

2024-09-29

L'anticorps anti-a-synucléine Lu AF82422 montre un potentiel de modification de la maladie dans l'essai de phase 2 AMULET sur l'AMS

Conférences|Congrès international de la Parkinson and Movement Disorders Society (MDS)



Lu AF82422 a été considéré comme bien toléré, avec des effets thérapeutiques plus importants observés dans un sous-groupe de patients présentant une atrophie multi-systématisée moins altérée. Wolfgang Singer, MD, professeur associé de neurologie à la Mayo Clinic Rochester

Wolfgang Singer, MD, professeur associé de neurologie à la Mayo Clinic Rochester, préside le groupe de travail AMS de la société savante internationale MDS, International Parkinson and Movement Disorder Society

Dans l'essai de phase 2 AMULET (NCT05104476), une étude en cours sur des patients atteints d'atrophie multi-systématisée (AMS), Lu AF82422 de Lundbeck n'a pas atteint son critère d'évaluation principal de ralentissement statistique de la progression de la maladie par rapport au placebo ; cependant, le signal d'efficacité était plus prononcé dans une population moins altérée de patients atteints d'AMS. **Les chercheurs ont conclu que l'ensemble des preuves soutenait le développement ultérieur de Lu AF82422, un anticorps anti-alpha-synucléine (α -syn), dans un essai de phase 3 dans l'AMS.1**

AMULET, une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, a recruté 61 patients atteints d'AMS, âgés de 40 à 75 ans, qui ont été assignés au hasard 2:1 soit à Lu AF82422 (n = 40) 4,2 g toutes les 4 semaines (Q4W) soit à un placebo (n = 21) pendant une période en double aveugle qui a duré entre 48 et 72 semaines. Chaque groupe a reçu des médicaments de référence en plus de leur traitement désigné. Au début de l'étude, les participants avaient moins de 5 ans depuis le début des symptômes moteurs, une survie anticipée de plus de 3 ans et un score UMSARS (Unified MSA Rating Scale – Part I) inférieur à 17.

Présentée au Congrès international 2024 sur la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement (MDS), qui s'est tenu du 27 septembre au 1er octobre à Philadelphie, en Pennsylvanie, l'étude a exclu les personnes ayant subi un traitement anti- α -syn antérieur et celles dont 2 parents ou plus étaient atteints de MSA. **Dirigée par Wolfgang Singer, MD**, professeur associé de neurologie à la Mayo Clinic Rochester, le critère d'évaluation principal de la progression de la maladie, évalué à l'aide d'un modèle de progression bayésien des changements longitudinaux du score UMSARS total (Partie I+II) jusqu'à la

semaine 72, a été ralenti de 19 % grâce au Lu AF82422. Ce résultat n'était pas statistiquement significatif par rapport au placebo.

Une analyse de l'UMSARS modifié, un critère d'évaluation secondaire, a révélé un ralentissement de 27 % de la progression clinique, tandis que les parties 1 et 2 de l'UMSARS ont montré des tendances tout aussi cohérentes (ralentissement de la progression clinique de 22 % et 17 %, respectivement). Dans une population moins altérée (Lu AF82422 : n = 30 ; placebo : n = 12), les résultats ont montré un ralentissement de 37% de la progression clinique avec un traitement actif. Lu AF82422, un anticorps monoclonal (mAb) d'immunoglobuline G1 (IgG1) humaine, a été considéré comme sûr et bien toléré, 45 patients ayant choisi de poursuivre le traitement dans la phase d'extension ouverte, qui se poursuit pendant 48 semaines supplémentaires.

L'agent expérimental, Lu AF82422, se lie à toutes les principales formes d' α -syn extracellulaire et empêche ainsi la mise à jour et inhibe l'ensemencement de l'agrégation. La thérapie possède une région Fc active, qui peut augmenter la clairance à médiation immunitaire des complexes α -syn/mAb par l'intermédiaire de la captation médiée par la microglie. Lu AF82422 est actuellement la thérapie la plus avancée en développement clinique pour l'AMS, avec un mécanisme d'action qui peut traiter la physiopathologie sous-jacente.

Plus tôt cette année, les chercheurs ont publié les données d'une étude de phase 1 (NCT03611569) évaluant Lu AF82422 dans une cohorte de participants en bonne santé (18-55 ans ; cohorte A) et de patients atteints de la maladie de Parkinson (MP ; 40-80 ans ; stade Hoehn et Yahr ≤ 3 ; cohorte B). Dans l'ensemble, une perfusion intraveineuse unique de Lu AF82422 à des doses de 75, 225, 750, 2250, 4500 et 9000 mg, respectivement, était sûre et bien tolérée, sans qu'aucun événement indésirable grave (EI) n'ait été observé. Parmi les patients traités par l'agent actif, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient des ponctions lombaires (???), des céphalées et des infections courantes.²

Des données supplémentaires issues de l'étude de phase 1 ont montré que les concentrations de Lu AF82422, à la fois dans le plasma et dans le liquide céphalorachidien, augmentaient de manière proportionnelle à la dose sans différences observables entre les cohortes. Les concentrations plasmatiques de Lu AF82422 ont eu un effet de réduction immédiat et dépendant de la concentration sur la concentration plasmatique d'alpha-synucléine libre et sur le rapport entre l'alpha-synucléine libre et l'alpha-synucléine totale dans toutes les cohortes et ont abaissé le rapport entre l'alpha-synucléine libre et l'alpha-synucléine totale dans le LCR dans la cohorte PD à dose élevée.

RÉFÉRENCES

1. Singer W, Zanigni S, Kjaersgaard L, et al. Innocuité et efficacité de l'anticorps monoclonal anti-alpha-synucléine Lu AF82422 pour le traitement des patients atteints d'AMS : résultats de l'essai de phase 2 AMULET. Présenté à : Congrès MDS 2024 ; 27 septembre-1er octobre ; Philadelphie, PA. RÉSUMÉ 20
2. Buur L, Wiedemann J, Larsen F, et al. Essai randomisé de phase 1 de l'anticorps α -synucléine Lu AF82422. *Mov Disord.* 2024;39(6):936-944. doi:10.1002/mds.29784.

A-Synuclein Antibody Lu AF82422 Shows Disease-Modifying Potential in Phase 2 AMULET Trial of MSA

September 28, 2024

By [Marco Meglio](#)

News

Article

[Conferences](#)|[International Parkinson and Movement Disorders Society Congress \(MDS\)](#)



Lu AF82422 was considered well tolerated, with greater treatment effects observed in a subgroup of patients with less impaired multiple system atrophy.

Wolfgang Singer, MD, an associate professor of neurology at Mayo Clinic Rochester

In the phase 2 AMULET trial (NCT05104476), an ongoing study of patients with multiple system atrophy (MSA), Lundbeck's Lu AF82422 did not achieve its primary end point of statistically slowing disease progression against placebo; however, the signal of efficacy was more pronounced in a less impaired population of patients with MSA. Investigators concluded that the totality of evidence supports further development of Lu AF82422, an anti-alpha-synuclein (α -syn) antibody, in a phase 3 trial of MSA.¹

AMULET, a randomized, double-blind, placebo-controlled study, enrolled 61 patients with MSA, aged between 40 and 75 years, who were randomly assigned 2:1 to either Lu AF82422 (n = 40) 4.2 g every 4 weeks (Q4W) or placebo (n = 21) for a double-blind period that lasted between 48-72 weeks. Each group received standard of care medications (SOC) on top of their designated treatment as well. Coming into the study, participants had less than 5 years from time of onset of motor symptoms, an anticipated survival of more than 3 years, and a Unified MSA Rating Scale – Part I (UMSARS) score of less than 17.

Presented at the [2024 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders \(MDS\)](#), held September 27-October 1, in Philadelphia, Pennsylvania, the study excluded those who've undergone past anti- α -syn treatment and those with 2 or more relatives with MSA. Led by Wolfgang Singer, MD, an associate professor of neurology at Mayo Clinic Rochester, the primary end point of disease progression, assessed using a Bayesian progression model of the longitudinal changes in total UMSARS (Part I+II) score up to week 72, was slowed by 19% through Lu AF82422. This was not statistically significant in comparison with placebo.

[READ MORE: Exploring the Treatment Possibilities and Functionality of High Intensity Focused Ultrasound](#)

An analysis of modified UMSARS, a secondary end point, revealed a 27% slowing of clinical progression, while the UMSARS Part 1 and Part II showed similarly consistent trends (slowing in clinical progression of 22% and 17%, respectively). In a less impaired population (Lu AF82422: n = 30; placebo: n = 12), results showed a 37% slowing of clinical progression with active treatment. Lu AF82422, a human immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody (mAb), was considered safe and well tolerated,

with 45 patients opting to continue treatment into the open-label extension phase, which continues on for an additional 48 weeks.

An investigational agent, Lu AF82422 binds to all major forms of extracellular α -syn and thereby prevents update and inhibit seeding of aggregation. The therapy has an active Fc region, which may increase immune-mediated clearance of α -syn/mAb complexes through microglia mediated uptake. Lu AF82422 is currently the most advanced therapy in clinical development for MSA, with a mechanism of action that may address underlying pathophysiology.

Earlier this year, investigators published data from a phase 1 study (NCT03611569) assessing Lu AF82422 in a cohort of healthy participants (18-55 years; cohort A) and patients with Parkinson disease (PD; 40-80 years; Hoehn and Yahr stage ≤ 3 ; cohort B). Overall, single intravenous infusion of Lu AF82422 at doses of 75, 225, 750, 2250, 4500, and 9000 mg, respectively, were safe and well tolerated, with no serious adverse events (AEs) observed. Among those treated with the active agent, the most frequent AEs observed were lumbar punctures, headache, and common infections.²

Additional data from the phase 1 study showed that Lu AF82422 concentrations, both in plasma and cerebrospinal fluid, increased in a dose-proportional manner with no observable differences between cohorts. Plasma concentrations of Lu AF82422 had an immediate, concentration-dependent lowering effect on the plasma concentration of free α -syn and on the ratio of free to total α -syn in all cohorts and lowered the free-to-total α -syn ratio in CSF in the high-dose PD cohort.

[Click here for more MDS 2024 coverage.](#)

REFERENCES

1. Singer W, Zanigni S, Kjaersgaard L, et al. Safety and efficacy of the anti-alpha synuclein monoclonal antibody Lu AF82422 for the treatment of patients with MSA: results from the phase 2 AMULET trial. Presented at: 2024 MDS Congress; September 27-October 1; Philadelphia, PA. ABSTRACT 20
2. Buur L, Wiedemann J, Larsen F, et al. Randomized phase 1 trial of the a-synuclein antibody Lu AF82422. *Mov Disord.* 2024;39(6):936-944. doi:10.1002/mds.29784.