



# Mortality and immune-related adverse events after immune checkpoint inhibitor initiation for cancer among patients with pre-existing rheumatoid arthritis: a retrospective, comparative, cohort study

*Kaitlin R McCarter, Taylor Wolfgang, Senada Arabelovic, Xiaosong Wang, Kazuki Yoshida, Emily P Banasiak, Grace Qian, Emily N Kowalski, Kathleen M M Vanni, Nicole R LeBoeuf, Elizabeth I Buchbinder, Lydia Gedmintas, Lindsey A MacFarlane, Deepak A Rao, Nancy A Shadick, Ellen M Gravallesse, Jeffrey A Sparks*

*Lancet Rheumatol 2023;5:e274-83*

膠原病 Journal Club 2023年7月4日 志水 隼人

# 背景

免疫チェックポイント阻害薬（ICIs）は様々な悪性腫瘍に使用されるようになり、生存率の向上に繋がっている。一方、免疫関連有害事象（irAE）が問題になることがある。

特に自己免疫疾患合併患者では、  
原疾患のflareや他のirAE発症が  
懸念されている

Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in  
Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease:  
A Nationwide, Multicenter Cohort Study

**Table 3.** Safety of ICIs in each preexisting autoimmune disease\*

	Total (n = 112)	Psoriasis or PsA (n = 31)	RA (n = 20)	IBD (n = 14)	Lupus (n = 7)	PMR/GCA (n = 7)	SpA (n = 5)
Flare of preexisting autoimmune disease or other irAE	79 (71)	25 (81)	14 (70)	9 (64)	3 (43)	6 (86)	3 (60)
Flare of preexisting autoimmune disease	53 (47)	21 (68)	12 (60)	7 (50)	1 (14)	3 (43)	2 (40)
Same flare features as usual	43 (84)	17 (81)	11 (100)	7 (100)	0 (0)	1 (33)	2 (100)
CTCAE grade 1–2	35 (70)	16 (80)	10 (91)	1 (14)	1 (100)	2 (67)	1 (50)
CTCAE grade 3–4	15 (30)	4 (20)	1 (9.1)	6 (86)	0 (0)	1 (33)	1 (50)

ただしこれまでの報告は、いずれも様々な自己免疫疾患を  
対象にしていたり、比較群がないなど限界があった

# 目的

関節リウマチ（RA）罹患患者に対して、がん治療のためにICIsを使用した場合に、併存するRAが死亡率上昇やirAEのリスクと関連するのかどうかを評価すること

# 研究デザイン

ボストン（米国マサチューセッツ州）のMass General Brigham(MGB)統合医療システムと Dana-Farber Cancer Institute(DFCI)で実施された 後ろ向き比較コホート試験

# 患者

- 2011年4月1日から2021年4月21日までにICIsが開始された患者
- 併用する化学療法や他のがん治療に関係なく、がん治療でICIsを使用したすべての患者を含めた

# 関節リウマチ患者の同定

- 以下の2段階プロセスにより関節リウマチの既往を同定
  - ① Index date(指標日)までに炎症性関節炎に関するICD-9またはICD-10のコードを持つすべての患者を同定
  - ② 2010 ACR/EULAR分類基準に従い、よく訓練された2名の医師により詳細なカルテレビューを実施

- RAを有する各患者について、ICIsを開始した非RA患者を3名までマッチして同定した。
- 既存のRAとアウトカムとの関連について交絡が生じる可能性があるため、指標日の時点でマッチング因子（年齢, 性別, 暦年, ICIsの種類や組み合わせ, がんのタイプや病期）が選択された。



# アウトカム

## - 主要評価項目

指標日から死亡までの時間

および

指標日から最初のirAEが出現するまでの時間

# アウトカム

## - 副次評価項目

- ・ irAEの発生数
- ・ 重症irAEの発生数
- ・ 特定のirAEの発生数

※irAEの重症度はgrade 1-5までであり、grade  $\geq 3$ が重症

# 統計学的解析

- RA患者およびマッチさせた比較対象者は単変量解析を用いて比較
- 炎症性関節炎以外のirAEリスクを調べるため、RAの再燃と炎症性関節炎イベントを除外した事前に規定した解析も実施
- 全死亡、全グレードのirAE、グレード3以上のirAEについて生存時間解析を施行
- Cox回帰を用いて死亡率のハザード比と95%信頼区間を推定
- 両研究群はマッチング因子でコントロール
- 多変量モデルは喫煙、がん罹病期間、がん治療、Charlson Comorbidity Indexで調整

結果

患者背景

	Pre-existing rheumatoid arthritis cases (n=87)	Matched non- rheumatoid arthritis comparators (n=203)	p value
<b>Demographics, lifestyle, and comorbidities</b>			
Age, years	72.0 (63.1–77.6)	71.2 (63.2–76.9)	0.55*
Sex	..	..	0.71*
Female	52 (60%)	126 (62%)	..
Male	35 (40%)	77 (38%)	..
Race†	..	..	0.96
White	81 (93%)	187 (92%)	..
Black	3 (3%)	7 (3%)	..
Asian	1 (1%)	2 (1%)	..
Calendar year	2018 (2017–19)	2018 (2017–19)	0.42*
Smoking status	..	..	0.56
Never	24 (28%)	51 (25%)	..
Past	57 (66%)	130 (64%)	..
Current	6 (7%)	22 (11%)	..
Smoking pack-years	20 (0–40)	20 (0–40)	0.90
Body-mass index, kg/m <sup>2</sup> †	25.8 (22.0–29.4)	26.0 (23.3–31.0)	0.065
Charlson Comorbidity Index	8 (6–9)	8 (3–10)	0.44

Pre-existing  
rheumatoid arthritis  
cases (n=87)

Matched non-  
rheumatoid arthritis  
comparators (n=203)

p value

**Cancer characteristics**

	Pre-existing rheumatoid arthritis cases (n=87)	Matched non- rheumatoid arthritis comparators (n=203)	p value
Target of immune checkpoint inhibitor	..	..	0.94*
PD-1	80 (92%)	188 (93%)	..
PD-L1	4 (5%)	9 (4%)	..
CTLA-4	1 (1%)	1 (<1%)	..
Combination	2 (2%)	5 (2%)	..
Type of cancer			
Lung	43 (49%)	114 (56%)	0.29*
Non-small cell	41 (47%)	112 (55%)	0.21*
Small cell	2 (2%)	2 (1%)	0.27*
Melanoma	21 (24%)	50 (25%)	0.93*
Genitourinary tract	6 (7%)	12 (6%)	0.75*
Gastrointestinal tract	3 (3%)	6 (3%)	0.27*
Head and neck	4 (5%)	7 (3%)	0.22*
Haematological	3 (3%)	3 (1%)	0.19*
Brain	2 (2%)	5 (2%)	0.32*
Other‡	5 (6%)	6 (3%)	0.25*
Cancer duration, years	0.9 (0.1–2.4)	0.6 (0.1–1.9)	0.66
Previous chemotherapy	53 (61%)	91 (45%)	0.012
Previous hormonal therapy	1 (1%)	4 (2%)	0.36
Previous radiation	48 (55%)	71 (35%)	0.0014
Previous stem-cell transplantation	2 (2%)	2 (1%)	0.27
Previous CAR-T therapy	0	1 (<1%)	0.70
Previous chemotherapy, hormonal therapy, radiotherapy, stem-cell transplantation, or CAR-T	53 (61%)	94 (46%)	0.023

90%以上の患者は  
PD-1阻害薬を使用

50%近くは肺がん患者  
(non-smallがほとんど)

	Pre-existing rheumatoid arthritis cases (n=87)	Matched non- rheumatoid arthritis comparators (n=203)	p value
--	--	---	---------

(Continued from previous page)

### Rheumatoid arthritis characteristics

Rheumatoid arthritis duration, years	9.4 (4.6–16.5)	..	..
Seropositive	49/71 (69%)	..	..
Positive for anti-cyclic citrullinated peptide	35/57 (61%)	..	..
Positive for rheumatoid factor	37/58 (64%)	..	..
Most recent disease activity within 1 year of index date			
Remission	29/68 (43%)	..	..
Low	25/68 (37%)	..	..
Moderate	11/68 (16%)	..	..
High	3/68 (4%)	..	..
Glucocorticoid	57 (66%)	..	..
Prednisone dose, mg per day	10 (5–26)	..	..
Any DMARD	40 (46%)	..	..
Any conventional synthetic DMARD	31 (36%)	..	..
Methotrexate	19 (22%)	..	..
Hydroxychloroquine	11 (13%)	..	..
Any biological or targeted synthetic DMARD	22 (25%)	..	..
Tumour necrosis factor inhibitor	10 (11%)	..	..
Bone erosions or deformities	27 (31%)	..	..
Interstitial lung disease	13 (15%)	..	..
Rheumatoid vasculitis	1 (1%)	..	..
Sjögren's syndrome	0	..	..
Felty syndrome	0	..	..

- 罹病期間の中央値は約9年
- 69%がseropositive
- 寛解～低疾患活動性が80%
- 66%でGCを使用
- 46%で何らかのDMARDs使用

普段診療している患者とは  
若干解離があるかもしれない



アウトカム

	Deaths	Person-months	Incidence rate per 1000 person-months (95% CI)	Unadjusted hazard ratio (95% CI)	Multivariable* hazard ratio (95% CI)
<b>All patients (coprimary analysis for mortality)</b>					
Pre-existing rheumatoid arthritis cases	60	1609	37.3 (27.9–46.7)	1.22 (0.90–1.65)	1.16 (0.86–1.57)
Matched comparators	127	4538	28.0 (23.1–32.9)	1 (ref)	1 (ref)
<b>Received baseline DMARDs</b>					
Pre-existing rheumatoid arthritis cases	33	593	55.6 (36.6–74.6)	1.66 (1.10–2.49)	1.43 (0.94–2.18)
Matched comparators	58	2175	26.7 (19.8–33.5)	1 (ref)	1 (ref)
<b>Did not receive baseline DMARDs</b>					
Pre-existing rheumatoid arthritis cases	27	1015	26.6 (16.6–36.6)	0.90 (0.58–1.41)	0.92 (0.59–1.45)
Matched comparators	69	2363	29.2 (22.3–36.1)	1 (ref)	1 (ref)

死亡率に差はない

	Patients with immune-related AEs	Person-months	Incidence rate per 1000 person-months (95% CI)	Unadjusted Cox hazard ratio (95% CI)	Multivariable* Cox hazard ratio (95% CI)	Unadjusted competing risk subdistribution hazard ratio (95% CI)	Multivariable* competing risk subdistribution hazard ratio (95% CI)
<b>All grade immune-related AEs (coprimary analysis)</b>							
Pre-existing rheumatoid arthritis cases	53	583	90.9 (66.4-115.3)	1.63 (1.15-2.31)	1.72 (1.20-2.47)	1.85 (1.30-2.62)	2.02 (1.41-2.89)
Matched comparators	99	2475	40.0 (32.1-47.9)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
<b>Grade 3+ immune-related AEs</b>							
Pre-existing rheumatoid arthritis cases	12	1394	8.6 (3.7-13.5)	0.96 (0.49-1.88)	1.06 (0.53-2.12)	1.03 (0.52-2.03)	1.24 (0.60-2.53)
Matched comparators	30	4041	7.4 (4.8-10.1)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)

全gradeのirAEの発症：RA罹患者群で多い  
重症 (grade 3以上) irAEの発症：差がない

# RA flare / 炎症性関節炎を除いた場合

	Patients with immune-related AEs	Person-months	Incidence rate per 1000 person-months (95% CI)	Unadjusted Cox hazard ratio (95% CI)	Multivariable* Cox hazard ratio (95% CI)	Unadjusted competing risk subdistribution hazard ratio (95% CI)	Multivariable* competing risk subdistribution hazard ratio (95% CI)
<b>All grade immune-related AEs, excluding rheumatoid arthritis flare and inflammatory arthritis events</b>							
Pre-existing rheumatoid arthritis cases	26	1042	25.0 (15.4-34.5)	0.56 (0.36-0.87)	0.58 (0.37-0.92)	0.58 (0.37-0.92)	0.62 (0.39-0.98)
Matched comparators	99	2484	39.9 (32.0-47.7)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
<b>Grade 3+ immune-related AEs, excluding rheumatoid arthritis flare and inflammatory arthritis events</b>							
Pre-existing rheumatoid arthritis cases	11	1406	7.8 (3.2-12.5)	0.87 (0.43-1.74)	0.96 (0.47-1.96)	0.93 (0.46-1.87)	1.11 (0.53-2.32)
Matched comparators	30	4041	7.4 (4.8-10.1)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)

全gradeのirAEの発症：**RA罹患群で少ない**

重症(grade 3以上) irAEの発症：差がない

Excluding rheumatoid arthritis flares and inflammatory arthritis events

All grades	26 (30%)	99 (49%)	0.0029
Grade 3+	11 (13%)	30 (15%)	0.63
Median number of all grade immune-related AEs*	0 (0-1)	0 (0-1)	0.0018
Median number of grade 3+ immune-related AEs	0	0	0.46
Exactly one immune-related AE	17 (20%)	57 (28%)	0.13
Two or more immune-related AEs	9 (10%)	42 (21%)	0.034

RA flare/IAを除いた  
irAEの発症数

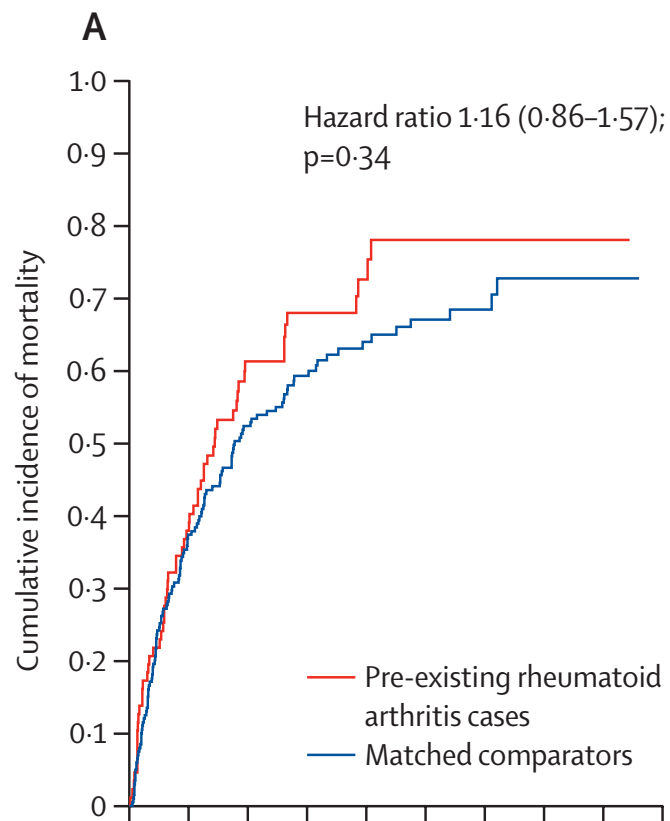
Specific immune-related AE types

Rheumatoid arthritis flare (for cases) or inflammatory arthritis (for comparators)			
All grades	42 (48%)	14 (7%)	<0.0001
Grade 3+	2 (2%)	0	0.089

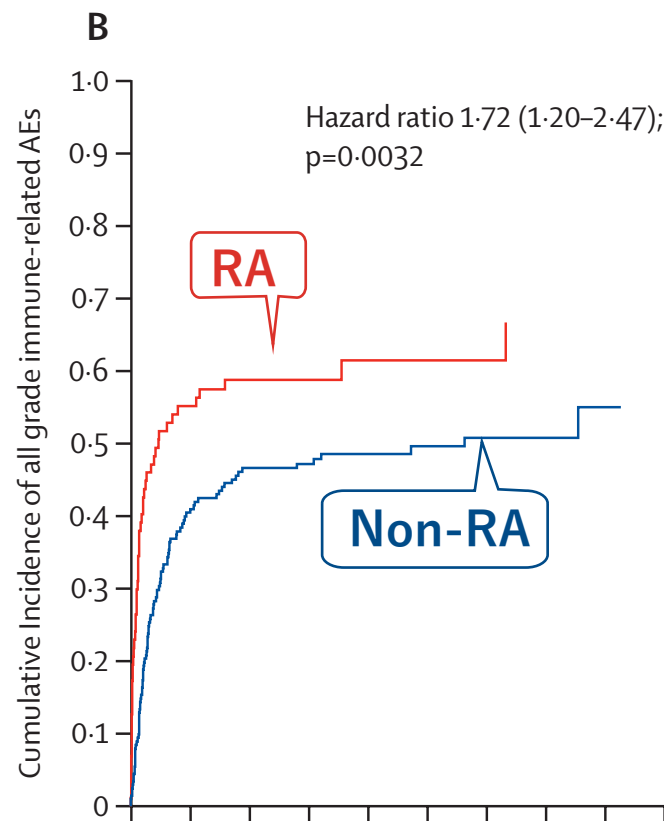
RA flare/IAの発症数

# すべてのirAE

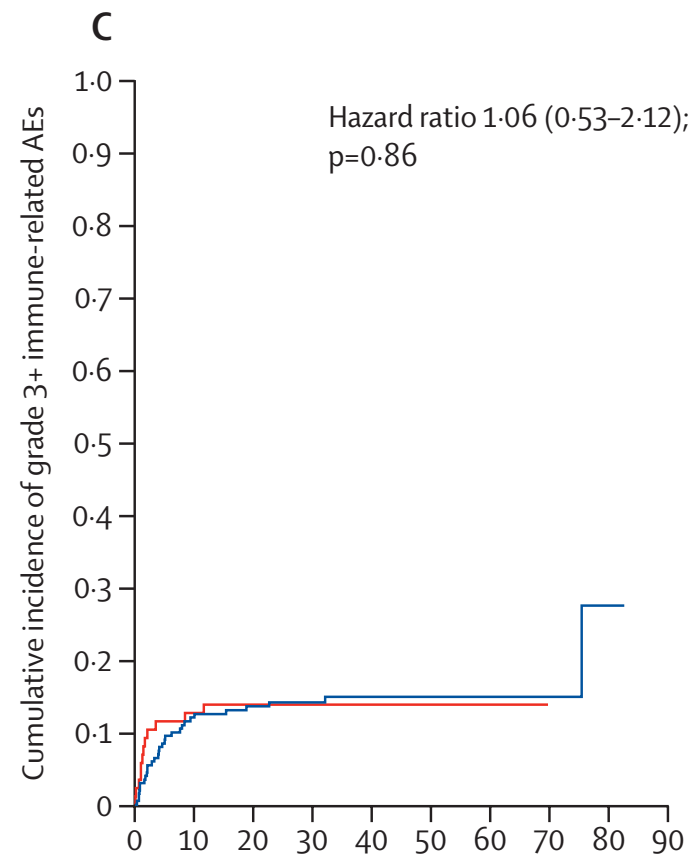
## 死亡率



## 全gradeのirAE



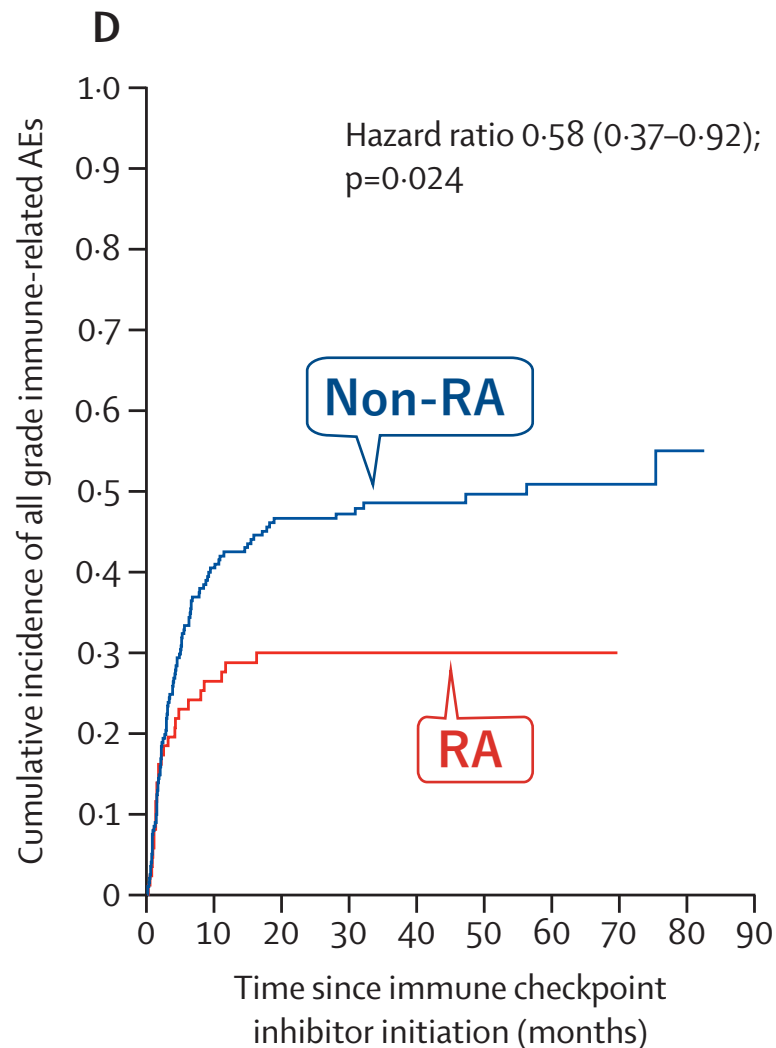
## Grade 3以上のirAE



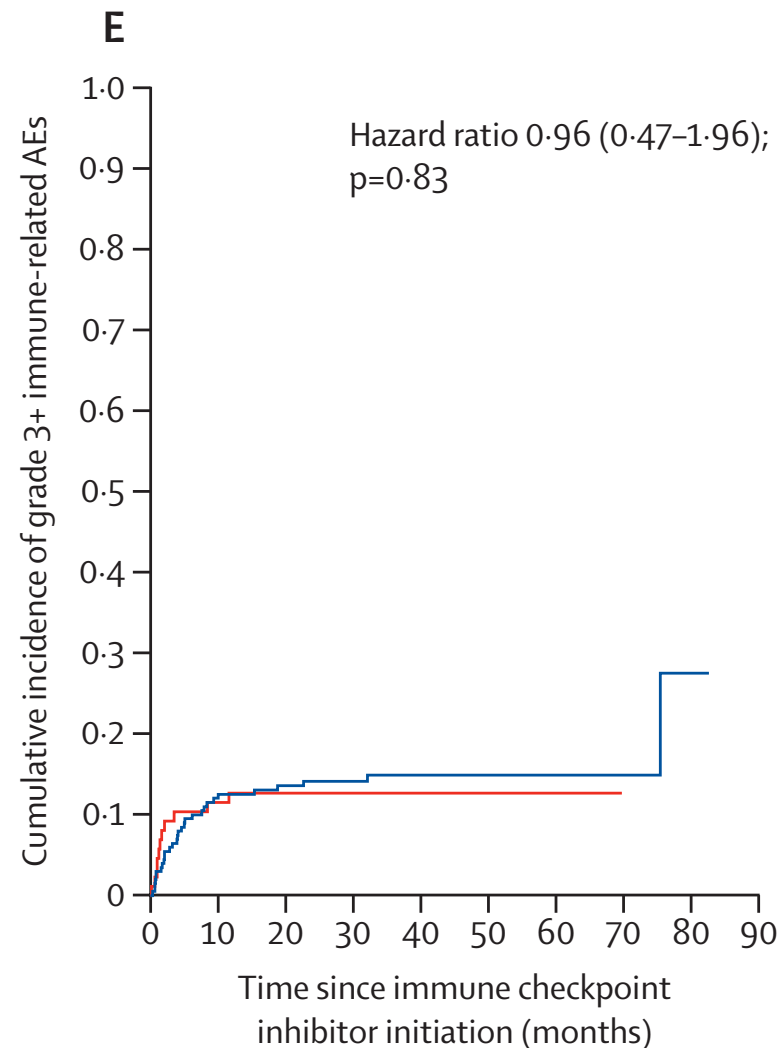
Time since immune checkpoint inhibitor initiation (months)

# RA flare / 炎症性関節炎を除いた場合

## 全gradeのirAE



## Grade 3以上のirAE



# 結果のまとめ

- 全gradeのirAEの発症はRA罹患者群が多いが、RA flare/炎症性関節炎を除くとRA罹患者群の方が発症は少ない。
- 重症irAEの発症は両群で差がない。

RA罹患者にICIを使用した場合、軽度のRA flareや炎症性関節炎は増えるかもしれないが、その他のirAE発症はむしろ少ない可能性がある。



# ディスカッション

- RA flareは多いが他のirAEが少ないのは、免疫系がRAに対してプライミングされている、あるいはRA flareに対する治療が他のirAEの予防になっているのかもしれない。
- RA罹患群は非RA罹患群と比較して重症irAE発症に差はなく、irAEによる死亡はいなかった。従って、RA罹患患者に対するICIは禁忌と考えるべきではないと言える。

# 限界

- 腫瘍内科医師がICI使用を選択したRA患者のみを対象としている。RAの活動性が高かったり、予後不良のリスクを認識されていた患者でのデータはない。
- 免疫抑制療法を受けていたRA患者が少数で、ベースラインの疾患活動性は低かったが、これは先行する化学療法によってDMARDsが中止されたりRAも治療されていた可能性がある。
- 今回の結果は、すべてのRA患者、特に疾患活動性が高い患者や腫瘍内科医師がICIを投与しないことを選択したような患者には当てはまらないかもしれない。

# 限界

- 多くのRA flareの診断は腫瘍内科医師によってなされていたため、いささか不正確かもしれない。
- 重要な交絡因子やRAの特徴に関するデータが欠損していた可能性がある。
- 単一施設研究であり、他の地域には一般化できないかもしれない。