVID-19 sévère nécessitant un supplément d'oxygène, mais pas de ventilation invasive, peuvent bénéficier d'un traitement de cinq à dix jours de remdésivir par voie intraveineuse.⁵² Une méta-analyse récente de cette population révèle une légère réduction de la mortalité et une diminution du besoin de ventilation mécanique.⁵³ Un traitement de dix jours par dexaméthasone à une dose de 6 mg est recommandé pour le traitement de la COVID-19 chez les patients hospitalisés qui

ont besoin d'un supplément d'oxygène non invasif ou à haut débit, au regard du bénéfice en matière de mortalité démontré dans l'étude RECOVERY.⁵⁴

Pour les patients atteints de la forme critique de la COVID-19, en particulier ceux qui présentent des marqueurs inflammatoires élevés, l'ajout de l'anticorps monoclonal anti-interleukine 6 (IL-6) tocilizumab ou de l'inhibiteur de la Janus kinase (JAK) baricitinib peut être envisagé.⁵⁵ Aucun des essais portant sur ces traitements de la COVID-19 n'incluait de patients atteints d'HM; cependant, la plupart des experts recommandent que ces patients soient pris en charge de la même manière que les patients qui ne sont pas atteints d'HM, mais qui présentent une forme grave de COVID-19, avec la réserve que les cliniciens traitants doivent être conscients des effets immunosuppresseurs supplémentaires de ces thérapies et des implications potentielles en matière de complications infectieuses.

Bien que des séries de cas aient fait état de l'efficacité du plasma de convalescence chez des patients atteints d'HM, son utilisation systématique est controversée, car des essais cliniques de grande envergure n'ont pas réussi à démontrer son efficacité et son utilisation est difficile d'un point de vue pratique.¹¹

Pour les patients hospitalisés qui ne sont pas gravement malades, un traitement anticoagulant d'intensité thérapeutique avec de l'héparine ou de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est suggéré plutôt qu'une intensité prophylactique, sur la base des données issues de trois essais contrôlés randomisés (ECR).⁵⁶ Pour les patients gravement malades, un traitement anticoagulant d'intensité prophylactique est recommandé.⁵⁶

Conclusion

Les cliniciens qui prennent en charge des patients atteints d'HM ont un rôle important à jouer alors que la pandémie de COVID-19 entre dans sa quatrième année. Malgré des avancées scientifiques majeures, les patients atteints d'HM restent particulièrement vulnérables à l'hospitalisation, à la morbidité et à la mortalité liées à la COVID-19. La vaccination est la principale défense contre la COVID-19, même chez les patients atteints d'HM qui peuvent présenter une réponse vaccinale atténuée, voire initialement absente. Les bénéfices de la vaccination pour les patients atteints d'HM ont été démontrés dans des études en population réelle, et encouragent les patients atteints d'HM, les membres de leur foyer, et leurs aidants et soignants à rester à jour en matière de vaccination. C'est là un élément important de la prise en charge contemporaine des HM. Il est également essentiel d'apprendre aux patients à reconnaître les symptômes de la COVID-19, et de souligner l'importance d'un dépistage précoce pour faciliter le traitement antiviral en contexte ambulatoire. Enfin, l'une des actions les plus importantes que les oncologues peuvent entreprendre pour réduire la morbidité et la mortalité liées à la COVID-19 est la sensibilisation. Alors que la COVID-19 disparaît des premières pages des journaux, il incombe aux experts des HM de rappeler aux leaders de la santé publique, de la société civile et du gouvernement que la COVID-19 reste une menace pour nos patients.

Correspondance :

D^{re} Lisa K. Hicks

Courriel : lisak.hicks@unityhealth.to

Divulgence de renseignements financiers :

La D^{re} Gong et la D^{re} Hicks ne font état d'aucun soutien financier ou conflit d'intérêts.

Références

- Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B, Martin-Moro F, Razanamahery J, Riches JC, Zwicker J, Patel R. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020 Dec 17;136(25):2881-92.
- He W, Chen L, Chen L, Yuan G, Fang Y, Chen W, Wu D, Liang B, Lu X, Ma Y, Li L. COVID-19 in persons with hematological cancers. *Leukemia*. 2020 Jun;34(6):1637-45.
- Candoni A, Pizzano U, Fabris M, Curcio F, Fanin R. Seroconversion and kinetic of anti SARS-CoV-2 antibodies in 25 patients with hematological malignancies who recovered from SARS-CoV-2 infection. *Hematological Oncology*. 2021 Aug;39(3):428.
- Cattaneo C, Cancelli V, Imberti L, Dobbs K, Sottini A, Pagani C, Belotti A, Re A, Anastasia A, Quaresima V, Tucci A. Production and persistence of specific antibodies in COVID-19 patients with hematologic malignancies: role of rituximab. *Blood Cancer Journal*. 2021 Sep 14;11(9):151.
- Passamonti F, Romano A, Salvini M, Merli F, Porta MG, Bruna R, Coviello E, Romano I, Cairoli R, Lemoli R, Farina F. COVID-19 elicits an impaired antibody response against SARS-CoV-2 in patients with hematological malignancies. *British Journal of Haematology*. 2021 Nov;195(3):371-7.
- Russell CD, Lone NI, Baillie JK. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nature Medicine*. 2023 Feb 16;1-0.7.
- Abdul-Jawad S, Bai L, Alaguthurai T, et al. Acute Immune Signatures and Their Legacies in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infected Cancer Patients. *Cancer Cell*. 2021;39(2):257-275.e256.
- Bange EM, Han NA, Wileyto P, Kim JY, Gouma S, Robinson J, Greenplate AR, Hwee MA, Porterfield F, Owoyemi O, Naik K. CD8+ T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer. *Nature Medicine*. 2021 Jul;27(7):1280-9.
- Bilich T, Roerden M, Maringer Y, Nelde A, Heimann JS, Dubbelaar ML, Peter A, Hörber S, Bauer J, Rieth J, Wacker M. Preexisting and Post-COVID-19 Immune Responses to SARS-CoV-2 in Patients with CancerImmune Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Cancer. *Cancer Discovery*. 2021 Aug 1;11(8):1982-95.
- Mansi L, Spehner L, Daguindau E, Bouiller K, Almotlak H, Stein U, Bouard A, Kim S, Klajer E, Jary M, Meynard G. Study of the SARS-CoV-2-specific immune T-cell responses in COVID-19-positive cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2021 Jun 1;150:1-9.
- Langerbeins P, Hallek M. COVID-19 in patients with hematologic malignancy. *Blood*. 2022 May 1
- Lee LY, Cazier JB, Starkey T, Briggs SE, Arnold R, Bisht V, Booth S, Campton NA, Cheng VW, Collins G, Curley HM. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2020 Oct 1;21(10):1309-16.
- Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, Busca A, Corradini P, Hoenigl M, Klimko N, Koehler P, Pagliuca A, Passamonti F, Verga L. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *Journal of Hematology & Oncology*. 2021 Oct 14;14(1):168.
- Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, Angelucci E, Krampera M, Cairoli R, Della Porta MG, Fracchiolla N. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with hematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *The Lancet Haematology*. 2020 Oct 1;7(10):e737-45.
- Asch DA, Sheils NE, Islam MN, Chen Y, Werner RM, Buresh J, Doshi JA. Variation in US hospital mortality rates for patients admitted with COVID-19 during the first 6 months of the pandemic. *JAMA Internal Medicine*. 2021 Apr 1;181(4):471-8.
- Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, Hinsley W, Bernal JL, Kall M, Bhatt S, Blomquist P. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B. 1.1. 529) and delta (B. 1.617.2) variants in England: a cohort study. *The Lancet*. 2022 Apr 2;399(10332):1303-12.
- Niemann CU, da Cunha-Bang C, Helleberg M, Ostrowski SR, Briegleb C. Patients with CLL have a lower risk of death from COVID-19 in the Omicron era. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022 Aug 4;140(5):445-50.
- Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, Blennow O, da Silva MG, Glenhøj A, van Doesum J, Bilgin YM, Lopez-García A, Federico IT, Rodrigues RN. Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from EPICOVIDEHA survey. *Blood*. 22 sept 2022.
- Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, Chadwick DR, Clark R, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021 Sep 23;385(13):1172-83.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGottigan J. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 4;384(5):403-16.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 31;383(27):2603-15.
- Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022 Jan 1;114:252-60.
- Gong IY, Vijenthira A, Powis M, Calzavara A, Patrikar A, Sutradhar R, Hicks LK, Wilton D, Singh S, Krzyzanowska MK, Cheung MC. Association of COVID-19 vaccination with breakthrough infections and complications in patients with cancer. *JAMA Oncology*. 2023 Mar 1;9(3):386-94.
- Lee LY, Starkey T, Ionescu MC, Little M, Tilby M, Tripathy AR, McKenzie HS, Al-Hajji Y, Barnard M, Benny L, Burnett A. Vaccine effectiveness against COVID-19 breakthrough infections in patients with cancer (UKCCEP): a population-based test-negative case-control study. *The Lancet Oncology*. 2022 Jun 1;23(6):748-57.
- Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, Mandelboim M, Levin EG, Rubin C, Indenbaum V, Tal I. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 14;385(16):1474-84.
- Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, Gali R, Shapiro LC, Pradhan K, Rahman S, Kim SY, Ko B, Sica RA, Kornblum N. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021 Aug 9;39(8):1081-90.
- Greenberger LM, Saltzman LA, Senefeld JW, Johnson PW, DeGennaro LJ, Nichols GL. Anti-spike antibody response to SARS-CoV-2 booster vaccination in patients with B cell-derived hematologic malignancies. *Cancer Cell*. 2021 Oct 11;39(10):1297-9.
- Greenberger LM, Saltzman LA, Senefeld JW, Johnson PW, DeGennaro LJ, Nichols GL. Antibody response to SARS-CoV-2 vaccines in patients with hematologic malignancies. *Cancer Cell*. 2021 Aug 9;39(8):1031-3.
- Lim SH, Campbell N, Johnson M, Joseph-Pietras D, Collins GP, O'Callaghan A, Fox CP, Ahearne M, Johnson PW, Goldblatt D, Davies AJ. Antibody responses after SARS-CoV-2 vaccination in patients with lymphoma. *The Lancet Haematology*. 2021 Aug 1;8(8):e542-4.
- Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, Doolman R, Asraf K, Mendelson E, Ziv A, Rubin C. Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 months. *New England Journal of Medicine*. 2021 Dec 9;385(24):e84.
- Shapiro LC, Thakkar A, Campbell ST, Forest SK, Pradhan K, Gonzalez-Lugo JD, Quinn R, Bhagat TD, Choudhary GS, McCort M, Sica RA. Efficacy of booster doses in augmenting waning immune responses to COVID-19 vaccine in patients with cancer. *Cancer Cell*. 2022 Jan 10;40(1):3-5.

32. Kohn M, Delord M, Chbat M, Guemriche A, Merabet F, Roupie AL, Lombion N, Farhat H, Longval T, Cabannes-Hamy A, Lambert J. A third anti-SARS-CoV-2 mRNA dose does not overcome the pejorative impact of anti-CD20 therapy and/or low immunoglobulin levels in patients with lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2022 Jun 6;107(6):1454.
33. Shen Y, Freeman JA, Holland J, Naidu K, Solterbeck A, Van Bilsen N, Downe P, Kerridge I, Wallman L, Akerman A, Aggarwal A. Multiple COVID-19 vaccine doses in CLL and MBL improve immune responses with progressive and high seroconversion. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022 Dec 22;140(25):2709-21.
34. Haggensburg S, Hofsink Q, Lissenberg-Witte BI, Broers AE, Van Doesum JA, Van Binnendijk RS, Den Hartog G, Bhoekhan MS, Haverkate NJ, Burger JA, Bouhuijs JH. Antibody response in immunocompromised patients with hematologic cancers who received a 3-dose mRNA-1273 vaccination schedule for COVID-19. *JAMA oncology*. 2022 Oct 1;8(10):1477-83.
35. Jiménez M, Roldán E, Fernández-Naval C, Villacampa G, Martínez-Gallo M, Medina-Gil D, Peralta-Garzón S, Pujadas G, Hernández C, Pagès C, Gironella M. Cellular and humoral immunogenicity of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies. *Blood Advances*. 2022 Feb 8;6(3):774-84.
36. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, Reis BY, Balicer RD. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *The Lancet*. 2021 Dec 4;398(10316):2093-100.
37. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, Yuan Y, Seegobin S, Ellery A, Levinson DJ, Ambery P. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 9;386(23):2188-200.
38. Cox M, Peacock TP, Harvey WT, Hughes J, Wright DW, COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Willett BJ, Thomson E, Gupta RK, Peacock SJ, Robertson DL. SARS-CoV-2 variant evasion of monoclonal antibodies based on in vitro studies. *Nature Reviews Microbiology*. 2023 Feb;21(2):112-24.
39. Dacon C, Tucker C, Peng L, Lee CC, Lin TH, Yuan M, Cong Y, Wang L, Purser L, Williams JK, Pyo CW. Broadly neutralizing antibodies target the coronavirus fusion peptide. *Science*. 2022 Aug 12;377(6607):728-35.
40. Living Systematic Review. Vol. 2023: Infectious Diseases Data Observatory.
41. WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Vol. 2023.
42. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, Oguchi G, Ryan P, Nielsen BU, Brown M, Hidalgo A. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jan 27;386(4):305-15.
43. Levy I, Lavi A, Zimran E, Grisariu S, Aumann S, Itchaki G, Berger T, Raanani P, Harel R, Aviv A, Lavi N. COVID-19 among patients with hematological malignancies: a national Israeli retrospective analysis with special emphasis on treatment and outcome. *Leukemia & Lymphoma*. 2021 Dec 6;62(14):3384-93.
44. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022 Apr 14;386(15):1397-408.
45. COVID-19 drug interactions. Vol. 2023: Liverpool COVID-19 Interactions Checker. <https://www.covid19-druginteractions.org/>. Accessed April 4, 2023.
46. Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) Management of Drug-Drug Interactions in Oncology. Vol. 2023: University Health Network. <https://www.antimicrobialstewardship.com/paxlovid-ddi-oncology>. Accessed April 4, 2023.
47. Iketaani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan JF, Huang Y, Wang M, Luo Y, Yu J, Chu H, Chik KK. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature*. 2022 Apr 21;604(7906):553-6.
48. Li P, Wang Y, Lavrijsen M, Lamers MM, de Vries AC, Rotter RJ, Bruno MJ, Peppelenbosch MP, Haagmans BL, Pan Q. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Research*. 2022 Mar;32(3):322-4.
49. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Chiba S, Halfmann P, Nagai H, Saito M. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Covid-19 omicron variant. *New England Journal of Medicine*. 2022 Mar 10;386(10):995-8.
50. Cao Z, Gao W, Bao H, Feng H, Mei S, Chen P, Gao Y, Cui Z, Zhang Q, Meng X, Gui H. VV116 versus nirmatrelvir-ritonavir for oral treatment of covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2023 Feb 2;388(5):406-17.
51. Reis G, Moreira Silva EA, Medeiros Silva DC, Thabane L, Campos VH, Ferreira TS, Santos CV, Nogueira AM, Almeida AP, Savassi LC, Figueiredo-Neto AD. Early treatment with pegylated interferon lambda for covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2023 Feb 9;388(6):518-28.
52. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D. Remdesivir for the treatment of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Nov 5;383(19):1813-26.
53. Amstutz A, Speich B, Mentré F, Rueegg CS, Belhadi D, Assoumou L, Burdet C, Murthy S, Dodd LE, Wang Y, Tikkinen KA. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2023 Feb 21.
54. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 25;384(8):693-704.
55. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, Marconi VC, Ruiz-Palacios GM, Hsieh L, Kline S, Tapson V. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 4;384(9):795-807.
56. ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19. Vol. 2023: American Society of Hematology.