

· 论著 · 二次研究 ·

# 艾加莫德 $\alpha$ 治疗全身型重症肌无力的快速卫生技术评估



黄格日勒<sup>1,2</sup>, 栗玉杰<sup>1,3</sup>, 张文静<sup>1</sup>, 郭浩<sup>1</sup>

1. 内蒙古自治区人民医院药学处 (呼和浩特 010017)
2. 内蒙古医科大学药学院 (呼和浩特 010059)
3. 内蒙古科技大学包头医学院药学院 (内蒙古包头 014040)

**【摘要】目的** 对艾加莫德 $\alpha$ 治疗全身型重症肌无力的有效性、安全性和经济性进行快速卫生技术评估,为临床合理用药提供循证依据。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、CNKI、VIP、WanFang Data、SinoMed数据库及卫生技术评估机构官方网站,搜集艾加莫德 $\alpha$ 治疗全身型重症肌无力的卫生技术评估报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究,检索时限为建库至2024年6月21日。由2名研究者筛选文献、提取数据、评价文献质量,将研究结果汇总并进行定性描述分析。**结果** 共纳入文献6篇,包括5篇系统评价/Meta分析和1篇药物经济学研究。有效性方面,与安慰剂相比,艾加莫德 $\alpha$ 可显著降低全身型重症肌无力患者的重症肌无力日常生活能力评分、重症肌无力定量评分和15项重症肌无力生活质量评分,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但与巴托利单抗、洛利昔珠单抗、依库珠单抗等其他生物制剂相比,各研究得出的结论不一致。安全性方面,艾加莫德 $\alpha$ 组与安慰剂组成年全身型重症肌无力患者的不良事件发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但与其他生物制剂相比,各研究得出的结论不一致。经济学方面,与传统疗法相比,艾加莫德 $\alpha$ 不具有成本-效果优势。**结论** 艾加莫德 $\alpha$ 治疗全身型重症肌无力的疗效优于安慰剂,但与其他生物制剂相比无确切结论。在安全性方面,艾加莫德 $\alpha$ 在成年全身型重症肌无力患者中不良事件发生率与安慰剂相当,与其他生物制剂相比无确切结论。根据美国药物经济学数据,与传统疗法相比,艾加莫德 $\alpha$ 不具有经济学优势。

**【关键词】** 艾加莫德 $\alpha$ ; 重症肌无力; 快速卫生技术评估; 有效性; 安全性; 经济性

## Efgartigimod alfa in the treatment of generalized myasthenia gravis: a rapid health technology assessment

HUANG Gerile<sup>1,2</sup>, LI Yujie<sup>1,3</sup>, ZHANG Wenjing<sup>1</sup>, GUO Hao<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Huhhot 010017, China

2. School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010059, China

3. School of Pharmacy, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Corresponding author: GUO Hao, Email: guohao19870323@yeah.net

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202408007

通信作者: 郭浩, 博士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: guohao19870323@yeah.net

**【Abstract】Objective** To evaluate the efficacy, safety and economy of efgartigimod alfa in the treatment of generalized myasthenia gravis by rapid health technology assessment, and to provide evidence-based evidence for clinical rational drug use. **Methods** PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, VIP, WanFang Data, SinoMed database and relevant databases of health technology assessment institutions were electronically searched to collect health technology assessment reports, systematic reviews/Meta-analysis and pharmacoeconomic literatures of efgartigimod alfa for the treatment of generalized myasthenia gravis from the inception to June 21, 2024. Two researchers screened the literature, extracted data, and evaluated the quality of the literature, summarised the finding and performed qualitative descriptive analysis. **Results** A total of 6 literature were included, involving 5 systematic reviews/Meta-analysis and one pharmacoeconomic study. In terms of efficacy, efgartigimod alfa demonstrated a significant reduction in MG-ADL, QMGs, and MG-QOLs 15R compared to placebo among generalized myasthenia gravis patients, these differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). However, findings from different studies regarding comparisons with other biologics like batoclimab, ronzanolixizumab, and eculizumab yielded inconsistent conclusions. In terms of safety, the incidence of adverse events in adults generalized myasthenia gravis patients treated with efgartigimod alfa compared with that of the placebo was not statistically significant ( $P>0.05$ ). However, compared with other biological agents, the conclusions drawn from each study were inconsistent. In terms of economics, efgartigimod alfa did not exhibit cost-effectiveness advantages over traditional therapies. **Conclusion** Efgartigimod alpha showed better efficacy than placebo in the treatment of generalized myasthenia gravis, but there was no definitive conclusion compared with other biological agents. In terms of safety, the incidence of ADE in adult generalized myasthenia gravis patients treated with efgartigimod alpha was not statistically different from that of the placebo group, and no definite conclusion could be drawn when compared with other biological agents. According to U.S. drug economic data, efgartigimod alpha does not have economic advantages over traditional therapies.

**【Keywords】**Efgartigimod alfa; Myasthenia gravis; Rapid health technology assessment; Efficacy; Safety; Economy

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 是一种慢性、不可预测、使人衰弱的罕见自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>, 分为眼肌无力 (ocular myasthenia gravis, OMG) 和全身型重症肌无力 (generalized myasthenia gravis, gMG)。MG 全球患病率为 (150~250) / 百万, 预计年发病率为 (4~10) / 百万<sup>[2]</sup>, 我国 MG 年发病率约为 0.68/10 万, 且女性发病率略高<sup>[2-3]</sup>。目前, MG 的主要治疗手段包括对症治疗 (如胆碱酯酶抑制剂)、糖皮质激素诱导治疗、胸腺切除、血浆置换、静注免疫球蛋白和长期免疫抑制药物 (如硫唑嘌呤或甲氨蝶呤)<sup>[4]</sup>。然而, 10%~20% 的患者对胆碱酯酶抑

制剂或传统的免疫抑制药物没有反应<sup>[5]</sup>。因此探索新的有针对性、快速起效、耐受性良好的治疗 MG 的药物显得尤为重要。

艾加莫德  $\alpha$  是一种新生儿 Fc 受体拮抗剂。2021 年 12 月 17 日, 艾加莫德  $\alpha$  被美国食品药品监督管理局批准上市<sup>[6]</sup>。2023 年 6 月 30 日, 我国国家药品监督管理局批准艾加莫德  $\alpha$  注射液在中国上市, 用于治疗乙酰胆碱受体 (acetylcholine receptor, AChR) 抗体阳性的成人 gMG<sup>[7]</sup>。由于艾加莫德  $\alpha$  在我国的上市时间较短, 其临床应用经验较少。因此有必要对其安全性、有效性和经济性进行综合评价。本研究利用快速卫生技术评估

(rapid health technology assessment, rHTA) 方法收集和整合相关临床证据, 评价艾加莫德  $\alpha$  治疗 gMG 的有效性、安全性和经济性, 为临床治疗方案选择及卫生决策提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 报告、系统评价 (systematic reviews, SR) / Meta 分析、药物经济学研究。

#### 1.1.2 研究对象

gMG 患者。

#### 1.1.3 干预措施

干预组患者给予艾加莫德  $\alpha$ , 对照组患者给予其他药物, 剂量和疗程不限。

#### 1.1.4 结局指标

有效性指标包括 MG 日常生活力量表 (MG-activities of daily living, MG-ADL) 评分、MG 定量评分 (quantitative MG score, QMGs)、MG 复合量表 (MG composite scale, MGCs) 评分、15 项 MG 生活质量量表 (MG-quality-of-life 15, MG-QOLs 15R) 评分。安全性指标包括药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 发生率和严重的药品不良事件 (severe adverse drug event, SADE) 发生率。经济性指标包括增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)、质量调整生命年 (quality-adjusted life year, QALY)。

#### 1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除: ①无法获取全文的文献或会议摘要; ②非中文、英文文献; ③重复发表的文献; ④无法获取森林图或联赛图等疗效相关图片的 SR/Meta 分析。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、CNKI、VIP、WanFang Data、SinoMed 数据库, 同时检索国际卫生技术评估机构网络 (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA)、美国卫生保健和质量局 (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)、加拿大药物和卫生技术局 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 和英国国家健康研究所

(National Institute for Health and Care Research, NIHR) 等 HTA 机构的官方网站。搜集艾加莫德  $\alpha$  治疗 gMG 的 HTA 报告、SR/Meta 分析和药物经济学研究, 检索时限均从建库至 2024 年 6 月 21 日。为全面获取有关研究, 手工检索纳入研究的参考文献。检索采取主题词和自由词相结合的方式。中文检索词包括: 艾加莫德、重症肌无力等, 英文检索词包括: efgartigimod、myasthenia gravis、systematic review 等。以 PubMed 数据库为例, 具体检索策略见框 1。

```
#1 efgartigimod[MeSH Terms]
#2 ARGX-113[Title/Abstract] OR Vyvgart[Title/Abstract] OR efgartigimod[Title/Abstract]
#3 #1 OR #2
#4 myasthenia gravis[MeSH Terms] OR myasthenia gravis[Title/Abstract]
#5 systematic review[Title/Abstract] OR meta[Title/Abstract]
#6 systematic review[MeSH Terms] OR meta[MeSH Terms]
#7 #5 OR #6
#8 #3 AND #4 AND #7
#9 cost[Title/Abstract] OR economic[Title/Abstract]
#10 #3 AND #4 AND #9
#11 #8 OR #10
```

#### 框1 PubMed检索策略

#### Box 1. Search strategy in PubMed

### 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。若出现分歧, 则咨询第 3 位研究者。首先阅读文章标题和摘要判断是否剔除, 排除明显不相关文献后, 阅读全文并最终判断是否纳入。提取内容主要包括纳入研究的基本信息 (第一作者、发表年份)、药物治疗方案、结局指标和结论等。

### 1.4 文献质量评价

采用 INAHTA 制订的 HTA 检查清单<sup>[8]</sup>评价 HTA 报告的质量; SR/Meta 分析采用系统评价评估测量工具 (a measurement tool to assess systematic reviews II, AMSTAR II) 量表<sup>[9-10]</sup>进行质量评价; 采用 2022 版卫生经济学评价综合报告标准 (consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS) 量表<sup>[11]</sup>对药物经济学研究进行质量评价。

### 1.5 统计学分析

描述性分析纳入研究的结果。对于同一结局指标有多篇研究结果的，以文献质量评价结果最优的研究结果进行描述；若同等质量仍有多篇文章，则综合考虑纳入文献的发表时间和纳入的样本量大小。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献 71 篇。经逐层筛选后，最终纳入 6 篇文章，其中 SR/Meta 分析 5 篇<sup>[12-16]</sup>、药物经济学研究 1 篇<sup>[17]</sup>。文献筛选流程及结果见图 1。

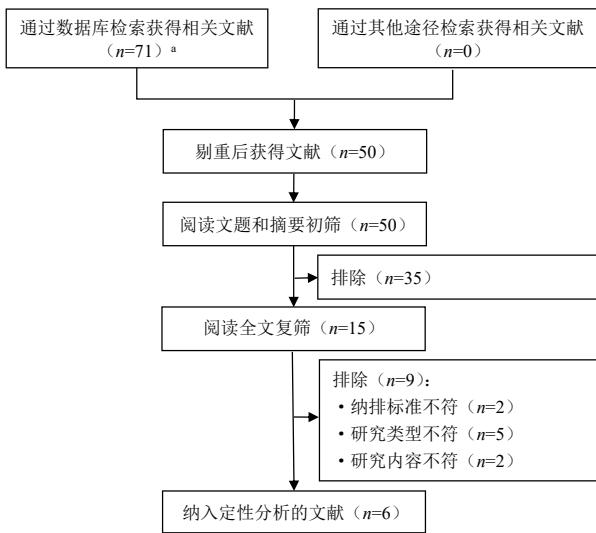


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：\*所检索的数据库及检出文献数具体如下，PubMed (n=10)、Embase (n=37)、Web of science (n=15)、Cochrane Library (n=4)、CNKI (n=2)、VIP (n=1)、WanFang Data (n=1)、SinoMed (n=1)、INAHTA (n=0)、AHRQ (n=0)、CADTH (n=0)、NICE (n=0)。

### 2.2 纳入文献的基本特征

5 篇 SR/Meta 分析均只纳入随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs)<sup>[12-16]</sup>，且均采用网状 Meta 分析进行比较。纳入 SR/Meta 分析的基本特征见表 1。1 篇药物经济学研究<sup>[17]</sup>以美国的抗 AChR 抗体阳性的 gMG 患者 (难治性和非难治性) 为研究对象，采用 Markov 模型，研究时限为 4 周，研究视角为医疗保健支付，研究方法为成本-效果分析，货币为美元，干预组干预措施为艾加莫德 α+ 常规治疗，对照组干预措施为常规治疗。

表1 纳入SR/Meta分析的基本特征  
Table 1. Basic characteristics for inclusion in SR/Meta analysis

纳入研究	纳入研究类型	检索时间	研究对象	纳入研究数量	患者数	分析类型	干预措施 vs. 对照措施	结局指标
Ma 2024 <sup>[12]</sup>	RCT	2022年11月	gMG	13	872	网状Meta分析	艾加莫德α vs. 利妥昔单抗 vs. 贝利尤单抗 vs. 依库珠单抗 vs. zilucoplan vs. 雷夫利珠单抗 vs. 洛利昔单抗 vs. 尼卡利单抗 vs. 巴托利单抗 vs. CFZ533	②⑤
Song 2022 <sup>[13]</sup>	RCT	2021年9月	gMG	6	412	网状Meta分析	艾加莫德α vs. 贝利尤单抗 vs. 依库珠单抗 vs. 洛利昔单抗	①②⑤⑥
Li 2024 <sup>[14]</sup>	RCT	2023年5月18日	成年gMG	6	532	网状Meta分析	艾加莫德α vs. 洛利昔单抗 vs. 尼卡利单抗 vs. 巴托利单抗	①②③④⑤⑥
Sacca 2023 <sup>[15]</sup>	RCT	2022年12月31日	gMG	7	941	网状Meta分析	艾加莫德α vs. 利妥昔单抗 vs. 依库珠单抗 vs. zilucoplan vs. 雷夫利珠单抗 vs. 洛利昔单抗	①②③④
Chen 2023 <sup>[16]</sup>	RCT	2023年6月1日	成年gMG	13	1 167	网状Meta分析	艾加莫德α vs. 利妥昔单抗 vs. 贝利尤单抗 vs. 依库珠单抗 vs. zilucoplan vs. 雷夫利珠单抗 vs. 洛利昔单抗 vs. 尼卡利单抗 vs. 巴托利单抗 vs. iscalimab vs. mezigatamab	①②③④⑤

注：①MG-ADL评分；②QMGs；③MGCs评分；④MG-QOLs 15R评分；⑤ADE发生率；⑥SADE发生率。

## 2.3 纳入文献的质量评价

5篇SR/Meta分析的质量评价结果见表2, 2篇为高质量文献<sup>[12, 16]</sup>, 1篇为中等质量文献<sup>[13]</sup>, 1篇为低质量文献<sup>[14]</sup>, 1篇为极低质量文献<sup>[15]</sup>。

1篇药物经济学研究<sup>[17]</sup>采用CHEERS量表进行评价, 除了第20、21、23和24项条目不符合外, 其余20项条目均符合, 评为中等质量。

表2 纳入SR/Meta分析的质量评价结果

Table 2. Quality evaluation results of SR/Meta analysis

纳入研究	评价条目															质量等级	
	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*		16
Chen 2023 <sup>[16]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高质量
Li 2024 <sup>[14]</sup>	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	低质量
Ma 2024 <sup>[12]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高质量
Saccà 2023 <sup>[15]</sup>	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	否	是	否	否	是	极低质量
Song 2022 <sup>[13]</sup>	是	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	中等质量

注: 1. 研究问题和纳入标准是否包括PICO? 2. 是否在系统评价实施前确定了系统评价的方法? 对于不一致除是否进行说明? 3. 纳入文献时是否说明纳入研究的类型? 4. 是否采用了全面的检索策略? 5. 是否采用双人重复式文献选择? 6. 是否采用双人重复式数据提取? 7. 是否提供了文献排除清单并说明其原因? 8. 是否详细地描述了纳入的研究? 9. 是否采用合适工具评估每个纳入研究的偏倚风险? 10. 是否报告纳入各个研究的资助来源? 11. 如进行了Meta分析, 作者是否使用了适当的统计方法进行结果合并分析? 12. 如进行了Meta分析, 作者是否考虑了纳入研究的偏倚风险对Meta分析或其他证据整合的潜在影响? 13. 在解释/讨论评价结果时, 作者是否考虑了纳入研究的偏倚风险? 14. 作者对系统评价结果中的异质性是否给予满意的解释或讨论? 15. 如果进行定量合成, 作者是否充分调查了发表偏倚, 并讨论了其对研究结果的可能影响? 16. 作者是否报告了任何潜在的利益冲突, 包括开展系统评价接受的任何资助? \*该条目为关键条目。

## 2.4 有效性评价

### 2.4.1 MG-ADL评分

3篇SR/Meta分析<sup>[13-15]</sup>结果显示, 与安慰剂相比, 艾加莫德 $\alpha$ 治疗患者的MG-ADL评分显著降低[MD=-0.76, 95%CI(-1.32, -0.18)],  $P < 0.05$ <sup>[13]</sup>。4项研究比较了洛利昔珠单抗与艾加莫德 $\alpha$ 降低MG-ADL评分的效果, 其中2项研究结果<sup>[14, 16]</sup>显示, 与洛利昔珠单抗相比, 艾加莫德 $\alpha$ 治疗患者的MG-ADL评分较高[MD=2.04, 95%CI(0.36, 3.73)],  $P < 0.05$ <sup>[16]</sup>, 2项研究<sup>[13, 15]</sup>认为, 洛利昔珠单抗和艾加莫德 $\alpha$ 治疗患者的MG-ADL评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 3项研究<sup>[13, 15-16]</sup>比较了依库珠单抗与艾加莫德 $\alpha$ 降低MG-ADL评分的效果, 结果均提示差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 极低质量文献Saccà等<sup>[15]</sup>结果显示, 除利妥昔单抗的效果劣于艾加莫德 $\alpha$ [MD=1.70, 95%CI(0.03, 3.38)]外, 其他治疗药物降低MG-ADL评分的效果差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 但艾加莫德 $\alpha$ 的累积排序概率图下面积(the surface under the cumulative ranking, SUCRA)最高(77.4%), 其次是两种剂量(7, 10mg·kg<sup>-1</sup>)的洛利昔珠单抗(76.5%和75.2%)。

### 2.4.2 QMGs

5篇SR/Meta分析<sup>[12-16]</sup>结果显示, 与安慰剂

相比, 艾加莫德 $\alpha$ 可显著降低QMGs[MD=-1.79, 95%CI(-2.88, -0.69)],  $P < 0.05$ <sup>[16]</sup>。3项研究<sup>[12, 14, 16]</sup>结果显示巴托利单抗比艾加莫德 $\alpha$ 更能显著降低QMGs[MD=-5.32, 95%CI(-8.69, -1.95)],  $P < 0.05$ <sup>[16]</sup>; Song等<sup>[13]</sup>研究结果显示, 与安慰剂相比, 依库珠单抗[MD=-3.1, 95%CI(-4.7, -1.5)]和艾加莫德 $\alpha$ [MD=-1.4, 95%CI(-2.1, -0.68)]可显著降低QMGs, 且依库珠单抗疗效更好, 依库珠单抗在降低QMGs方面明显优于洛利昔珠单抗[MD=-2.55, 95%CI(-4.23, -0.82)], 洛利昔珠单抗与其他药物间降低QMGs的效果差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); Saccà等<sup>[15]</sup>研究中关于QMGs变化间接比较的结果显示, 雷夫利珠单抗[MD=3.20, 95%CI(1.24, 5.16)]和利妥昔单抗[MD=3.34, 95%CI(0.80, 5.88)]均劣于艾加莫德 $\alpha$ , SUCRA排名最高的是艾加莫德 $\alpha$ (93.2%), 其次是两种剂量的洛利昔珠单抗(87.1%和59.9%)。

### 2.4.3 MGCs评分

3篇SR/Meta分析<sup>[14-16]</sup>研究结果显示, 艾加莫德 $\alpha$ 与安慰剂在降低MGCs评分方面的差异无统计学意义[MD=0.76, 95%CI(-1.13, 2.68)],  $P > 0.05$ <sup>[16]</sup>。高质量文献<sup>[16]</sup>研究结果显示, 洛利昔珠单抗10mg·kg<sup>-1</sup>[MD=-4.76, 95%CI(-7.29, -2.21)],  $P < 0.05$ 、洛利昔珠单抗

$7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  [MD=-3.14, 95%CI(-5.55, -0.70),  $P < 0.05$ ] 和 zilucoplan [MD=-2.43, 95%CI(-4.46, -0.39),  $P < 0.05$ ] 在降低 MGCs 评分方面优于艾加莫德  $\alpha$ , 而极低质量文献<sup>[15]</sup>认为, 与安慰剂相比, 艾加莫德  $\alpha$  [MD=-5.50, 95%CI(-7.94, -3.06),  $P < 0.001$ ] 和洛利昔单抗  $7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  [MD=-3.90, 95%CI(-7.49, -0.31),  $P < 0.001$ ] 可显著 MGCs 评分, 且艾加莫德  $\alpha$  疗效更好。

#### 2.4.4 MG-QOLs 15R 评分

3 篇 SR/Meta 分析<sup>[14-16]</sup>报道了 MG-QOLs 15R 评分。高质量文献<sup>[16]</sup>结果显示, 安慰剂在降低 MG-QOLs 15R 评分方面的效果劣于艾加莫德  $\alpha$  [MD=2.15, 95%CI(0.52, 3.76),  $P < 0.05$ ], 艾加莫德  $\alpha$  的效果劣于依库珠单抗 [MD=5.06, 95%CI(0.54, 9.55),  $P < 0.05$ ]; 低质量文献<sup>[14]</sup>认为巴托利单抗 [MD=-4.46, 95%CI(-7.48, -1.44),  $P < 0.05$ ] 和洛利昔单抗 [MD=-3.35, 95%CI(-4.80, -1.90),  $P < 0.05$ ] 优于艾加莫德  $\alpha$ 。而极低质量文献<sup>[15]</sup>认为艾加莫德  $\alpha$  优于依库珠单抗 [MD=-0.57, 95%CI(-0.92, -0.21),  $P < 0.05$ ]。

### 2.5 安全性评价

共有 4 篇 SR/Meta 分析<sup>[12-14, 16]</sup>报道了 ADE 发生率, 2 篇 SR/Meta 分析<sup>[13-14]</sup>报道了 SADE 发生率。其中高质量文献<sup>[16]</sup>研究结果显示, 艾加莫德  $\alpha$  在成年 gMG 患者中 ADE 发生率与安慰剂比较, 差异无统计学意义 [RR=0.67, 95%CI(0.32, 1.40),  $P > 0.05$ ], 与洛利昔单抗相比, 艾加莫德  $\alpha$  相关 ADE 发生率更低 [RR=0.32, 95%CI(0.11, 0.94),  $P < 0.05$ ]; 高质量文献<sup>[12]</sup>研究结果显示, 除巴托利单抗的 ADE 发生率低于安慰剂 ( $P < 0.05$ ) 外, 其他药物与安慰剂之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 安全性 SUCRA 值排名, 巴托利单抗 > 依库珠单抗 > 艾加莫德  $\alpha$ ; 中等质量文献<sup>[13]</sup>研究结果显示, 与安慰剂相比, 接受 4 种单克隆抗体药物治疗的患者 ADE 发生率差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ ), ADE 发生率 SUCRA 值排名, 洛利昔单抗 (70.91%) > 依库珠单抗 (69.25%) > 安慰剂 (66.86%) > 艾加莫德  $\alpha$  (37.29%) > 贝利尤单抗 (5.69%); 接受贝利尤单抗和洛利昔单抗治疗的患者发生 SADE 的风险较低, 其他 2 种单克隆抗体药物差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 低质量文献<sup>[14]</sup>研究结果显

示, 艾加莫德  $\alpha$  与安慰剂在 ADE 发生率 [RR=0.93, 95%CI(0.81, 1.06),  $P=0.28$ ] 和 SADE 发生率 [RR=0.56, 95%CI(0.17, 1.86),  $P=0.35$ ] 方面差异均无统计学意义。

### 2.6 经济学评价

Lien 等<sup>[17]</sup>对难治性抗 AChR 抗体阳性的 gMG 患者和抗 AChR 抗体阳性 gMG 患者分别在常规治疗的基础上加用依库珠单抗和艾加莫德  $\alpha$  的成本-效果进行评价。在相应的人群中, 依库珠单抗的终生成本和效果分别为 5 515 000 美元和 11.85 QALYs, 而常规治疗为 308 000 美元和 10.29 QALYs, ICER 为 3 338 000 美元/QALY。艾加莫德  $\alpha$  的终生成本和效果分别为 6 773 000 美元和 13.22 QALYs, 而常规疗法为 322 000 美元和 9.98 QALYs, ICER 为 1 987 000 美元/QALY。在采用修正的社会视角间接成本后, 依库珠单抗和艾加莫德  $\alpha$  的 ICER 分别降至 3 310 000 美元/QALY 和 1 959 000 美元/QALY。因此, 在美国无论是从医疗保健系统还是从社会的角度出发, 上述研究认为与单纯常规疗法相比, 艾加莫德  $\alpha$  不具有成本-效果优势。

## 3 讨论

本研究通过 rHTA 的方法, 对艾加莫德  $\alpha$  治疗 gMG 的有效性、安全性和经济性进行综合评估。结果显示, 在有效性方面, 与安慰剂相比, 艾加莫德  $\alpha$  可以降低 gMG 患者的 MG-ADL 评分、QMGs 和 MG-QOLs 15R 评分; Chen 等<sup>[16]</sup>的高质量文献研究结果显示, 洛利昔单抗在降低 MGCs 评分方面优于艾加莫德  $\alpha$ , 且巴托利单抗比艾加莫德  $\alpha$  更能显著降低 QMGs; Ma 等<sup>[12]</sup>的高质量文献研究结果显示, 巴托利单抗在降低 QMG 评分和安全性方面排名第一。Song 等<sup>[13]</sup>的中等质量文献研究结果显示, 认为与艾加莫德  $\alpha$  相比, 依库珠单抗在改善患者的 MG-ADL 评分和 QMGs 方面效果更好。Li 等<sup>[14]</sup>的低质量文献研究认为巴托利单抗和洛利昔单抗在降低 MG 患者的 MG-ADL 评分、QMGs、MGCs 评分和 MG-QOLs 15R 评分优于艾加莫德  $\alpha$ 。Saccà 等<sup>[15]</sup>的极低质量文献认为从 QMGs 的间接比较来看, 艾加莫德  $\alpha$  优于雷夫利珠单抗和利妥昔单抗, SUCRA 排名最高的是艾加莫德  $\alpha$  (93.2%), 其次是两种剂量的洛利昔单抗 (87.1% 和 59.9%)。

依库珠单抗、艾加莫德  $\alpha$ 、利妥昔单抗和贝利尤单抗都已在我国上市，依库珠单抗和艾加莫德  $\alpha$  注射液于 2023 年 6 月被批准治疗 AChR 抗体阳性的成人 gMG，但靶向 B 细胞利妥昔单抗治疗 MG 为适应证外用药，指南推荐其用于对激素和免疫抑制剂疗效差的难治性 gMG，特别是肌肉特异性受体酪氨酸激酶型 MG，对部分 AChR-Mg 也有效<sup>[3]</sup>。Chen 等<sup>[16]</sup> 研究表明依库珠单抗疗效优于艾加莫德  $\alpha$ 。本研究认为，艾加莫德  $\alpha$  与其他生物制剂相比，其有效性尚不明确且异质性较大，认为造成如此大的结果差异的因素包括：① Ma 等<sup>[12]</sup> 未纳入洛利昔单抗和 zilucoplan 的 III 期临床试验，且只以 QMGs 作为疗效指标；② 极低质量的文献<sup>[15]</sup> 未纳入艾加莫德  $\alpha$  的 II 期临床试验，并且将抗新生儿 Fc 受体治疗的阈值设定在治疗开始后 28 d 和 43 d，治疗周期较短，与真实世界的长期治疗策略可能会有所不同；③ 纳入的 5 篇文献对照组的干预措施不相同；④ Song 等<sup>[13]</sup> 只纳入的洛利昔单抗的 II 期临床试验，样本数量少；⑤ Li 等<sup>[14]</sup> 的局限性包括将不同剂量的试验组数据合并为一组，没有考虑不同剂量引起的差异；⑥ 各研究设计、入选和排除标准以及基线特征（例如平均年龄、性别比和疾病持续时间）不一致。

在安全性方面，4 篇 SR/Meta 分析<sup>[12-14, 16]</sup> 结果表明，艾加莫德  $\alpha$  与安慰剂导致的 ADE 发生率都无差异性；Ma 等<sup>[12]</sup> 研究表明，只有巴托利单抗的 ADE 发生率低于安慰剂，其他药物与安慰剂之间无差异性，安全性 SUCRA 值排名显示巴托利单抗排第 1 位，表明其 ADE 发生率较低，安全性水平较高，而艾加莫德  $\alpha$  排第 3 位。Chen 等<sup>[16]</sup> 研究结果显示，与洛利昔单抗相比，艾加莫德  $\alpha$  相关 ADE 发生率更低。目前，仅有 1 篇关于艾加莫德  $\alpha$  治疗 gMG 的经济学研究<sup>[17]</sup>，且该研究针对美国市场，与我国的医疗体系有较大差异。艾加莫德  $\alpha$  的经济性仍需更多经济学研究特别是在我国开展的研究予以验证。

一项基于模型的 Meta 分析<sup>[18]</sup> 表明，与 4 种免疫抑制剂（他克莫司、环孢素、泼尼松、吗替麦考酚酯）相比，5 种靶向治疗药物（依库珠单抗、贝利尤单抗、zilucoplan、艾加莫德  $\alpha$  和 iscalimab）的疗效更高。其中，依库珠单抗在缓解肌无力症状方面疗效最好（降低 QMGs 3.66

分），艾加莫德  $\alpha$  在提高患者的日常生活能力方面最好（降低 MG-ADL 评分 1.97 分）。艾加莫德  $\alpha$  治疗患者的脱落率为 8.3%，低于安慰剂（12.9%）。但由于未能在文中找到森林图和联赛图等疗效相关图片，所以本研究并未纳入该篇文献。

尽管进行了系统全面地文献检索，本研究仍具有一定的局限性：① 纳入文献的异质性大，结论也不完全一致，无法合并研究结论，仅能作定性的描述性分析；② 文献对纳入研究的发表偏倚缺乏深入讨论，可能影响研究分析的可靠度；③ 艾加莫德上市时间短，未能对耐药性及长期 ADE 作进一步讨论。

综上所述，基于现有研究，艾加莫德  $\alpha$  治疗 gMG 的疗效优于安慰剂，但与其他生物制剂相比无确切结论。根据美国药物经济学数据，与传统疗法相比，艾加莫德  $\alpha$  不具有经济学优势。艾加莫德  $\alpha$  上市时间短，未能对耐药性及长期 ADE 作进一步讨论，因此需要进一步开展艾加莫德  $\alpha$  在中国支付环境和市场环境的药物经济学评价和其在真实世界中的有效性、耐药性及长期安全性的研究，为临床应用提供确切依据。

## 参考文献

- 程璐, 解染, 赵楠, 等. 治疗成人重症肌无力新药 zilucoplan 的药理作用与临床评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(9): 1368-1371. [Cheng L, Xie R, Zhao N, et al. Pharmacological effects and clinical evaluation of zilucoplan for generalized myasthenia gravis[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2024, 40(9): 1368-1371.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.09.027.
- Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, et al. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(2): 176-188. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00297-0.
- 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. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2021.01.001.
- Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, et al. Current treatment of myasthenia gravis[J]. Clin Med, 2022, 11(6): 1597. DOI: 10.3390/jem11061597.
- Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is

- deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11: 1756285617749134. DOI: [10.1177/1756285617749134](https://doi.org/10.1177/1756285617749134).
- 6 The U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for myasthenia gravis[EB/OL]. (2021-12-17) [2023-07-20]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-myasthenia-gravis>.
- 7 国家药品监督管理局. 2023 年 07 月 04 日药品批准证明文件送达信息发布 [EB/OL]. (2023-07-04) [2023-07-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20230704155106142.html>.
- 8 Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2003, 19(1):1-7. DOI: [10.1017/s0266462303000011](https://doi.org/10.1017/s0266462303000011).
- 9 张方圆, 沈傲梅, 曾宪涛, 等. 系统评价方法学质量评价工具 AMSTAR 2 解读 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(1): 14-18. [Zhang FY, Shen AM, Zeng XT, et al. An Introduction to AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2018, 10(1): 14-18.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4055.2018.01.03](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2018.01.03).
- 10 邢质聪, 孙福东, 薛青霞, 等. 4 种静脉铁剂治疗缺铁性贫血的快速卫生技术评估 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(9): 1030-1043. [Xing ZC, Sun FD, Xue QX, et al. Four intravenous iron formulations in the treatment of iron deficiency anemia: a rapid health technology assessment[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(9): 1030-1043.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202406030](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202406030).
- 11 Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. *Health Policy Open*, 2022, 3: 100063. DOI: [10.1016/j.hpopen.2021.100063](https://doi.org/10.1016/j.hpopen.2021.100063).
- 12 Ma Y, Nie X, Zhu G, et al. The efficacy and safety of different targeted drugs for the treatment of generalized myasthenia gravis: a systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. *CNS Drugs*, 2024, 38(2): 93-104. DOI: [10.1007/s40263-024-01062-7](https://doi.org/10.1007/s40263-024-01062-7).
- 13 Song Z, Zhang J, Meng J, et al. Different monoclonal antibodies in myasthenia gravis: a Bayesian network meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 790834. DOI: [10.3389/fphar.2021.790834](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.790834).
- 14 Li J, Wu X, Chu T, et al. The efficacy and safety of FcRn inhibitors in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2024, 271(5): 2298-2308. DOI: [10.1007/s00415-024-12247-x](https://doi.org/10.1007/s00415-024-12247-x).
- 15 Saccà F, Pane C, Espinosa PE, et al. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(12): 3854-3867. DOI: [10.1111/ene.15872](https://doi.org/10.1111/ene.15872).
- 16 Chen H, Qiu Y, Yin Z, et al. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1280226. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1280226](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1280226).
- 17 Lien PW, Joshi M, Tice JA, et al. Cost-effectiveness of eculizumab and efgartigimod for the treatment of anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2024, 30(6): 517-527. DOI: [10.18553/jmcp.2024.30.6.517](https://doi.org/10.18553/jmcp.2024.30.6.517).
- 18 Chen R, Zhang N, Gao L, et al. Quantitative evaluation of drug efficacy in the treatment of myasthenia gravis[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(12): 1231-1240. DOI: [10.1080/13543784.2021.2010704](https://doi.org/10.1080/13543784.2021.2010704).

收稿日期: 2024 年 08 月 04 日 修回日期: 2024 年 10 月 28 日  
本文编辑: 杨燕 周路敏