

# 重症肌无力免疫治疗研究进展

王莉<sup>1</sup>, 周翔鱼<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>宁夏医科大学临床医学院, 宁夏 银川

<sup>2</sup>石嘴山市第一人民医院神经内科, 宁夏 石嘴山

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月31日

## 摘要

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种由自身抗体介导, T、B淋巴细胞共同参与的损伤神经-肌肉接头, 导致骨骼肌波动性无力和易疲劳的自身免疫性疾病。MG传统治疗方法主要依赖乙酰胆碱酯酶抑制剂、皮质类固醇和免疫抑制剂, 这些治疗策略虽然对大多数MG患者有效, 但不能防止疾病复发或迁延, 长期使用可能带来严重的不良反应。近年来, 靶向免疫疗法的出现为MG治疗带来了革命性的变化, 这些治疗方法专门针对MG免疫病理生理过程中的关键效应细胞和致病因子, 展现出提高治疗效果、降低副作用的巨大前景, 现就MG免疫治疗相关药物的研究进展进行阐述。

## 关键词

重症肌无力, 靶向B细胞, FcRn抑制剂, 补体抑制剂

# Advances in Immunotherapy for Myasthenia Gravis

Li Wang<sup>1</sup>, Xiangyu Zhou<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

<sup>2</sup>Department of Neurology, Shizuishan First People's Hospital, Shizuishan Ningxia

Received: Apr. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2024; published: May 31<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease caused by autoantibodies, with the participation of T and B lymphocytes, which damages the neuromuscular junction and leads to fluctuating weakness and fatigue of skeletal muscles. The traditional treatment methods for MG mainly rely

\*通讯作者。

on acetylcholinesterase inhibitors, corticosteroids, and immunosuppressants. Although these treatment strategies are effective for most MG patients, they cannot prevent disease recurrence or prolongation, and long-term use may cause serious adverse reactions. In recent years, the emergence of targeted immunotherapy has brought revolutionary changes to the treatment of MG. These treatment methods specifically target key effector cells and pathogenic factors in the immunopathophysiological process of MG, showing great prospects for improving treatment effects and reducing side effects. Here is an elaboration on the research progress of immunotherapy-related drugs for MG.

## Keywords

Myasthenia Gravis, Targeted B Cells, FcRn Inhibitors, Complement Inhibitors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

MG 是由 B 细胞介导、T 细胞依赖, 补体及细胞因子等共同参与, 以异常体液免疫为主要致病因素的自身免疫性疾病。多种自身抗体作用于神经 - 肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)突触后膜引起获得性神经 - 肌肉接头传递功能障碍[1] [2]。MG 患者主要临床特征为骨骼肌无力, 常累及眼外肌、四肢躯干, 表现为易疲劳性且晨轻暮重, 病情进展时累及呼吸肌可发生呼吸困难, 严重时发生肌无力危象甚至呼吸衰竭而危及生命[3] [4]。流行病学研究表明, 我国 MG 年发病率约为 0.68/10 万, 女性发病率略高, 但性别会影响发病年龄[5] [6]。MG 患者的自身抗体谱涉及神经 - 肌肉接头几乎所有结构功能相关蛋白, 但主要是乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体, 约占 MG 患者的 85% [7]。目前已鉴定的致病性抗体还有肌肉特异性受体酪氨酸激酶(muscle-specific tyrosine kinase, MuSK)抗体、低密度脂蛋白受体相关蛋白 4 (low density lipoprotein receptor related protein 4, LRP4)、兰尼碱受体(ryanodine receptor, RyR)、连接素(Titin)、凝集蛋白( agrin)、雷诺丁(ryanodine)受体等[2] [3]。MG 患者血清中也存在多种自身抗体共存现象, 血清学标志阴性的患者也可检测出其他组织器官靶点的自身抗体[8]。

MG 是一种慢性、能治、但难治的疾病; 其治疗目标是减轻患者症状或实现症状持久缓解并获得神经 - 肌肉接头完全生理功能和能力, 同时尽量减少药物不良反应。目前针对 MG 的临床治疗是成功的, 经典方法主要包括: 1) 对症治疗, 如乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI); 2) 长期免疫抑制治疗, 如糖皮质激素和非甾体类免疫抑制药物; 3) 快速短效免疫疗法, 如血浆置换(PLEX)、静脉注射免疫球蛋白(IVIG); 4) 外科治疗, 如胸腺切除术[9]。乙酰胆碱酯酶抑制剂作为治疗 MG 患者初始阶段的首选药物[9], 能够缓解和改善部分患者的临床症状, 但是该药对阻止病情进展和降低病死率的效果并不显著, 大多数患者需要依赖免疫抑制药物。临床中仍有约 10%~15%的患者属于难治性 MG, 表现为对常规治疗未充分反应或不耐受、免疫抑制治疗难减量或反复发生肌无力危象[10] [11]。这类 MG 患者即使应用足剂量、足疗程的糖皮质激素以及至少两种免疫抑制剂, 但无法改善病情或出现恶化情况, 且长期应用免疫抑制剂不可避免会有一些不良反应, 主要包括出现一些严重的药物不良反应, 病情反复甚至加重, 特殊人群如孕妇存在相对或绝对禁忌, 机会感染发生率明显增加以及对恶性肿瘤发生发展的影响等。MG 临床治疗的最终目标是抑制针对神经 - 肌肉接头特异性免疫应答, 或者重建自身抗原正常的免疫耐受, 同时不影响免疫系统的重要防御功能。基于中和或阻断特异性抗体损伤效应, 精准清除逃逸免疫耐受的自身反应性 T

细胞和 B 细胞等靶向治疗, 虽然这些方法还不能广泛用于临床, 但必将成为未来有效治愈 MG 的主要努力方向之一。近年来, 多种以免疫细胞、补体、新生儿 Fc 受体(FcRn)以及细胞因子为靶点的治疗性抗体或拮抗剂被研发。现主要就近年来 MG 免疫治疗的研究进展进行阐述, 探索 MG 治疗的新进展及新兴生物制剂在 MG 中的应用价值。

## 2. 糖皮质激素(Glucocorticosteroids, GCS)

糖皮质激素可抑制自身免疫反应, 减少 AChR 抗体的生成, 增加突触前膜乙酰胆碱(ACh)的释放量及促使运动终板再生和修复, 改善神经-肌肉接头的传递功能[12], 适用于各种类型的 MG。如果 MG 患者在使用乙酰胆碱酯酶抑制剂治疗后仍然出现明显症状, 或者短暂缓解后再次出现症状, 可以考虑使用糖皮质激素作为初始的免疫抑制治疗, 可以使 70%~80% 的 MG 患者的症状得到显著改善。我国常用的糖皮质激素为甲泼尼龙与醋酸泼尼松, 这两种药物在 MG 的临床治疗效果方面没有明显差异, 它们都能有效控制患者的肌无力症状, 临床医生可以根据患者的实际情况, 合理选择药物进行干预[13]。对于眼肌型 MG (OMG), 建议从较低剂量的激素开始逐渐递增, 一旦症状得到控制, 每月应逐渐减少剂量至最低有效水平, 以避免症状复发[14]。短期大剂量激素冲击疗效显著, 可使 70%~80% 的 MG 患者的症状得到显著改善, 但有 40%~50% 的患者在接受治疗后会出现一过性加重的肌无力症状, 并有可能导致肌无力危象发生。长时间应用糖皮质激素会增加副作用和并发症的发生风险[15]。GC 早期干预可以带来更好的长期治疗效果, 并减少 MG 患者需要口服 GC 维持量。一项随机临床试验比较了糖皮质激素治疗 MG 减量方案, 结果显示, 在需要大剂量泼尼松联合硫唑嘌呤治疗的中重度全身型重症肌无力(GMG)患者中, 泼尼松快速减量是可行的, 并且患者对药物的减量耐受性良好[15]。在临床中, 为了早日减少糖皮质激素的使用量或停止使用, 以取得平稳而满意的效果, 建议尽早联合使用非激素类免疫抑制剂。这样可以实现达到优势互补的治疗作用, 提升整体治疗效果, 并减少长期激素应用带来的毒副作用。

## 3. 传统免疫抑制剂

对于 MG 患者, 如果糖皮质激素疗效不佳或者需要维持无症状的激素剂量过高, 应考虑开始使用非类固醇类免疫抑制剂进行治疗, 美国神经病学会(AAN)指南建议使用非甾体免疫抑制剂来减少类固醇的剂量, 推荐药物有硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、他克莫司、甲氨蝶呤、环孢素等[9]。

### 3.1. 硫唑嘌呤(Azathioprine, AZA)和吗替麦考酚酯(Mycophenolatemofetil, MMF)

硫唑嘌呤是一种嘌呤模拟抗代谢物, 可抑制嘌呤合成并干扰 T 淋巴细胞功能[16]。吗替麦考酚酯是霉酚酸的酯类衍生物, 可抑制肌苷-5-单磷酸脱氢酶, 使鸟嘌呤合成减少, 因而能选择性抑制 T 和 B 淋巴细胞的增殖和功能[17]。除皮质类固醇外, 硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯是大多数欧洲中心 MG 的首选非甾体免疫抑制剂。一项前瞻性队列研究发现, 硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯在提高患者生活质量方面均有效, 并且两种治疗方法之间没有显著差异。此外, 研究还发现低于推荐剂量的硫唑嘌呤可能也是有效的, 并且可以减少剂量依赖性不良事件发生。相比之下, 吗替麦考酚酯具有更轻微的副作用, 但其具有致畸性, 因此对于备孕或怀孕的妇女来说是禁用的[18]。一项在我国 7 个主要神经中心进行的 GMG 回顾性队列研究发现, 与联合疗法相比, 硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯作为单一疗法会显著增加疾病复发的风险[19], 因此, 在临床中通常会将糖皮质激素与硫唑嘌呤或者吗替麦考酚酯联合应用, 以降低疾病复发的风险。此外, 这种联合治疗在短期内也可以有效减少糖皮质激素的使用剂量。

### 3.2. 他克莫司(Tacrolimus, FK506)

他克莫司是钙调神经磷酸酶抑制剂, 主要在细胞免疫中发挥作用, 在细胞内与特异性受体 FKBP-12

结合, 阻断抗原激活淋巴细胞受体信号下游 CaN 对 NFAT 的去磷酸化作用, 通过调节钙调神经磷酸酶信号抑制 T 淋巴细胞功能, 进而抑制炎症反应的发生和减轻自身免疫疾病的症状[20]。一项日本的研究对 14 例 MG 患者进行了 41 个月的他克莫司的单独治疗, 结果显示他克莫司作为初始治疗似乎对 AChR-Ab 阳性的 OMG 或 GMG 患者是安全有效的[21], 目前已被推荐作为治疗 MG 的二线药物。此外, 一项回顾性分析显示, 当他克莫司的血药浓度达到足够的水平( $\geq 4.8$  ng/mL)时, 治疗 MG 时 AChR-Ab 滴度降低更多, 相关症状也得到更多改善。与低浓度他克莫司相比, 应用足够浓度的他克莫司的患者更有可能达到微小状态(MM)或更好的状态[22], 这提示了确保足够的他克莫司浓度对于改善 MG 的预后至关重要。多项研究发现, 他克莫司作为糖皮质激素的伴随治疗在多个试验中被证明安全有效[22] [23]。即便是对糖皮质激素治疗反应不足或者属于难治性重症肌无力的患者, 他克莫司也能够有效、安全地改善患者病情[24] [25], Ponseti 等报道了 13 例对激素治疗不敏感的 MG 患者, 在使用他克莫司治疗 1 年后都达到药物缓解[26], 提示经过传统免疫抑制剂治疗失败后, 他克莫司可能是一个合适的备选药物选择。一项关于单他克莫司和单糖皮质激素的疗效比较, 结果显示单他克莫司具有更好的耐受性, 并且其不良事件发生率相对较低[27]。

### 3.3. 环孢素(cyclosporine, Cy)

环孢素与他克莫司作用机制相似, 二者都是通过抑制钙神经素来发挥免疫调节作用。在 MG 患者中很少将他作为首选药物使用, 因为具有不必要的不良反应。一项针对 39 例依赖泼尼松治疗 MG 患者的试验发现, 治疗方案包括泼尼松加安慰剂或者泼尼松加环孢素 5 mg/(kg·d)。结果显示, 在环孢素组, 患者症状改善更为显著, 并且平均泼尼松剂量更低, 但在随后的随访中, 有 35% 的患者因累积副作用而停止了药物治疗, 而 10% 的患者出现了缓慢进展的肾毒性[28]。环孢素的应用可能受到限制, 因为它可能引起严重的不良反应。

### 3.4. 环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)

环磷酰胺通过抑制 B 淋巴细胞活性和抗体的合成来发挥作用, 而在高剂量下也会影响 T 淋巴细胞。为了限制环磷酰胺的潜在毒性作用, 一些医疗中心提出了初始诱导方案, 即通过静脉注射环磷酰胺, 然后转为口服免疫抑制剂进行维持治疗。研究显示, 通过静脉注射环磷酰胺诱导缓解, 然后转为口服免疫抑制剂可能是治疗难治性 MG 的一种快速、有效和持久的方法[29]。在一项随机双盲安慰剂对照研究中, 使用高剂量环磷酰胺进行静脉滴注(每个月 30~50 mg/kg), 结果显示, 环磷酰胺可以在起初治疗的 1~6 个月内明显改善所有难治性 MG 患者的症状, 然而, 后期多数患者出现临床复发, 因此, 作为缓解治疗的诱导, 环磷酰胺安全有效[30]。长期使用小剂量环磷酰胺容易引起骨髓抑制, 而大剂量环磷酰胺冲击治疗需要同时服用利尿剂和辅助药物美司钠, 以降低膀胱出血的风险, 尽管如此, 环磷酰胺仍然是治疗严重、难治性 MG 的重要选择。

## 4. 新型生物制剂分类

新型生物制剂按照治疗靶点的不同, 目前已研发的生物技术药物可以分为以下 3 类: 靶向 B 淋巴细胞、靶向补体 C5、靶向新生儿 Fc 受体(FcRn)。

### 4.1. 靶向 B 淋巴细胞

#### 4.1.1. 直接靶向 B 细胞治疗

1) 靶向 CD20 选择性清除 B 细胞: 利妥昔单抗(Rituximab, RTX)

利妥昔单抗是一种针对 B 细胞表面抗原 CD20 的嵌合单克隆抗体, 其主要作用是通过激活补体系统



靶向 B 细胞, 从而诱导 B 细胞凋亡和抗体介导的细胞毒性, 以及抑制体液免疫反应, 从而缓解 MG 的症状[31], 现已成为一种治疗难治性 MG 患者的有效药物。一项针对 RTX 治疗 MG 的疗效和安全性的研究发现, 治疗 6 个月后 24 例患者(86.2%)的反应达到 MM 或更好, 12 例患者(42.8%)在 RTX 治疗期间出现不良事件, 但不影响继续治疗, 并在治疗结束后逐渐消失, RTX 在治疗 MG 方面具有良好的疗效和安全性, 并能减少类固醇药物的使用剂量[32]。一项针对 RTX 治疗 MG 的 Meta 分析发现, RTX 可以显著减轻 MG 患者的肌无力和抗体水平, 且疗效优于传统的免疫抑制剂和免疫调节剂[33]。对糖皮质激素和免疫抑制剂疗效差的难治性 GMG 显示出良好疗效, 可以改善部分中重度、难治性 MG 患者的临床结局, 这种疗效在 MuSK 抗体阳性 MG 患者(MuSK-MG)中更加明显[34] [35]。在探索 RTX 治疗 MG 的合适给药方案中, 一项研究对 38 例 MG 患者随访了 55 个月, 结果发现对于 AChR-Ab 和 MuSK-Ab 阳性的 MG 患者, 多数(80%)患者每周接受 375 mg/m<sup>2</sup> 的 RTX 治疗, 持续 4 周, 长期症状显著改善[36]。一项关于低剂量 RTX 单药治疗新发、AChR 抗体阳性的全身型 MG 患者的研究中, 经过 25 个月的随访, 所有患者达到了完全缓解或最小临床表现, 显示出小剂量 RTX 单药治疗的个体化方案在早期治疗的有效性和安全性。值得注意的是, 该研究还指出 RTX 的平均使用剂量为 346.15 mg, 包括 268 mg 的初始剂量和 76 mg 的强化剂量, 这为未来临床实践提供了一些参考依据[37]。

#### 2) 靶向 CD19 选择性清除 B 细胞: 伊奈利珠单抗(Inebilizumab)

Inebilizumab 是靶向 CD19 的人源化 IgG1 $\kappa$  单克隆抗体, 其与 B 细胞膜分子 CD19 结合后介导的抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)几乎可以清除包括前体浆细胞在内的所有 B 细胞。Inebilizumab 已被 FDA 批准用于治疗抗水通道蛋白 4 (aquaporin-4, AQP4)抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)成年患者[38]。对于成年 MG 的 III 期临床试验(MINT-NCT04524273)已经启动, 主要评价终点为 MG 日常生活能力量表(MG-ADL)评分相对于基线的变化, 目前该研究正在招募中。

#### 3) 靶向清除浆细胞: 硼替佐米(Bortezomib)

Bortezomib 是一种蛋白酶体抑制剂, 其作用机制包括通过抑制蛋白酶体来促进浆细胞凋亡, 它能够有效地消耗短寿命和长寿命浆细胞, 从而减少异常克隆浆细胞数量[39]。2017 年首次报道了 1 例新发 MuSK-MG 女性患者, 在疾病急性期时, 对大剂量 IVIG、PLEX 和免疫吸附联合治疗、静脉和口服类固醇以及静脉注射 RTX 无反应, 在接受了一个周期的皮下注射硼替佐米治疗后, 患者症状明显改善[40]。在实验性自身免疫性 MG 动物模型(experimental autoimmune myasthenia gravis animal model, EAMG)中, 注射 8 周硼替佐米可显著改善 EAMG 大鼠的临床症状, 减少突触后损伤, 并有效降低抗 AChR 自身抗体的滴度, 提示硼替佐米可能成为未来治疗 MG 靶向浆细胞的潜力疗法[41]。

### 4.1.2. 间接靶向 B 细胞治疗

#### 1) 靶向 B 细胞活化因子(B lymphocyte stimulator, BLyS)抑制 B 细胞激活: 贝利木单抗(Belimumab)

Belimumab 是以 BLyS 为靶点的人源化 IgG1 $\lambda$  单克隆抗体, 可通过特异性结合 BLyS, 从而阻止 BLyS 与其 3 个同源受体之间的相互作用, 从而抑制 B 细胞激活、成熟、存活及免疫球蛋白类别转换。Belimumab 已获批治疗系统性红斑狼疮, 理论上讲, 该药对其他 B 细胞介导的自身免疫性疾病应该具有良好疗效。一项评估 Belimumab 对 AChR-MG 或 MuSK-MG 患者有效性及安全性的 II 期临床试验结果表明: 与安慰剂相比, 贝利木单抗组在第 24 周时 QMG 评分的平均变化没有显著差异, 未达到主要有效终点, 但耐受性良好, 还发现贝利木单抗治疗组更高比例的患者 12~24 周时症状达到持续缓解[42]。

#### 2) 靶向 CD40 抑制 B 细胞激活: 伊斯卡利单抗(Iscalimab CFZ533)

Iscalimab 是全人源化抗 CD40 单克隆抗体, 其可以阻断 CD40 与 T 细胞表达的 CD40L 结合, 阻断 B

细胞激活、抑制其向浆细胞分化及分泌自身抗体等一系列级联反应。一项评价 Iscalimab 治疗中重度 MG 患者中的安全性和有效性的 II 期临床试验, 研究结果显示: 与安慰剂相比, Iscalimab 治疗组在未接受胸腺切除的中重度 MG 患者中显示出良好的安全性和改善, 对中重度 MG 患者没有显示出任何保护作用[43]。

### 3) 靶向阻断细胞因子间接清除 B 细胞: 托珠单抗(Tocilizumab)和萨特利珠单抗(Satralizumab)

Tocilizumab 是一种人源化的单克隆抗体, 作用于 IL-6 受体(IL-6R), 通过与 IL-6R 的  $\alpha$  链结合来阻断信号传递[44]。在一项研究中, 对 14 名乙酰胆碱受体阳性(AChR+)全身性重症肌无力患者进行了托珠单抗治疗, 以 8 mg/kg 的剂量进行静脉输注, 每 4 周一次, 结果显示, 其中 12 名(85.7%)患者达到了最低程度的表现, 而 4 名(28.6%)患者能够停用泼尼松, 且 QMG 和 MG-ADL 明显下降。这强调了托珠单抗在治疗全身性重症肌无力患者方面的潜在效果, 包括对症状的改善以及减少对泼尼松的依赖[45]。对 2 例难治性 MG 患者在 RTX 治疗无效后使用 Tocilizumab 治疗, 临床症状有所改善, 提示在对 RTX 无反应的 MG 病例中, 托珠单抗可以作为一种治疗选择[46]。

Satralizumab 是新一代的靶向 IL-6R 人源化单抗, 以皮下注射剂型提供, 与第一代 IL-6R 单抗相比, 它显著延长了药物的半衰期。其皮下注射的便利性和半衰期的延长可能为 MG 患者提供更方便的治疗选项。目前其治疗 MG 的安全性、有效性尚在研究中。

## 4.2. 靶向补体 C5

### 4.2.1. 依库珠单抗(Eculizumab)

Eculizumab 是一种靶向补体 C5 的人源化单克隆抗体, 可特异性结合补体 C5, 阻止 C5 转化酶与 C5 结合, 从而抑制 C5 分裂为促炎补体成分 C5a 和 C5b, 最终影响 C5b-9 的形成, 减少因补体激活所致的 AChR 破坏[47] [48]。2017 年 10 月, 美国食品与药品监督管理局(FDA)批准 Eculizumab 用于治疗 AChR-Ab 阳性的 GMG 患者[49]。2023 年 6 月经中国国家药品监督管理局(NMPA)批准 Eculizumab 用于治疗 AChR-Ab 阳性的难治性 GMG 患者。一项 II 期交叉随机对照试验评估依库珠单抗对 14 例难治性 AChR-gMG 患者的安全性及有效性, 结果显示依库珠单抗治疗组中有 86% 的患者达到了主要终点, 即 QMGs 下降大于 3 分[47]。随后 III 期临床试验的结果表明, 依库珠单抗对先前免疫抑制治疗失败, 并因严重的未解决的症状所困扰的抗 AChR 抗体阳性的 gMG 患者有临床获益, 在 MG-ADL、肌力和健康相关生活质量获得快速且持续的改善[50]。在 REGAIN 开放标签试验中评估了依库珠单抗的长期安全性和有效性, 结果显示 56% 的患者可达到治疗目标, 且具有良好耐受性[51]。依库珠单抗在日本上市后, 开展了一次 1055 名患者的综合安全性数据监测, 结果表明依库珠单抗的安全性与之前的临床试验和国际真实世界安全性分析一致[52]。最新的一项回顾性观察性研究表明, RTX 与 Eculizumab 均能减少患者泼尼松的用量, 但与 RTX 相比, Eculizumab 在改善疾病严重程度方面更有效[53]。这表明对于那些需要减少泼尼松用量且对 RTX 治疗反应不佳的患者, Eculizumab 可能是一个更优的选择。

### 4.2.2. 雷夫利珠单抗(Ravulizumab)

Ravulizumab 为依库珠单抗的改良版, 可显著延长药物半衰期和作用持续时间。在 III 期临床试验和开放标签扩展试验中, 结果显示每 8 周给药一次的 Ravulizumab 可使抗乙酰胆碱受体抗体阳性的全身型重症肌无力成人患者症状持续改善, 并且在长达 1 年的使用期间表现出良好的耐受性[54]。

### 4.2.3. Zilucoplan

Zilucoplan 为皮下注射的大环肽类新型补体抑制剂, 可特异性结合补体 C5, 同时可阻断 C5b 与补体 C6 结合, 防止末端补体通路的激活以及膜攻复合物的形成[55]。在一项多中心临床试验中, II 和 III 期的结果显示, Zilucoplan 能够迅速且持续地缓解中重度 AChR-gMG 患者的临床症状, 具有良好的安全性和

耐受性, 未出现重大副作用[56]。Zilucoplan 是一种新的潜在治疗选择, 适用于 AChR 阳性全身 MG 患者。

## 5. 靶向 FcRn

### 5.1. 艾加莫德(Efgartigimod)

Efgartigimod 是全球首款获批上市的 FcRn 拮抗剂, 为经基因工程改造的人源化 IgG1 Fc 片段, 可与内源性 IgG 竞争 FcRn 结合位点, 阻止 IgG 再循环并促进溶酶体使其降解。II 期临床试验结果显示, MG 患者接受 Efgartigimod 治疗后表现出良好的安全性和耐受性。同时, 总 IgG 水平以及抗 AChR 抗体水平快速下降, 临床症状得到快速且持续地改善[57]。2021 年, Lancet Neurology 在线发表了 Efgartigimod III 期临床试验结果, 该研究的主要终点是评估 MG-ADL 应答者(MD-ADL 改善 $\geq 2$  点, 持续 $\geq 4$  周)中 AChR-Ab 阳性患者的比例。结果显示, 接受 Efgartigimod 治疗的 AChR-Ab 阳性 GMG 患者中有 68% 达到了治疗终点, 而安慰剂组中的这一数字为 30%。这一发现提示 GMG 患者对 Efgartigimod 有良好的耐受性且治疗效果显著。更重要的是: Efgartigimod 治疗可以显著降低各亚型 IgG 抗体(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)和 AChR 抗体水平, 但不影响其他类型抗体(如 IgM、IgA)水平[58]。最近报道了一名 AChR-Ab 阳性肌无力危象患者, 在接受 Efgartigimod 治疗后, 短时间内成功脱离了机械通气。患者的症状持续改善, 最终达到症状表现最小的状态, 并且血清抗乙酰胆碱受体抗体滴度也持续下降[59]。可见, Efgartigimod 有望成为治疗肌无力危象的选择潜力。

### 5.2. Rozanolixizumab

Rozanolixizumab 为高亲和力、全人源化 IgG4 抗 FcRn 单克隆抗体。II 期临床试验数据表明: Rozanolixizumab 耐受性良好, 但没有显著改善 QMG 评分[60]。近期 III 期临床试验结果已发布, 该研究达到了主要终点: 即在治疗的第 43 天, Rozanolixizumab 治疗组患者的 MG-ADL 总评分相对基线明显下降, 与安慰剂组相比的差异在统计学和临床上均具有意义。此外, 该研究的全部次要研究终点均达到了统计学上的显著成果, 并且证实了 Rozanolixizumab 具有良好的耐受性[61]。

### 5.3. 巴托利单抗(Batoclimab, HBM9161)

Batoclimab 为全人源化 IgG1 抗 FcRn 单克隆抗体, 可用于皮下或静脉注射给药。在 II 期临床试验中结果显示, 在临床疗效的四项评估量表 MG-ADL、QMG、MGC 和 MG-QoL15 中, 与安慰剂组对比, 巴托利单抗显示出更快速、显著和持续的临床改善。此外, 巴托利单抗治疗总体上是安全的, 耐受性良好, 不良事件发生率与安慰剂组相当, 大多数不良事件为轻度, 并且未发生严重不良事件或导致停药的不良事件。在连续 6 周研究中, 接受巴托利单抗治疗的患者中, 76% 实现了临床症状的改善(QMGS 下降 $\geq 3$  分), 而安慰剂组中仅有 11% 达到这一标准。所有接受巴托利单抗治疗的患者均出现明显的 IgG 降低, 且这种下降趋势与临床症状改善密切相关[62]。目前尚需通过 III 期临床试验进一步明确其安全性和有效性。

### 5.4. 尼波卡利单抗(Nipocalimab, M281)

Nipocalimab 为高亲和力、全人源化 IgG1 抗 FcRn 单克隆抗体。一项评估 Nipocalimab 在 gMG 中疗效的临床试验 II 期结果表明, 在 8 周的治疗后, 52% 的受试者出现了 MG-ADL 评分迅速、显著且持久的降低(较基线下降 $\geq 2$  分, 持续 $\geq 4$  周), 而安慰剂组中这一比例为 15%。Nipocalimab 表现出优秀的耐受性和安全性, 在接受不同剂量方案治疗的患者中(包括 5 mg/kg 每 4 周 1 次、30 mg/kg 每 4 周 1 次、单剂量 60 mg/kg、60 mg/kg 每两周 1 次; 每个疗程为 8 周)中, 没有与试验药物相关的严重不良事件发生。而且能够显著降低血液中的 IgG 水平, 其中 60 mg/kg 每两周 1 次给药方案能使 IgG 水平下降高达 83%, 包括

所有 IgG 亚类[63]。目前 Nipocalimab 的 III 期多中心研究正在进行。

随着免疫治疗在 MG 的广泛应用, 绝大部分患者预后得到了明显改善, 肌无力危象发生率和死亡率明显降低。许多靶向免疫系统不同组分的生物制剂使少数难治性 MG 患者的病情得到有效控制, 早期免疫治疗可防止眼肌型 MG 转化为全身型, 有望成为高转化风险眼肌型的标准化治疗。MG 临床表现有很大的异质性, 在临床实践中, 需考虑患者的发病年龄、疾病严重程度、是否合并胸腺瘤、血清学特点、治疗并发症以及治疗费用等, 尽量做到安全、有效、精准化治疗。靶向免疫治疗有望快速、显著、持续改善 MG 患者的临床症状, 为避免或最大限度减少糖皮质激素的使用提供了可能性。随着获得更多临床研究证据和更多生物技术药物的获批, 未来有望用靶向免疫治疗取代传统的非特异性免疫抑制治疗。这将使疾病控制更加精准化, 提高患者的生活质量。这一领域的不断进步将为医学界带来更多惊喜和突破, 为治疗 MG 等自身免疫性疾病的挑战提供新的希望和解决方案。

## 参考文献

- [1] Vincent, A. (2002) Unravelling the Pathogenesis of Myasthenia Gravis. *Nature Reviews Immunology*, **2**, 797-804. <https://doi.org/10.1038/nri916>
- [2] Gilhus, N.E., Tzartos, S., Evoli, A., *et al.* (2019) Myasthenia Gravis. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0079-y>
- [3] Chen, J., Tian, D.C., Zhang, C., *et al.* (2020) Incidence, Mortality, and Economic Burden of Myasthenia Gravis in China: A Nationwide Population-Based Study. *The Lancet Regional Health—Western Pacific*, **5**, Article ID: 100063. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2020.100063>
- [4] Hong, Y., Li, H.F., Romi, F., *et al.* (2018) HLA and MuSK-Positive Myasthenia Gravis: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*, **138**, 219-226. <https://doi.org/10.1111/ane.12951>
- [5] Salari, N., Fatahi, B., Bartina, Y., *et al.* (2021) Global Prevalence of Myasthenia Gravis and the Effectiveness of Common Drugs in Its Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 516. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03185-7>
- [6] Bubuic, A.M., Kudebayeva, A., Turuspekova, S., *et al.* (2021) The Epidemiology of Myasthenia Gravis. *Journal of Medicine and Life Science*, **14**, 7-16. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0145>
- [7] Zisimopoulou, P., Evangelakou, P., Tzartos, J., *et al.* (2014) A Comprehensive Analysis of the Epidemiology and Clinical Characteristics of Anti-LRP4 in Myasthenia Gravis. *Journal of Autoimmunity*, **52**, 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.004>
- [8] Lazaridis, K., Tzartos, S.J. (2020) Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 212. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00212>
- [9] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020 版) [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(1): 1-12.
- [10] Schneider-Gold, C., Hagenacker, T., Melzer, N., *et al.* (2019) Understanding the Burden of Refractory Myasthenia Gravis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **12**. <https://doi.org/10.1177/1756286419832242>
- [11] Sanders, DB., Wolfe, G.I., Benatar, M., *et al.* (2016) International Consensus guidance for Management of Myasthenia Gravis: Executivesummary. *Neurology*, **87**, 419-425. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002790>
- [12] Jun, H. and Jung, C.W. (2016) Immunoglobulin G4-Related Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm Associated with Myasthenia Gravis, with Contained Rupture. *Vascular and Endovascular Surgery*, **50**, 571-574. <https://doi.org/10.1177/1538574416678557>
- [13] 刘艳全. 重症肌无力治疗中糖皮质激素的应用[J]. 中国医药指南, 2020, 18(7): 118-119.
- [14] Alhaidar, M.K., Abumurad, S., Soliven, B., *et al.* (2022) Current Treatment of Myasthenia Gravis. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 1597. <https://doi.org/10.3390/jcm11061597>
- [15] Skeie, G.O., Apostolski, S., Evoli, A., *et al.* (2010) Guidelines for Treatment of Autoimmune Neuromuscular Transmission Disorders. *European Journal of Neurology*, **17**, 893-902. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x>
- [16] Gilhus, N.E. (2016) Myasthenia Gravis. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 2570-2581. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1602678>
- [17] Lascano, A.M. and Lalive, P.H. (2021) Update in Immunosuppressive Therapy of Myasthenia Gravis. *Autoimmunity Reviews*, **20**, Article ID: 102712. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102712>



- [18] Narayanaswami, P., Sanders, D.B., Thomas, L., *et al.* (2024) Comparative Effectiveness of Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myasthenia Gravis (PROMISE-MG): A Prospective Cohort Study. *The Lancet Neurology*, **23**, 267-276. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00028-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00028-0)
- [19] Zhang, C., Bu, B., Yang, H., *et al.* (2020) Immunotherapy Choice and Maintenance for Generalized Myasthenia Gravis in China. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **26**, 1241-1254. <https://doi.org/10.1111/cns.13468>
- [20] Flanagan, W.M., CorthÉSy, B., Bram, R.J., *et al.* (1991) Nuclear Association of a T-Cell Transcription Factor Blocked by FK-506 and Cyclosporin A. *Nature*, **352**, 803-807. <https://doi.org/10.1038/352803a0>
- [21] Itani, K., Nakamura, M., Wate, R., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Tacrolimus as Long-Term Monotherapy for Myasthenia Gravis. *Neuromuscular Disorders*, **31**, 512-518. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.02.010>
- [22] Kanai, T., Uzawa, A., Kawaguchi, N., *et al.* (2017) Adequate Tacrolimus Concentration for Myasthenia Gravis Treatment. *European Journal of Neurology*, **24**, 270-275. <https://doi.org/10.1111/ene.13189>
- [23] Bi, Z., Cao, Y., Liu, C., *et al.* (2022) Remission and Relapses of Myasthenia Gravis on Long-Term Tacrolimus: A Retrospective Cross-Sectional Study of a Chinese Cohort. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **13**. <https://doi.org/10.1177/20406223221122538>
- [24] Shimojima, Y., Matsuda, M., Gono, T., *et al.* (2006) Tacrolimus in Refractory Patients with Myasthenia Gravis: Coadministration and Tapering of Oral Prednisolone. *Journal of Clinical Neuroscience*, **13**, 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.12.008>
- [25] Zhou, L., Liu, W., Li, W., *et al.* (2017) Tacrolimus in the Treatment of Myasthenia Gravis in Patients with an Inadequate Response to Glucocorticoid Therapy: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in China. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **10**, 315-325. <https://doi.org/10.1177/1756285617721092>
- [26] Ponseti, J.M., Azem, J., Fort, J.M., *et al.* (2005) Benefits of FK506 (Tacrolimus) for Residual, Cyclosporin- and Prednisone-Resistant Myasthenia Gravis: One-Year Follow-Up of an Open-Label Study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **107**, 187-190. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.07.013>
- [27] Fan, Z., Lei, L., Su, S., *et al.* (2023) Comparison between Mono-Tacrolimus and Mono-Glucocorticoid in the Treatment of Myasthenia Gravis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **10**, 589-598. <https://doi.org/10.1002/acn3.51746>
- [28] Tindall, R.S., Phillips, J.T., Rollins, J.A., *et al.* (1993) A Clinical Therapeutic Trial of Cyclosporine in Myasthenia Gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **681**, 539-551. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb22937.x>
- [29] Buzzard, K.A., Meyer, N.J., Hardy, T.A., *et al.* (2015) Induction Intravenous Cyclophosphamide Followed by Maintenance Oral Immunosuppression in Refractory Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve*, **52**, 204-210. <https://doi.org/10.1002/mus.24536>
- [30] Gomez-Figueroa, E., Garcia-Trejo, S., Bazan-Rodriguez, L., *et al.* (2020) Intravenous Cyclophosphamide Monthly Pulses in Refractory Myasthenia Gravis. *Journal of Neurology*, **267**, 674-678. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09622-4>
- [31] Marino, M., Basile, U., Spagni, G., *et al.* (2020) Long-Lasting Rituximab-Induced Reduction of Specific—But Not Total—IgG4 in MuSK-Positive Myasthenia Gravis. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 613. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00613>
- [32] Dos, S.A., Noury, J.B., Genestet, S., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Rituximab in Myasthenia Gravis: A French Multicentre Real-Life Study. *European Journal of Neurology*, **27**, 2277-2285. <https://doi.org/10.1111/ene.14391>
- [33] Tandan, R., Hehir, M.N., Waheed, W., *et al.* (2017) Rituximab Treatment of Myasthenia Gravis: A Systematic Review. *Muscle Nerve*, **56**, 185-196. <https://doi.org/10.1002/mus.25597>
- [34] Lebrun, C., Bourg, V., Tieulie, N., *et al.* (2009) Successful Treatment of Refractory Generalized Myasthenia Gravis with Rituximab. *European Journal of Neurology*, **16**, 246-250. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02399.x>
- [35] Illa, I., Diaz-Manera, J., Rojas-Garcia, R., *et al.* (2008) Sustained Response to Rituximab in Anti-AChR and Anti-MuSK Positive Myasthenia Gravis Patients. *Journal of Neuroimmunology*, **201**, 90-94. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.04.039>
- [36] Chan, F., Swayne, A., Gillis, D., *et al.* (2019) Long-Term Follow-Up of Patients with Myasthenia Gravis Treated with Low-Dose Rituximab. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **90**, 955-956. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319410>
- [37] Du, Y., Li, C., Hao, Y.F., *et al.* (2022) Individualized Regimen of Low-Dose Rituximab Monotherapy for New-Onset AChR-Positive Generalized Myasthenia Gravis. *Journal of Neurology*, **269**, 4229-4240. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11048-4>
- [38] Frampton, J.E. (2020) Inebilizumab: First Approval. *Drugs*, **80**, 1259-1264.

- <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01370-4>
- [39] Gomez, A.M., Willcox, N., Molenaar, P.C., *et al.* (2012) Targeting Plasma Cells with Proteasome Inhibitors: Possible Roles in Treating Myasthenia Gravis? *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1274**, 48-59. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06824.x>
- [40] Schneider-Gold, C., Reinacher-Schick, A., Ellrichmann, G., *et al.* (2017) Bortezomib in Severe MuSK-Antibody Positive Myasthenia Gravis: First Clinical Experience. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **10**, 339-341. <https://doi.org/10.1177/1756285617721093>
- [41] Gomez, A.M., Vrolix, K., Martinez-Martinez, P., *et al.* (2011) Proteasome Inhibition with Bortezomib Depletes Plasma Cells and Autoantibodies in Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis. *The Journal of Immunology*, **186**, 2503-2513. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002539>
- [42] Hewett, K., Sanders, D.B., Grove, R.A., *et al.* (2018) Randomized Study of Adjunctive Belimumab in Participants with Generalized Myasthenia Gravis. *Neurology*, **90**, E1425-E1434. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005323>
- [43] Gomezmancilla, B., Meriggioli, M.N., Genge, A., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Iscalimab, a Novel Anti-CD40 Monoclonal Antibody, in Moderate-To-Severe Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Study. *Journal of Clinical Neuroscience*, **119**, 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2023.11.013>
- [44] Mihara, M., Kasutani, K., Okazaki, M., *et al.* (2005) Tocilizumab Inhibits Signal Transduction Mediated by Both MIL-6R and SIL-6R, But Not by the Receptors of Other Members of IL-6 Cytokine Family. *International Immunopharmacology*, **5**, 1731-1740. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.05.010>
- [45] Jia, D., Zhang, F., Li, H., *et al.* (2024) Responsiveness to Tocilizumab in Anti-Acetylcholine Receptor-Positive Generalized Myasthenia Gravis. *Aging and Disease*, **15**, 824-830. <https://doi.org/10.14336/AD.2023.0528>
- [46] Jonsson, D.I., Pirskanen, R. and Piehl, F. (2017) Beneficial Effect of Tocilizumab in Myasthenia Gravis Refractory to Rituximab. *Neuromuscular Disorders*, **27**, 565-568. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.03.007>
- [47] Schatz-Jakobsen, J.A., Zhang, Y., Johnson, K., *et al.* (2016) Structural Basis for Eculizumab-Mediated Inhibition of the Complement Terminal Pathway. *The Journal of Immunology*, **197**, 337-344. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600280>
- [48] Thomas, T.C., Rollins, S.A., Rother, R.P., *et al.* (1996) Inhibition of Complement Activity by Humanized Anti-C5 Antibody and Single-Chain Fv. *Molecular Immunology*, **33**, 1389-1401. [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(96\)00078-8](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(96)00078-8)
- [49] Tice, J.A., Touchette, D.R., Lien, P.W., *et al.* (2022) The Effectiveness and Value of Eculizumab and Efgartigimod for Generalized Myasthenia Gravis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, **28**, 119-124. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.1.119>
- [50] Howard, J.J., Utsugisawa, K., Benatar, M., *et al.* (2017) Safety and Efficacy of Eculizumab in Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Refractory Generalised Myasthenia Gravis (REGAIN): A Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study. *The Lancet Neurology*, **16**, 976-986. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30369-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30369-1)
- [51] Muppidi, S., Utsugisawa, K., Benatar, M., *et al.* (2019) Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve*, **60**, 14-24. <https://doi.org/10.1002/mus.26447>
- [52] Nishimura, J.I., Kawaguchi, T., Ito, S., *et al.* (2023) Real-World Safety Profile of Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, or Generalized Myasthenia Gravis: An Integrated Analysis of Post-Marketing Surveillance in Japan. *International Journal of Hematology*, **118**, 419-431. <https://doi.org/10.1007/s12185-023-03630-x>
- [53] Nelke, C., Schroeter, C.B., Stascheit, F., *et al.* (2022) Eculizumab versus Rituximab in Generalised Myasthenia Gravis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **93**, 548-554. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328665>
- [54] Vu, T., Wiendl, H., Katsuno, M., *et al.* (2023) Ravulizumab in Myasthenia Gravis: A Review of the Current Evidence. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **19**, 2639-2655. <https://doi.org/10.2147/NDT.S374694>
- [55] Gorman, D.M., Lee, J., Payne, C.D., *et al.* (2021) Chemical Synthesis and Characterisation of the Complement C5 Inhibitory Peptide Zilucoplan. *Amino Acids*, **53**, 143-147. <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02921-5>
- [56] Howard, J.J., Bresch, S., Genge, A., *et al.* (2023) Safety and Efficacy of Zilucoplan in Patients with Generalised Myasthenia Gravis (RAISE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet Neurology*, **22**, 395-406. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00080-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00080-7)
- [57] Howard, J.J., Bril, V., Burns, T.M., *et al.* (2019) Randomized Phase 2 Study of FcRn Antagonist Efgartigimod in Generalized Myasthenia Gravis. *Neurology*, **92**, e2661-e2673. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007600>
- [58] Howard, J.J., Bril, V., Vu, T., *et al.* (2021) Safety, Efficacy, and Tolerability of Efgartigimod in Patients with Generalised Myasthenia Gravis (ADAPT): A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Neurology*, **20**, 526-536. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00159-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00159-9)
- [59] Watanabe, K., Ohashi, S., Watanabe, T., *et al.* (2024) Case Report: Recovery from Refractory Myasthenic Crisis to

- Minimal Symptom Expression after Add-On Treatment with Efgartigimod. *Frontiers in Neurology*, **15**, Article 1321058. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1321058>
- [60] Bril, V., Benatar, M., Andersen, H., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. *Neurology*, **96**, e853-e865.
- [61] Bril, V., Drużdż, A., Grosskreutz, J., *et al.* (2023) Safety and Efficacy of Rozanolixizumab in Patients with Generalised Myasthenia Gravis (MycarinG): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Phase 3 Study. *The Lancet Neurology*, **22**, 383-394. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00077-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00077-7)
- [62] Yan, C., Duan, R.S., Yang, H., *et al.* (2022) Therapeutic Effects of Batoclimab in Chinese Patients with Generalized Myasthenia Gravis: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Study. *Neurology and Therapy*, **11**, 815-834. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00345-9>
- [63] Antozzi, C., Guptill, J., Bril, V., *et al.* (2024) Safety and Efficacy of Nipocalimab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: Results from the Randomized Phase 2 Vivacity-MG Study. *Neurology*, **102**, e207937. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207937>