

Au cœur de l'essai de phase 3 MASCOT : Lundbeck s'efforce de développer le premier traitement modificateur de la maladie pour l'AMS

Johan Luthman, vice-président exécutif et directeur de la R&D chez Lundbeck, a présenté le mécanisme d'action de l'amlenetug, et les efforts continus de l'entreprise dans le traitement de l'atrophie multi-systématisée dans le cadre de l'essai de phase 3 MASCOT.

L'atrophie multi-systématisée (AMS) demeure l'une des maladies neurodégénératives les plus complexes, caractérisée par une progression rapide et une absence totale de traitements modificateurs de la maladie. Cette maladie, due à l'accumulation toxique d'alpha-synucléine mal repliée dans les cellules oligodendrogliales, continue d'échapper au succès thérapeutique, alors que la maladie de Parkinson et les synucléinopathies apparentées ont enregistré des progrès modestes. **L'Amlenetug, un anticorps monoclonal expérimental développé par Lundbeck, vise à combler cette lacune critique en ciblant l'agrégation et la propagation de l' α -synucléine à sa source.**

Lors du Congrès international 2025 sur la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement (MDS), qui s'est tenu du 5 au 10 octobre à Hawaï, Lundbeck a présenté les détails de son essai de phase 3 MASCOT (NCT0670622) en cours, évaluant l'Amlenetug chez des patients atteints d'AMS. Cet essai, contrôlé par placebo et en groupes parallèles, intègre une modélisation bayésienne de la progression et constitue l'un des essais les plus vastes et les plus avancés actuellement en développement sur l'AMS.

Après la réunion, NeurologyLive® a rencontré Johan Luthman, PhD, vice-président exécutif et directeur de la R&D chez Lundbeck, pour discuter des aspects scientifiques de l'Amlenetug comme approche de traitement modificateur de la maladie dans l'AMS. Il a également détaillé la conception et la portée de l'essai MASCOT, ainsi que les enseignements tirés de l'essai de phase 2 AMULET, qui ont guidé son développement. Il a également évoqué l'importance de la participation des patients à la conception de l'essai, les obstacles logistiques à la mise en place de recherches sur une maladie aussi rare et à évolution rapide, et la manière dont Lundbeck souhaite rendre les études plus accessibles aux patients atteints d'AMS.



NeurologyLive : Pouvez-vous nous expliquer le mécanisme de l'amlenetug et la justification de son utilisation dans le traitement de l'AMS ?

Johan Luthman, PhD : Tout commence par l'agrégation des protéines, plus précisément l'agrégation de l' α -synucléine, une petite protéine problématique qui commence à s'agglutiner et à perturber le fonctionnement normal du cerveau. L'AMS est l'une des protéinopathies classiques, dont le concept est

similaire à celui de l'amylose de la maladie d'Alzheimer, mais dans ce cas, c'est l' α -synucléine qui se replie mal et s'accumule.

Dans l'AMS, ces agrégats apparaissent principalement dans les oligodendroglies, mais ils se propagent également aux neurones. On observe les mêmes agrégats d' α -synucléine dans la maladie de Parkinson, que je qualifie parfois de « *sœur moins agressive* » de l'AMS, car cette maladie a tendance à progresser beaucoup plus rapidement. La maladie de Parkinson présente souvent une pathologie mixte (dégénérescences tau, plaques amyloïdes, etc.), mais l'AMS semble être presque exclusivement un processus induit par l' α -synucléine.

Amlenetug est conçu pour stopper la propagation de ces agrégats d' α -synucléine dans le cerveau. L'hypothèse de base, similaire à celle d'autres protéinopathies, est qu'une fois que les protéines mal repliées forment des « graines », elles se propagent de cellule en cellule. Bien que l'AMS n'ait pas de déclencheur génétique connu, quelque chose déclenche cette cascade d'agrégation. Amlenetug agit en se liant à ces graines grâce à un anticorps possédant une région Fc active, permettant ainsi au système immunitaire de les éliminer. Il s'agit essentiellement d'éliminer l'accumulation toxique d' α -synucléine, ce qui renforce le système immunitaire cérébral et prévient la propagation et les lésions neuronales.

Pourriez-vous nous présenter un aperçu de l'essai de phase 3 MASCOT en cours et de certains de ses principaux éléments de conception ?

L'essai de phase 3 MASCOT est notre étude pivot d'enregistrement. Son objectif est de soutenir une éventuelle approbation si les résultats sont positifs. Il s'appuie sur notre précédente étude de phase 2 AMULET, plus restreinte, qui nous a permis d'affiner sa conception.

Il s'agit de l'une des plus vastes études sur l'AMS jamais menées, avec environ 360 patients suivis pendant 72 semaines, plus une extension en ouvert. Les participants sont randomisés dans un groupe à forte dose, à faible dose ou placebo. Cet essai est particulièrement innovant grâce à l'utilisation de la modélisation bayésienne de la progression, une approche statistique qui exploite les données antérieures pour affiner continuellement les prédictions sur la progression de la maladie. Au lieu de collecter toutes les données et de les analyser uniquement à la fin, cette méthode intègre chaque nouveau point de données tout au long de l'étude pour construire un modèle plus dynamique de l'évolution de la maladie. Nous recrutons également les deux principaux sous-types d'AMS : la forme cérébelleuse (AMS-C), qui affecte l'équilibre et la coordination, et la forme parkinsonienne (AMS-P), qui présente des caractéristiques parkinsoniennes. Notre objectif est d'inclure les patients le plus tôt possible dans la maladie, même si cela peut s'avérer difficile car le diagnostic est souvent tardif. L'AMS évolue très rapidement. Le dépistage et l'intervention précoces sont essentiels.

Notre principal critère d'évaluation clinique est l'échelle unifiée d'atrophie multi-systématisée (UMSARS), qui mesure la gravité et la progression de la maladie dans plusieurs domaines, notamment la motricité, la parole, les symptômes autonomes et l'autonomie fonctionnelle. Les étapes clés de la maladie mesurées par l'UMSARS – perte de mobilité, de parole et, à terme, de la fonction respiratoire – sont toutes très pertinentes pour les patients et leurs soignants.

Quelles connaissances avons-nous acquises grâce à l'essai de phase 2 AMULET ?

Lorsque nous avons débuté avec AMULET, il n'existait quasiment aucun précédent en matière d'essai sur l'AMS. Les données d'histoire naturelle étant extrêmement limitées, nous avons dû effectuer un travail préparatoire important pour comprendre l'évolution de la maladie. AMULET était une petite étude de preuve de concept portant sur un peu plus de 60 patients randomisés recevant deux doses d'amlenetug ou un placebo.

L'objectif principal était d'explorer la faisabilité et de déterminer si l'anticorps agissait efficacement sur sa cible. Nous avons utilisé la même approche de modélisation bayésienne que celle que nous utilisons actuellement dans MASCOT, car elle nous a permis d'analyser plus efficacement l'ensemble des données. **Notre objectif statistique était très élevé : nous visions une probabilité d'efficacité de 97,5 %. Bien que nous n'ayons pas pleinement atteint ce seuil, nous avons atteint environ 87,5 %, un résultat remarquablement élevé compte tenu de la taille de l'échantillon.**

Ces résultats, ainsi que ceux d'une étude observationnelle d'histoire naturelle distincte que nous avons menée, appelée TALISMAN, nous ont confortés dans notre modèle et nos hypothèses sur la maladie. Les données de TALISMAN ont validé nos observations dans AMULET et nous ont permis d'affiner nos projections pour MASCOT. Ces efforts conjugués ont permis de créer l'un des ensembles de données les plus complets disponibles à ce jour sur l'AMS, un élément essentiel pour une affection aussi peu étudiée.

En dehors du développement de médicaments, quels sont les besoins non satisfaits les plus fréquemment évoqués par les patients atteints d'AMS ?

C'est une excellente question, que nous prenons très au sérieux chez Lundbeck. Presque toutes les entreprises affirment être « axées sur le patient », mais nous avons intégré cette approche de manière structurée à notre processus. Nous disposons d'un groupe formel d'engagement des patients depuis près de sept ans et nous consultons activement les patients et leurs aidants lors de la conception des essais.

Pour l'AMS en particulier, les principaux défis que nous avons repérés sont l'accès et la logistique. De nombreux patients nous demandent s'ils sont « trop avancés » pour participer ou s'ils peuvent participer à une étude à distance. Malheureusement, la perte de mobilité limite souvent leur capacité à se rendre sur les sites d'essais, souvent éloignés de leur domicile. Des aspects simples comme le transport et le soutien aux aidants deviennent des obstacles majeurs.

C'est pourquoi nous nous concentrons sur les patients en phase précoce, mais investissons également dans des solutions pour faciliter leur participation : prise en charge des déplacements, simplification des calendriers de visites et mise en place de mécanismes de retour d'information pour les patients, comme les « entretiens de sortie ». Ces efforts nous aident à comprendre ce qui compte vraiment pour les patients, de la gestion des symptômes au maintien de leur dignité et de leur autonomie. En fin de compte, chaque information nous aide à concevoir de meilleurs essais et de meilleures thérapies, en phase avec le vécu de ceux qui sont confrontés à cette maladie dévastatrice.

Inside the Phase 3 MASCOT Trial: Lundbeck's Push for the First Disease-Modifying MSA Therapy

Author(s) [Marco Meglio](#)

Listen

0:00 / 7:43

Johan Luthman, executive vice president and head of R&D at Lundbeck, discussed the rationale behind amlenetug, its mechanism of action, and the company's ongoing efforts in multiple system atrophy through the phase 3 MASCOT trial.

Johan Luthman, PhD



Multiple system atrophy (MSA) remains one of the most challenging neurodegenerative disorders, marked by rapid progression and a complete absence of disease-modifying treatments. The condition, driven by toxic accumulations of misfolded α -synuclein in oligodendroglial cells, continues to elude therapeutic success where Parkinson disease and related synucleinopathies have made modest strides. Amlenetug, an investigational monoclonal antibody from Lundbeck, is being developed to address this critical gap by targeting α -synuclein aggregation and propagation at its source.

At the 2025 [International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders \(MDS\) Congress](#), held October 5-10, in Hawaii, Lundbeck shared details behind its ongoing phase 3 MASCOT trial (NCT0670622) testing amlenetug in patients with MSA. The study, a parallel-group, placebo-controlled trial that incorporates a Bayesian progression modeling framework, represents one of the largest and furthest trials for MSA currently in development.

Following the meeting, *NeurologyLive*® sat down with Johan Luthman, PhD, executive vice president and head of R&D at Lundbeck, to discuss the science behind amlenetug as a disease-modifying approach in MSA. In addition, he detailed the design and scope of the MASCOT trial, as well as the learnings derived from the phase 2 AMULET trial, that guided its development. Furthermore, he discussed the importance of patient input in trial design, the logistical hurdles in connecting research for such a rare and fast-progressing disorder, and how Lundbeck aims to make studies more accessible for patients living with MSA.

NeurologyLive: Can you provide some background on the mechanism of amlenetug and the rationale for its use in treating MSA?

Johan Luthman, PhD: The story really begins with protein aggregation—specifically the aggregation of α -synuclein, a small but problematic protein that begins to clump and disrupt normal brain function. MSA is one of the classic proteinopathies, similar in concept to amyloidosis in Alzheimer disease, but in this case, it's α -synuclein that misfolds and accumulates.

In MSA, these aggregates appear mainly in oligodendroglia, though they also spread to neurons. The same α -synuclein aggregates are seen in Parkinson disease, which I sometimes call the “less aggressive brother” of MSA, since MSA tends to progress much faster. Parkinson disease often presents with mixed pathology—tau tangles, amyloid plaques, and other features—but MSA appears to be almost exclusively an α -synuclein-driven process.

Amlenetug is designed to stop the spread of these α -synuclein aggregates throughout the brain. The working theory, similar to other proteinopathies, is that once misfolded proteins form “seeds,” they propagate from cell to cell. Although MSA has no known genetic trigger, something initiates this

aggregation cascade. Amlenetug works by binding to these seeds with an antibody that has an active Fc region, allowing the immune system to help clear them. Essentially, it's like vacuuming out the toxic α -synuclein buildup—supporting the brain's immune system to prevent further spread and neuronal damage.

Could you provide an overview of the ongoing phase 3 MASCOT trial and some of the key design elements?

The phase 3 MASCOT trial is our pivotal registration study—its goal is to support potential approval if results are positive. It's built on the foundation of our earlier, smaller phase 2 AMULET study, which helped us refine the design.

This is one of the largest MSA studies ever conducted, with about 360 patients being followed for 72 weeks, plus an open-label extension. Participants are randomized to a high dose, low dose, or placebo group. What makes this trial particularly innovative is our use of Bayesian progression modeling—a statistical approach that leverages prior data to continuously refine predictions about disease progression. Instead of collecting all the data and analyzing it only at the end, this method incorporates each new data point throughout the study to build a more dynamic model of disease evolution.

We're also enrolling both main subtypes of MSA: the cerebellar form (MSA-C), which affects balance and coordination, and the parkinsonian form (MSA-P), which presents with parkinsonian features. We aim to include patients as early in the disease as possible, though this can be challenging since diagnosis often occurs late. MSA progresses very rapidly—within seven to nine years, about half of patients have passed away—so early detection and intervention are key.

Our primary clinical outcome is the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS), which measures disease severity and progression across multiple domains, including motor ability, speech, autonomic symptoms, and functional independence. The disease milestones captured by UMSARS—loss of mobility, speech, and eventually respiratory function—are all deeply relevant to patients and caregivers.

What insights were gained through the phase 2 AMULET trial?

When we began with AMULET, there was almost no precedent for running a trial in MSA. Natural history data were extremely limited, so we had to do a lot of groundwork to understand the disease trajectory. AMULET was a small, proof-of-concept study with just over 60 patients randomized to two doses of amlenetug or placebo.

The main goal was to explore feasibility and determine if the antibody was engaging its target effectively. We used the same Bayesian modeling approach that we now use in MASCOT because it allowed us to analyze the totality of the data more efficiently. Our statistical bar was set quite high—we targeted a 97.5% likelihood of efficacy. While we didn't fully reach that threshold, we achieved about 87.5%, which was still remarkably strong given the sample size.

Those results, along with findings from a separate observational natural history study we conducted—called TALISMAN—gave us confidence in both our model and disease assumptions. The TALISMAN data validated what we observed in AMULET and allowed us to refine our projections for MASCOT. Together, these efforts created one of the most comprehensive data sets available in MSA to date, which is critical in such an understudied condition.

Outside of drug development, what unmet needs do you hear most from patients living with MSA?

Luthman: That's a great question—and one we take very seriously at Lundbeck. Nearly every company says it's "patient-centric," but we've built this into our process in a structured way. We've had a formal patient engagement group for nearly seven years, and we actively consult with patients and caregivers when designing trials.

For MSA specifically, the biggest challenge we hear about is access and logistics. Many patients ask if they're "too advanced" to participate, or whether they can join a study remotely. Unfortunately, mobility loss often limits their ability to travel to trial sites, which can be far from home. Simple things like transportation and caregiver support become major barriers.

That's why we focus on early-stage patients but also invest in ways to make participation easier—covering travel support, simplifying visit schedules, and adding patient feedback mechanisms like "exit interviews." These efforts help us understand what truly matters to patients, from symptom management to maintaining dignity and independence. Ultimately, every insight helps us design better trials—and better therapies—that align with the lived experience of those facing this devastating disease.