

<https://www.clinicalleader.com/doc/rethinking-clinical-trials-in-rare-neurodegenerative-diseases-lessons-from-alterity-s-msa-trial-0001>

2026-02-24

Repenser les essais cliniques dans les maladies neurodégénératives rares : les enseignements de l'essai d'Alterity sur l'AMS

Par David Stamler, PDG d'Alterity Therapeutics

L'atrophie multi-systématisée (AMS) est une maladie neurodégénérative rare et dévastatrice, encore largement méconnue malgré son impact important et sa progression rapide. Souvent confondue avec la maladie de Parkinson à ses débuts, l'AMS est une affection distincte qui conduit généralement à un handicap sévère en quelques années seulement. À ce jour, il n'existe aucun traitement approuvé et les patients subissent une forte diminution de leur autonomie et de leur qualité de vie.

Dans ce contexte thérapeutique complexe, Alterity Therapeutics s'est employée à développer le premier traitement modificateur de la maladie pour l'AMS. Nous avons récemment publié des résultats positifs d'un essai clinique de phase 2, démontrant des signes encourageants d'efficacité pour notre principal traitement expérimental, l'ATH434. Le mécanisme d'action de ce médicament représente une avancée scientifique majeure et, surtout, la conception novatrice de l'étude a probablement été essentielle pour démontrer son profil de sécurité et d'efficacité potentiel chez cette population de patients complexe.

L'approche adoptée pour concevoir et mener l'étude de phase 2 d'Alterity sur l'ATH434 dans l'AMS met en lumière plusieurs enseignements importants pour le développement d'essais cliniques dans les maladies neurodégénératives rares, où les populations de patients sont restreintes et le diagnostic difficile. Le recours à une sélection des patients basée sur des biomarqueurs illustre comment des approches plus ciblées peuvent améliorer la détection des signaux liés au traitement dans ce contexte complexe.

Le défi d'un diagnostic précoce et précis

Un obstacle fondamental de la recherche clinique sur l'AMS réside dans le diagnostic précis à un stade précoce de la maladie. Il n'existe aucun test diagnostique génétique ou basé sur des biomarqueurs permettant de distinguer avec certitude l'AMS de la maladie de Parkinson ou d'autres troubles neurologiques. Le diagnostic de l'AMS repose sur des critères cliniques, très spécifiques lorsque la maladie est pleinement développée, mais beaucoup moins fiables aux stades précoces. Les symptômes précoces de l'AMS, tels que les troubles de l'équilibre, les difficultés urinaires et les dysfonctionnements moteurs, peuvent présenter des similitudes importantes avec la maladie de Parkinson et d'autres formes de parkinsonisme atypique. Ce chevauchement contribue à des taux élevés d'erreurs de diagnostic et à des retards dans l'inclusion des patients dans les essais cliniques.

Ce problème dépasse le simple inconvénient logistique ; il a des conséquences importantes sur les résultats des essais. Un diagnostic erroné chez les patients en phase précoce peut atténuer le signal

d'efficacité d'un traitement efficace, et les patients atteints d'AMS en phase avancée répondent généralement moins bien à l'intervention. Cette dynamique pourrait expliquer pourquoi de nombreuses études portant sur des agents expérimentaux dans l'AMS n'ont pas permis de démontrer de bénéfice.

Conception d'un essai clinique guidé par des biomarqueurs

Pour pallier cette incertitude diagnostique, Alterity a conçu son étude de phase 2 sur l'ATH434 en ciblant spécifiquement les stades précoces de l'AMS. Notre approche s'est inspirée de bioMUSE, une étude d'histoire naturelle menée en collaboration avec le Vanderbilt University Medical Center. bioMUSE a suivi des patients atteints d'AMS à un stade précoce, diagnostiquée cliniquement, et a évalué plusieurs biomarqueurs, notamment des mesures de neuroimagerie avancée et des analyses de fluides cérébraux.

L'un des principaux résultats de bioMUSE a révélé que **certaines caractéristiques de neuroimagerie, telles que les profils d'accumulation de fer et de perte de volume dans les régions cérébrales affectées par l'AMS, pouvaient contribuer à différencier l'AMS des autres syndromes parkinsoniens**. De plus, les taux de neurofilament à chaîne légère (NfL) dans le liquide céphalo-rachidien et le sang ont fourni un marqueur sensible des lésions neuronales, nous permettant de distinguer (et d'exclure) les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Fort de ces résultats, Alterity a intégré les biomarqueurs d'imagerie et de fluides cérébraux aux critères d'éligibilité de l'essai de phase 2. Cette approche guidée par les biomarqueurs nous a permis d'inclure une cohorte de patients répondant non seulement aux critères diagnostiques cliniques, mais présentant également des signatures biologiques sous-jacentes compatibles avec l'AMS. En améliorant la spécificité diagnostique à l'inclusion, le protocole de l'étude a accru la probabilité de détecter des signaux liés au traitement au sein d'une population de patients biologiquement définie.

L'essai a également bénéficié d'algorithmes d'apprentissage automatique améliorant la précision des évaluations IRM. Cette technologie de pointe, conçue et perfectionnée dans le cadre de l'étude bioMUSE, a surpassé les méthodes IRM traditionnelles d'évaluation du volume cérébral chez les patients atteints d'AMS. Cet outil novateur, appelé Indice d'Atrophie de l'AMS, utilise des méthodes d'apprentissage profond, une forme d'intelligence artificielle, pour définir précisément la neuroanatomie des régions cérébrales affectées par l'AMS. L'Indice d'Atrophie de l'AMS a ensuite été utilisé pour suivre la progression de la maladie chez les patients atteints d'AMS pendant un an dans le cadre de l'étude bioMUSE et de l'étude de phase 2. Les résultats de l'étude de phase 2 ont montré que l'ATH434 présentait une tendance à la réduction de l'atrophie cérébrale par rapport au placebo.

Ce soutien technologique supplémentaire a accru la probabilité d'inclure de véritables patients atteints d'AMS dans notre essai de phase 2, à un stade où un ralentissement de la progression de la maladie est encore envisageable. Il souligne également l'importance du recours à des méthodes de neuro-imagerie avancées et à des outils analytiques performants pour l'évaluation de l'AMS.

Vers un modèle plus précis et productif

Dans les maladies rares comme l'AMS, chaque patient inclus dans un essai clinique est d'une valeur inestimable. Optimiser la sélection des patients est essentiel, non seulement pour des raisons éthiques, mais aussi pour garantir l'émergence de signes d'efficacité malgré les contraintes liées à la petite taille des échantillons.

L'expérience d'Alterity montre que les stratégies intégrant des biomarqueurs spécifiques à la maladie peuvent améliorer la détection des signaux liés au traitement. Ces enseignements dépassent le cadre de l'AMS et peuvent s'appliquer à d'autres affections neurodégénératives dont les symptômes cliniques se confondent avec ceux d'autres maladies et dont le diagnostic est incertain.

De plus, la conception de l'essai s'inscrit dans la lignée des efforts de la FDA pour moderniser le développement des médicaments destinés aux maladies rares. Les autorités réglementaires encouragent de plus en plus l'utilisation de données d'histoire naturelle, de biomarqueurs prédictifs et d'approches statistiques flexibles pour faire progresser les programmes lorsque les essais randomisés traditionnels ne sont pas réalisables. La stratégie de développement d'ATH434 peut servir d'étude de cas sur la façon dont une conception réfléchie peut contribuer à combler le fossé entre la plausibilité biologique et la pertinence clinique.

Et après ?

En vue de 2026, Alterity se prépare à une réunion de fin de phase 2 avec la FDA, prévue pour le milieu de l'année. Nous souhaitons progresser **vers le lancement d'un essai pivot de phase 3** à la suite de ces discussions réglementaires. Les résultats de notre étude de phase 2 apportent non seulement une validation scientifique du mécanisme d'action de l'ATH434, mais aussi un modèle pour mener des études futures sur l'AMS avec plus de précision et de pertinence.

À mesure que le développement de médicaments se personnalise et s'appuie sur les données, les essais cliniques sur les maladies complexes nécessiteront de plus en plus de stratégies intégrées combinant observation clinique, validation de biomarqueurs et technologies numériques. En investissant dès le départ dans cette approche, Alterity espère offrir une nouvelle option thérapeutique pour l'AMS et une voie plus efficace pour l'innovation dans le domaine des maladies rares.

Pour les entreprises développant des thérapies pour les maladies rares et neurologiques complexes, la leçon est claire : identifier la population de patients adéquate, au bon moment et avec les outils appropriés peut faire toute la différence.



À propos de l'auteur : David Stamler, docteur en médecine, est PDG et directeur général d'Alterity Therapeutics. Fort de plus de vingt ans d'expérience dans le développement de médicaments, il a occupé des postes de direction au sein de grandes entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques, notamment Teva Pharmaceutical Industries, Auspex Pharmaceuticals, Fujisawa (aujourd'hui Astellas) et Abbott Laboratories (aujourd'hui AbbVie). Son expertise couvre l'ensemble du cycle de vie des médicaments, de la recherche fondamentale aux

essais cliniques de phase avancée, et il a obtenu trois autorisations de mise sur le marché de la FDA en neurologie.

Rethinking Clinical Trials In Rare Neurodegenerative Diseases: Lessons From Alterity's MSA Trial

By David Stamler, CEO, Alterity Therapeutics

Multiple system atrophy (MSA) is a rare and devastating neurodegenerative disease that remains largely overlooked despite its high disease burden and rapid progression. Often mistaken for Parkinson's disease early in its course, MSA is a distinct condition that typically leads to severe disability within a few short years. Today, there are no approved treatments, and patients face a steep decline in independence and quality of life.

In this challenging therapeutic landscape, Alterity Therapeutics has been working to develop the first disease-modifying treatment for MSA. We recently reported positive Phase 2 clinical trial results demonstrating encouraging signs of efficacy for our lead investigational therapy, ATH434. The drug's mechanism represents an important scientific advance, and crucially, the study's innovative design may have been vital to demonstrate its potentially safe and efficacious profile in this challenging patient population.

The approach taken to design and conduct Alterity's Phase 2 study of ATH434 in MSA highlights several important lessons for clinical trial development in rare neurodegenerative diseases, where patient populations are small and diagnosis is difficult. The use of biomarker-informed patient selection demonstrates how more targeted approaches may improve the detection of treatment-related signals in this challenging setting.

The Challenge Of Early And Accurate Diagnosis

A fundamental obstacle in MSA clinical research has been accurate diagnosis at an early stage of the disease. There is no definitive genetic- or biomarker-based diagnostic test that can reliably distinguish MSA from Parkinson's disease or other neurologic disorders. Diagnosis of MSA is made using clinical criteria, which are quite specific when the disease has fully developed but far less reliable in the early phases. Early MSA symptoms such as imbalance, urinary difficulties, and motor dysfunction can overlap significantly with Parkinson's disease and other forms of atypical parkinsonism. This overlap contributes to high rates of misdiagnosis and delays in enrollment for clinical trials.

This challenge is more than a logistical inconvenience. It has serious consequences for trial outcomes. Misdiagnosis of early-stage patients may blunt the efficacy signal of an effective treatment and late-stage MSA patients are typically less responsive to intervention. This dynamic may help explain why multiple studies of investigational agents in MSA have failed to show benefit.

A Biomarker-Guided Trial Design

To overcome this diagnostic uncertainty, Alterity designed its Phase 2 study of ATH434 with a deliberate focus on early-stage MSA. Our approach was informed by bioMUSE, a natural history study launched in collaboration with Vanderbilt University Medical Center. bioMUSE tracked individuals with clinically

diagnosed early-stage MSA and evaluated a number of biomarkers, including advanced neuroimaging and fluid-based measures.

One of the key findings from bioMUSE was that certain neuroimaging features, such as patterns of iron accumulation and volume loss in MSA-affected brain regions, could help differentiate MSA from other parkinsonian disorders. In addition, levels of neurofilament light chain (NfL) in cerebrospinal fluid and blood provided a sensitive marker of neuronal damage, enabling us to distinguish (and exclude) patients with Parkinson's disease.

Based on these findings, Alterity incorporated imaging and fluid biomarkers into the eligibility criteria for the Phase 2 trial. This biomarker-guided approach allowed us to enroll a cohort of patients who not only met clinical diagnostic criteria but also showed underlying biological signatures consistent with MSA. By improving diagnostic specificity at enrollment, the study design increased the likelihood of detecting treatment-related signals in a biologically defined patient population.

The trial also benefited from machine learning algorithms that improve the precision of MRI assessments. This state-of-the-art technology, designed and refined in the bioMUSE study, went above and beyond traditional MRI methods for assessing brain volume in patients with MSA. Defined as the MSA Atrophy Index, this novel tool utilizes deep learning methods, a form of AI, to precisely define the neuroanatomy of MSA affected brain regions. The MSA Atrophy Index was then used to track disease progression in MSA patients over one year in bioMUSE and the Phase 2 study. Results from the Phase 2 study showed that ATH434 demonstrated trends in reducing brain atrophy compared to placebo.



Want to share your own expertise in a guest column? [Discover how.](#)

This added layer of technological support further enhanced the likelihood of enrolling true MSA patients in our Phase 2 trial at a time when slowing disease progression might still be possible and underscores the importance of utilizing advanced neuroimaging methods and analytical tools in evaluating MSA.

Toward A More Precise And Productive Model

In rare diseases like MSA, every patient enrolled in a clinical trial carries immense value. Optimizing patient selection is essential, not only for ethical reasons but to ensure that signals of efficacy can emerge within the constraints of small trial populations.

Alterity's experience indicates strategies that incorporate disease-specific biomarkers can improve the detection of treatment-related signals. These lessons extend beyond MSA and may apply to other neurodegenerative conditions where clinical symptoms overlap with other diseases and diagnosis is uncertain.

Moreover, the trial design aligns with FDA efforts to modernize rare disease drug development.

Regulators have increasingly encouraged the use of natural history data, predictive biomarkers, and flexible statistical approaches to advance programs where traditional randomized trials may not be feasible. ATH434's development strategy may serve as a case study in how thoughtful design can help bridge the gap between biological plausibility and clinical relevance.

What Comes Next

Looking ahead to 2026, Alterity is preparing for an end-of-Phase 2 meeting with the FDA, which we expect to occur midyear. We aim to progress toward initiation of a pivotal Phase 3 trial following these regulatory discussions. The results from our Phase 2 study provide not just scientific validation of

ATH434's mechanism but also a blueprint for how to conduct future MSA studies with greater precision and purpose.

As drug development becomes more personalized and data-driven, trials in complex diseases will increasingly rely on integrated strategies that combine clinical observation, biomarker validation, and digital technologies. By investing in this approach from the outset, Alterity hopes to offer both a new therapeutic option for MSA and a more effective pathway for rare disease innovation.

For companies developing therapies in rare and neurologically complex conditions, the takeaway is clear: Identifying the right patient population, at the right time, with the right tools, can make all the difference.

About the Author:



David Stamler, MD, is CEO and managing director of Alterity Therapeutics. With more than two decades of drug development experience, Dr. Stamler has held leadership positions at major pharmaceutical and biotechnology companies, including Teva Pharmaceutical Industries, Auspex Pharmaceuticals, Fujisawa (now Astellas), and Abbott Laboratories (now AbbVie). His expertise spans early-stage research through late-stage clinical trials, with three FDA drug approvals in neurology.