

<https://alteritytherapeutics.com/investor-centre/news/2025/01/30/alterity-therapeutics-announces-positive-ath434-phase-2-trial-results-in-multiple-system-atrophy-led-by-robust-clinical-efficacy/>
2025-01-30

Alterity Therapeutics annonce des résultats positifs de l'essai de phase 2 d'ATH434 dans le traitement de l'atrophie multi-systématisée, grâce à une solide efficacité clinique

30 janvier 2025 Alterity Therapeutics

- Bénéfice cliniquement significatif observé aux deux doses d'ATH434 étudiées –
- Atteinte statistique avec un ralentissement de la progression clinique jusqu'à 48 % sur l'échelle d'évaluation UMSARS –
- Un biomarqueur IRM clé montre une stabilisation du fer dans les régions cérébrales affectées par l'AMS –
- L'ATH434 a démontré un profil d'innocuité favorable –
- Webcast aujourd'hui à 11h00 AEDT (Sydney/Melbourne) / USA 16h00 PST, 19h00 ET EST –

MELBOURNE, AUSTRALIE ET SAN FRANCISCO, ÉTATS-UNIS – 30 janvier 2025 : Alterity Therapeutics (ASX : ATH, NASDAQ : ATHE) (« Alterity » ou « la Société »), une société de biotechnologie dédiée au développement de traitements modificateurs de la maladie pour les maladies neurodégénératives, a annoncé aujourd'hui les premiers résultats positifs de l'essai clinique de phase 2 randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo ATH434-201 chez des patients atteints d'atrophie multi-systématisée (AMS) à un stade précoce.

Les principales données ont montré qu'ATH434 produisait **une amélioration cliniquement et statistiquement significative sur la partie I modifiée de l'UMSARS**, une échelle d'évaluation fonctionnelle qui évalue l'incapacité dans les activités de la vie quotidienne affectées par l'AMS1. Sur cette mesure clinique importante, l'ATH434 a démontré un ralentissement de 48 % de la progression clinique à la dose de 50 mg ($p = 0,03$)[^] et un ralentissement de 29 % de la progression clinique à la dose de 75 mg ($p = 0,2$) à la semaine 52 par rapport au placebo. Le groupe à la dose de 75 mg a montré un ralentissement de la progression de 62 % ($p = 0,05$) à la semaine 26. En plus de l'efficacité robuste démontrée sur l'UMSARS I, des tendances d'amélioration des performances motrices ont été observées sur l'échelle d'évaluation Parkinson's Plus2 et un bénéfice global a été démontré sur l'impression clinique globale de gravité à la dose de 50 mg ($p = 0,009$).

Des biomarqueurs ont été utilisés pour évaluer l'effet potentiel du médicament et l'engagement de la cible. En ce qui concerne la teneur en fer par IRM, la dose de 50 mg a réduit l'accumulation de fer dans les régions cérébrales affectées par l'AMS (substantia nigra, putamen et globus pallidus) et la dose de 75 mg a réduit l'accumulation de fer dans le globus pallidus. L'accumulation réduite de fer était significative pour le groupe à la dose de 50 mg à 26 semaines (putamen, $P = 0,025$) et approchait la signification statistique à 52 semaines (globus pallidus, $P = 0,08$). **Des tendances en matière de préservation du volume cérébral** ont été observées dans les groupes à 50 mg et 75 mg par rapport au placebo à la fois à 26 et 52 semaines de traitement.

« Nous sommes ravis qu'ATH434 ait démontré un ralentissement significatif de la progression clinique et un excellent profil de sécurité dans cette maladie rare et à progression rapide », a déclaré David Stamler, M.D., PDG d'Alterity. « Actuellement, il n'existe aucun traitement approuvé qui ralentisse la progression de l'AMS et ces résultats montrent que l'engagement ciblé du fer par ATH434 peut vraiment avoir un effet modificateur de la maladie. Le fait que nous ayons atteint une signification statistique sur l'UMSARS est extrêmement significatif car il évalue les zones fonctionnelles affectées par l'AMS et constitue le critère d'évaluation nécessaire pour **soutenir l'approbation du médicament par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis**. Sur la base de la solidité de ces données de phase 2, nous sommes impatients de collaborer avec la FDA le plus rapidement possible pour discuter de la voie à suivre pour accélérer le développement de l'ATH434 compte tenu de l'énorme besoin non satisfait de traitement de l'AMS. Nous sommes très reconnaissants des contributions inestimables des participants à l'étude et des sites cliniques qui ont contribué à l'étude. »

Daniel Claassen, M.D., M.S., professeur de neurologie au centre médical de l'université Vanderbilt et chercheur coordinateur de l'étude de phase 2 ATH434-201, a commenté : « Les résultats de l'étude sont convaincants car l'ATH434 semble avoir ralenti de manière significative la progression de l'AMS et stabilisé la fonction motrice. À ce jour, aucun traitement n'a modifié la progression de cette maladie dévastatrice. Le ralentissement de la progression clinique dans cette étude, en particulier à 50 mg, est impressionnant. Je suis impatient de continuer à travailler avec Alterity pour apporter cette thérapie aux patients, et je sais que la communauté de l'AMS accueille favorablement cette avancée passionnante. »

Le Dr Stamler conclut : « Nous avons désormais la preuve qu'il est possible de cibler l'excès de fer labile dans les maladies neurodégénératives. En redistribuant cette forme réactive du fer qui contribue à la pathogenèse de la maladie, nous pouvons non seulement cibler l'agrégation de l'alpha-synucléine, mais aussi briser le cercle vicieux qui sous-tend la progression de la maladie. Cela a des implications pour le développement de traitements modificateurs de la maladie pour les maladies orphelines telles que l'AMS et l'ataxie de Friedreich, ainsi que pour les troubles neurodégénératifs majeurs tels que la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. »

Résumé des données principales de l'essai clinique ATH434-201

L'essai clinique de phase 2 ATH434-201 est une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo portant sur un traitement de 12 mois avec l'ATH434 chez des participants atteints d'AMS à un stade précoce. L'essai a été mené dans le monde entier sur 23 sites dans six pays. L'étude a évalué l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de l'ATH434 ainsi que l'effet de l'ATH434 sur la neuroimagerie et les biomarqueurs protéiques. Des capteurs de mouvement portables ont été utilisés pour évaluer les activités motrices en milieu ambulatoire. L'étude a porté sur 77 adultes qui ont été assignés au hasard à recevoir l'un des deux niveaux de dose d'ATH434 (50 mg ou 75 mg) ou un placebo. Le traitement a été administré par voie orale deux fois par jour (BID).

Résultats d'efficacité de l'ATH434 (n=61)

Les principales analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en intention de traiter modifiée (mITT), qui comprend les participants inscrits qui ont reçu le médicament à l'étude et ont subi au moins

une évaluation IRM du fer cérébral à six mois. Il y avait environ 20 patients par groupe dans le mITT. Les deux doses cliniques ont démontré une amélioration par rapport au placebo sur 52 semaines, la dose de 50 mg montrant un effet thérapeutique plus important. Des analyses supplémentaires sont en cours pour comprendre les différences entre les deux groupes.

Critère d'évaluation clé du biomarqueur :

Sur le critère d'évaluation principal de la teneur en fer par IRM, l'ATH434 a démontré une teneur en fer réduite ou stabilisée dans les principales régions cérébrales affectées par l'AMS.

- Engagement de la cible démontré par ATH434
- La dose de 50 mg a réduit l'accumulation de fer dans la substance noire, le putamen et le globus pallidus
 - o L'accumulation réduite de fer était significative à 26 semaines (putamen, $P = 0,025$) et s'approchait de la signification statistique à 52 semaines (globus pallidus, $P = 0,08$)
- La dose de 75 mg a réduit l'accumulation de fer dans le globus pallidus

D'autres biomarqueurs ont été utilisés pour évaluer l'effet potentiel du médicament et l'engagement de la cible.

- Volume cérébral : ATH434 a démontré une tendance à la préservation du volume cérébral par rapport au placebo aux doses de 50 mg et 75 mg, comme évalué par l'indice d'atrophie MSA (MSA-AI)³
- NfL : L'analyse des niveaux de chaîne légère des neurofilaments (NfL) dans le liquide céphalorachidien est en cours

Critère clinique clé : UMSARS Partie I

Le critère secondaire clé a été défini comme le changement dans l'échelle d'évaluation unifiée MSA Partie I (UMSARS I). L'UMSARS I est une échelle d'évaluation fonctionnelle qui évalue l'invalidité et la gravité de la maladie dans l'AMS. **Il s'agit du critère d'évaluation le plus significatif de l'essai, car il s'agit du critère d'évaluation clinique d'intérêt pour soutenir l'approbation par les autorités réglementaires telles que la FDA.**

- Les patients traités par placebo ont diminué en moyenne de 4,5 points sur 26 semaines et de 8,2 points sur 52 semaines
- La dose de 50 mg a diminué en moyenne de 4,3 points sur 52 semaines, ce qui équivaut à un ralentissement de 48 % de la progression clinique ($p = 0,03$)
- La dose de 75 mg a diminué en moyenne de 5,8 points sur 52 semaines, ce qui équivaut à un ralentissement de 29 % de la progression clinique ($p = 0,2$)
- La dose de 75 mg a diminué en moyenne de 1,8 point sur 26 semaines, ce qui équivaut à un ralentissement de 62 % de la progression clinique ($p = 0,05$)
- Les deux groupes de dose se sont clairement séparés du placebo.

Critères d'évaluation secondaires supplémentaires :

Les tendances observées en matière d'amélioration des performances motrices soutiennent l'efficacité d'ATH434 en milieu clinique :

- Impression clinique globale de gravité⁴ (échelle à 7 points, score le plus élevé étant le pire)
 - o Changement moyen à 50 mg : $-0,81$ ($p = 0,009$)
 - o Changement moyen à 75 mg : $-0,18$ ($p = \text{NS}$)

- Échelle motrice totale Parkinson Plus : Tendances dans les deux groupes de dose à 26 et 52 semaines avec un bénéfice clinique apparent dans plusieurs domaines
- Augmentation de l'activité sur les capteurs portables dans les deux groupes avec augmentation du nombre de pas, des périodes de marche, du temps total de marche et du temps debout
- L'évaluation des symptômes d'hypotension orthostatique (évaluée par le patient) a montré des tendances en faveur du bénéfice dans les deux groupes (p = 0,13 à 50 mg)

Résultats de sécurité d'ATH434 (n = 77)

La population de sécurité comprend tous les participants inscrits qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Au total, 26 participants ont reçu la dose de 50 mg, 25 participants ont reçu la dose de 75 mg et 26 participants ont reçu un placebo.

- L'ATH434 a été bien toléré avec des taux d'événements indésirables (EI) similaires dans les groupes de traitement ATH434 et placebo
- La plupart des EI étaient d'intensité légère à modérée
- Aucun événement indésirable grave (SAE) lié à l'ATH434 n'a été signalé
- Les arrêts pour EI étaient similaires dans les groupes placebo (n = 3) et dose de 75 mg (n = 5) et les plus faibles à 50 mg (n = 0). Aucun des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement n'était lié au traitement.

À propos d'ATH434

Le principal candidat d'Alterity, l'ATH434, est un agent oral conçu pour inhiber l'agrégation de protéines pathologiques impliquées dans la neurodégénérescence. Il a été démontré en préclinique que l'ATH434 réduit la pathologie de l'alpha-synucléine et préserve la fonction neuronale en rétablissant l'équilibre normal du fer dans le cerveau. En tant que chaperon du fer, il présente un excellent potentiel pour traiter la maladie de Parkinson ainsi que divers troubles parkinsoniens tels que l'atrophie multi-systématisée (AMS). L'ATH434 a terminé avec succès les études de phase 1 démontrant que l'agent est bien toléré et atteint des niveaux cérébraux comparables aux niveaux efficaces chez l'animal

Alterity Therapeutics Announces Positive ATH434 Phase 2 Trial Results in Multiple System Atrophy Led By Robust Clinical Efficacy

January 30, 2025 [Alterity Therapeutics](#)

- Clinically Meaningful Benefit Observed at Both ATH434 Doses Studied –
- Achieved Statistical Significance with Up to 48% Slowing of Clinical Progression on UMSARS Rating Scale –
- Key MRI Biomarker Shows Iron Stabilization in MSA Affected Brain Regions –
- ATH434 Demonstrated a Favorable Safety Profile –
- Webcast Today at 11:00 a.m. AEDT (Sydney/Melbourne) / USA 4:00 p.m. PST, 7:00 p.m. EST –

MELBOURNE, AUSTRALIA AND SAN FRANCISCO, USA – 30 January 2025: Alterity Therapeutics (ASX: ATH, NASDAQ: ATHE) (“Alterity” or “the Company”), a biotechnology company dedicated to developing disease modifying treatments for neurodegenerative diseases, today announced positive topline results from the ATH434-201 randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2 clinical trial in patients with early-stage multiple system atrophy (MSA).

The topline data showed that ATH434 produced clinically and statistically significant improvement on the modified UMSARS Part I, a functional rating scale that assesses disability on activities of daily living affected in MSA¹. On this important clinical measure, ATH434 demonstrated 48% slowing of clinical progression at the 50 mg dose ($p=0.03$)[^] and 29% slowing of clinical progression at the 75 mg dose ($p=0.2$) at Week 52 when compared with placebo. The 75 mg dose group showed a 62% slowing of progression ($p=0.05$) at Week 26. In addition to the robust efficacy demonstrated on the UMSARS I, trends of improved motor performance were observed on the Parkinson's Plus rating scale² and overall benefit was shown on the Clinical Global Impression of Severity at the 50 mg dose ($p=0.009$).

Biomarkers were used to evaluate potential drug effect and target engagement. Regarding iron content by MRI, the 50 mg dose reduced iron accumulation in MSA affected brain regions (substantia nigra, putamen, and globus pallidus) and the 75 mg dose reduced iron accumulation in the globus pallidus. The reduced accumulation of iron was significant for the 50 mg dose group at 26 weeks (putamen, $P=0.025$) and approached statistical significance at 52 weeks (globus pallidus, $P=0.08$). Trends in preservation of brain volume were observed in the 50 mg and 75 mg groups relative to placebo at both 26 and 52 weeks of treatment.

"We are thrilled that ATH434 has demonstrated significant slowing of clinical progression and an excellent safety profile in this rare, rapidly progressive disease," said David Stamler, M.D., Chief Executive Officer of Alterity. "Currently, there are no approved treatments that slow the progression of MSA and these results show that ATH434's targeted iron engagement may truly have a disease modifying effect. The fact that we achieved statistical significance on the UMSARS is extremely meaningful because it assesses the functional areas affected in MSA and is the endpoint needed to support drug approval by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Based on the strength of these Phase 2 data, we look forward to engaging with the FDA as quickly as possible to discuss the path forward for accelerating the development of ATH434 given the tremendous unmet need for treating MSA. We are very grateful for the invaluable contributions of the study participants and the clinical sites who contributed to the study."

Daniel Claassen, M.D., M.S., Professor of Neurology at Vanderbilt University Medical Center and Coordinating Investigator for the ATH434-201 Phase 2 study, commented "The findings from the study are compelling because ATH434 appears to have meaningfully slowed MSA progression and stabilized motor function. To date, no treatment has altered the progression of this devastating disease. The slowing of clinical progression in this study, particularly at 50 mg, is impressive. I look forward to continue working with Alterity to bring this therapy to patients, and I know the MSA community welcomes this exciting advancement."

Dr. Stamler concluded, "We now have evidence that targeting excess labile iron in neurodegenerative disease can be achieved. By redistributing this reactive form of iron that contributes to disease pathogenesis, not only can we target α -synuclein aggregation, but we can also break the vicious cycle underlying disease progression. This has implications for developing disease modifying treatments for orphan diseases such as MSA and Friedreich's ataxia as well as major neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease."

Webcast details

AUSTRALIA PARTICIPANTS:

Date: Thursday, 30 January 2025

Time: 11:00 a.m. AEDT (Sydney/Melbourne)

UNITED STATES PARTICIPANTS:

Date: Wednesday, 29 January 2025

Time: 4:00 p.m. Pacific Time

7:00 p.m. Eastern Time

Register for the Zoom webcast:

[ATH434-201 Topline Results](#)

Registration is required and dial in details will be sent directly upon registration.

ATH434-201 Topline Data Summary

The ATH434-201 Phase 2 clinical trial is a randomized, double-blind, placebo-controlled investigation of 12 months treatment with ATH434 in participants with early-stage MSA. The trial enrolled globally with 23 sites in six countries. The study evaluated the efficacy, safety and pharmacokinetics of ATH434 as well as the effect of ATH434 on neuroimaging and protein biomarkers. Wearable movement sensors were employed to evaluate motor activities in an outpatient setting. The study enrolled 77 adults who were randomly assigned to receive one of two dose levels of ATH434 (50mg or 75mg) or placebo. Treatment was administered orally twice-a-day (BID).

ATH434 Efficacy Results (n=61)

The principal efficacy analyses were performed on the modified Intent-to-Treat (mITT) population, which includes enrolled participants who received study drug and had at least one MRI evaluation for brain iron at six months. There were approximately 20 patients per arm in the mITT. Both clinical doses demonstrated improvement relative to placebo over 52 weeks, with the 50 mg dose showing a greater treatment effect. Additional analyses are ongoing to understand the differences between the two groups.

Key Biomarker Endpoint:

On the primary endpoint of iron content by MRI, ATH434 demonstrated reduced or stabilized iron content in key brain regions affected by MSA.

- Demonstrated target engagement of ATH434
- The 50 mg dose reduced iron accumulation in the substantia nigra, putamen, and globus pallidus
 - The reduced accumulation of iron was significant at 26 weeks (putamen, P=0.025) and approached statistical significance at 52 weeks (globus pallidus, P=0.08)
- The 75 mg dose reduced iron accumulation in the globus pallidus

Other biomarkers were used to evaluate potential drug effect and target engagement.

- Brain Volume: ATH434 demonstrated a trend in preserving brain volume as compared to placebo at both 50 mg and 75 mg dose levels, as assessed by the MSA atrophy index (MSA-AI)³
- NfL: The analysis of neurofilament light chain (NfL) levels in spinal fluid is ongoing

Key Clinical Endpoint: UMSARS Part I

The key secondary endpoint was defined as the change in the Unified MSA Rating Scale Part I (UMSARS I). UMSARS I is a functional rating scale that assesses disability and disease severity in MSA. It is the most meaningful endpoint in the trial, as it is the clinical endpoint of interest to support approval by regulatory authorities such as the FDA.

- Placebo treated patients declined by a mean of 4.5 points over 26 weeks and 8.2 points over 52 weeks
- The 50 mg dose declined by a mean of 4.3 points over 52 weeks, equivalent to a 48% slowing of clinical progression (p=0.03)

- The 75 mg dose declined by a mean of 5.8 points over 52 weeks, equivalent to a 29% slowing of clinical progression (p=0.2)
- The 75 mg dose declined by a mean of 1.8 points over 26 weeks equivalent to a 62% slowing of clinical progression (p=0.05)
- Both dose groups clearly separated from placebo.

Additional Secondary Endpoints:

Observed trends of improved motor performance support the efficacy of ATH434 in the clinical setting:

- Clinical Global Impression of Severity⁴ (7-point scale, higher score worse)
 - Mean change at 50 mg: -0.81 (p=0.009)
 - Mean change at 75 mg: -0.18 (p=NS)
- Parkinson Plus total motor scale: Trends in both dose groups at 26 and 52 weeks with a clinical benefit apparent in multiple domains
- Increased activity on wearable sensors in both groups with increases in step count, bouts of walking, total walking time, and standing time
- Orthostatic Hypotension Symptom Assessment (patient rated) showed trends favoring benefit in both groups (p=0.13 at 50 mg)

ATH434 Safety Results (n=77)

The safety population includes all enrolled participants who received at least one dose of study drug. Overall, 26 participants received the 50 mg dose, 25 participants received the 75 mg dose, and 26 participants received placebo.

- ATH434 was well-tolerated with similar adverse event (AE) rates in ATH434 treatment groups and placebo
- Most AEs were mild to moderate in severity
- No serious adverse events (SAEs) related to ATH434 were reported
- Discontinuations for AEs were similar in the placebo (n=3) and 75 mg dose (n=5) groups and lowest at 50 mg (n=0). None of the AEs leading to discontinuation were related to treatment.

About ATH434

Alterity's lead candidate, ATH434, is an oral agent designed to inhibit the aggregation of pathological proteins implicated in neurodegeneration. ATH434 has been shown preclinically to reduce α -synuclein pathology and preserve neuronal function by restoring normal iron balance in the brain. As an iron chaperone, it has excellent potential to treat Parkinson's disease as well as various Parkinsonian disorders such as Multiple System Atrophy (MSA). ATH434 successfully completed Phase 1 studies demonstrating the agent is well tolerated and achieved brain levels comparable to efficacious levels in animal models of MSA. ATH434 recently announced positive results from the randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2 clinical trial in patients with early-stage MSA. A second Phase 2 open-label 2 Biomarker trial in patients with more advanced MSA is ongoing. ATH434 has been granted Orphan Drug Designation for the treatment of MSA by the U.S. FDA and the European Commission.

About Multiple System Atrophy

Multiple System Atrophy (MSA) is a rare, neurodegenerative disease characterized by failure of the autonomic nervous system and impaired movement. The symptoms reflect the progressive loss of function and death of different types of nerve cells in the brain and spinal cord. It is a rapidly progressive disease and causes profound disability. MSA is a Parkinsonian disorder characterized by a variable combination of slowed movement and/or rigidity, autonomic instability that affects involuntary functions such as blood pressure maintenance and bladder control, and impaired balance and/or coordination that

predisposes to falls. A pathological hallmark of MSA is the accumulation of the protein α -synuclein within glia, the support cells of the central nervous system, and neuron loss in multiple brain regions. MSA affects at least 15,000 individuals in the U.S., and while some of the symptoms of MSA can be treated with medications, currently there are no drugs that are able to slow disease progression and there is no cure.⁵

About Alterity Therapeutics Limited

Alterity Therapeutics is a clinical stage biotechnology company dedicated to creating an alternate future for people living with neurodegenerative diseases. The Company's lead asset, ATH434, has the potential to treat various Parkinsonian disorders and is currently being evaluated in two Phase 2 clinical trials in Multiple System Atrophy. Alterity also has a broad drug discovery platform generating patentable chemical compounds to treat the underlying pathology of neurological diseases. The Company is based in Melbourne, Australia, and San Francisco, California, USA. For further information please visit the Company's web site at www.alteritytherapeutics.com.