

**Scuola Superiore di Neurologia SIN
CORSO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA**

Sviluppo dei farmaci e fasi della sperimentazione clinica

Filippo Drago

*Accademia Nazionale di Medicina
Genova, 16 - 17 settembre 2014*

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

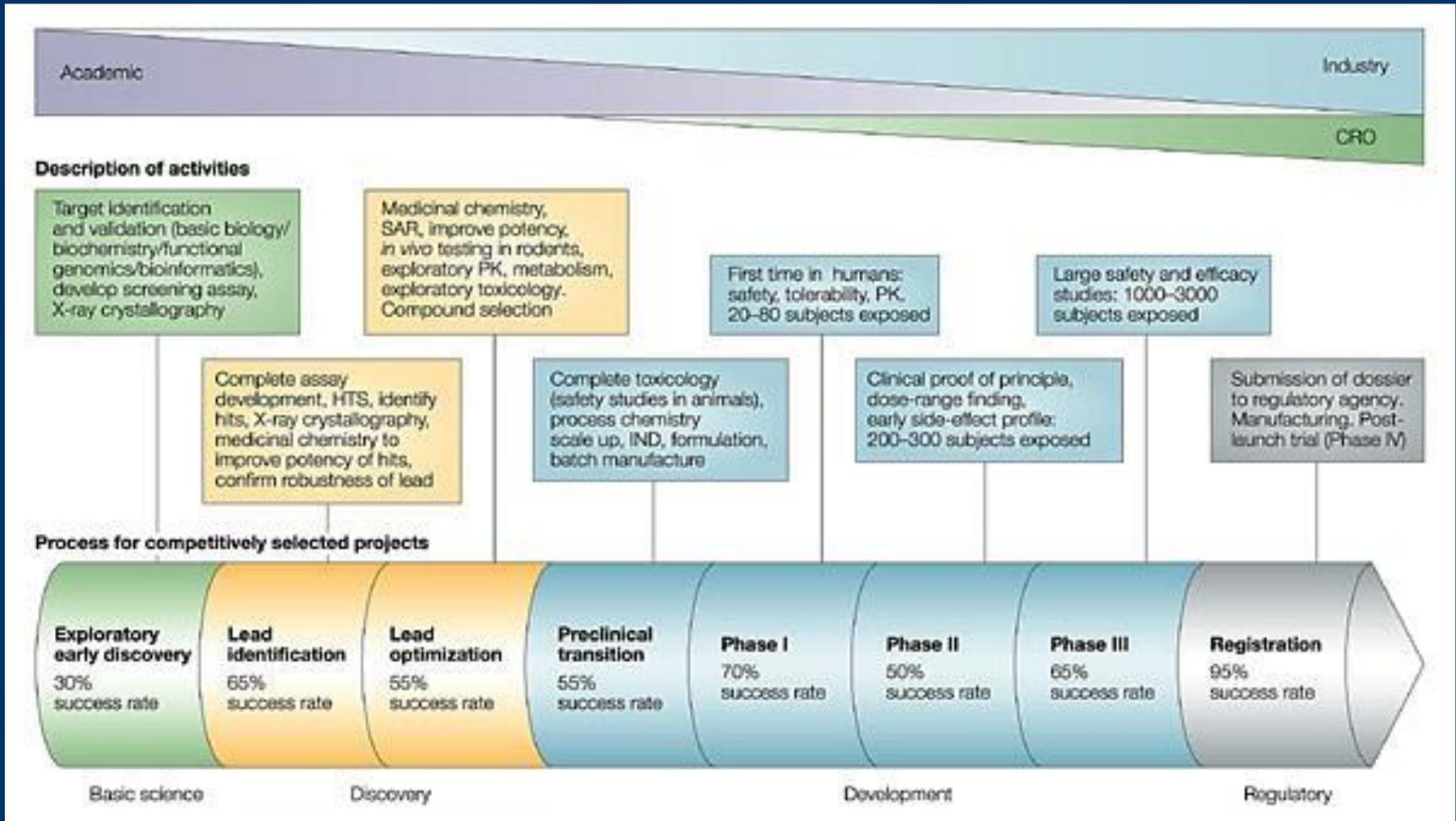
Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Interessi diretti:					
Impiego in una società				X	
Consulenza per una società				X	
Consulente strategico per una società	X				
Interessi finanziari	X				
Titolarietà di un brevetto	X				
Interessi indiretti:					
Sperimentatore principale	X				
Sperimentatore	X				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari				X	

* Per questo intervento non ricevo alcun compenso, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.



Drug discovery and development



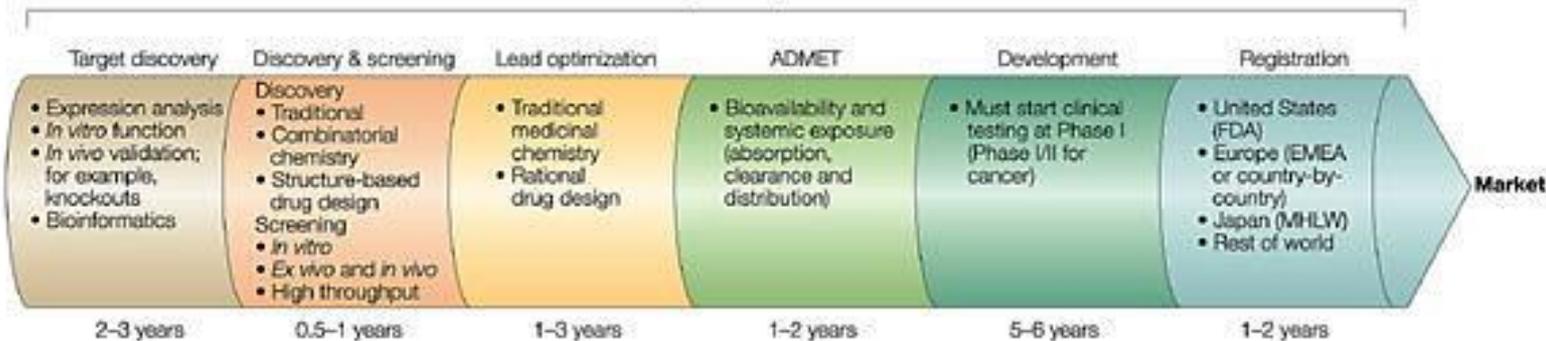
Solomon Nwaka & Robert G. Ridley Nature Reviews Drug Discovery 2003

Drug discovery and development

a

De novo drug discovery and development

- 10–17 year process
- <10% overall probability of success



Ted T. Ashburn & Karl B. Thor *Nature Reviews Drug Discovery* 2004

Right target

- Strong link between target and disease
- Differentiated efficacy
- Available and predictive biomarkers

Right tissue

- Adequate bioavailability and tissue exposure
- Definition of PD biomarkers
- Clear understanding of preclinical and clinical PK/PD
- Understanding of drug–drug interactions

Right safety

- Differentiated and clear safety margins
- Understanding of secondary pharmacology risk
- Understanding of reactive metabolites, genotoxicity, drug–drug interactions
- Understanding of target liability

Right patients

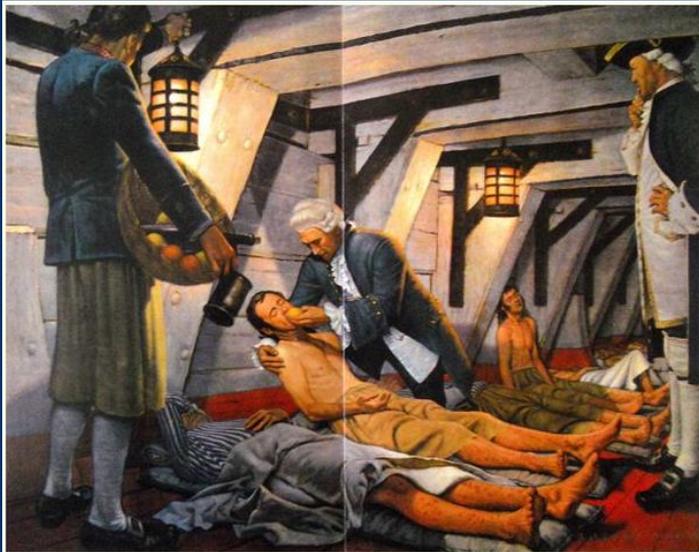
- Identification of the most responsive patient population
- Definition of risk–benefit for given population

Right commercial potential

- Differentiated value proposition versus future standard of care
- Focus on market access, payer and provider
- Personalized health-care strategy, including diagnostic and biomarkers

Primo studio randomizzato della storia della medicina

Dal diario di bordo del Dottor Lind, (1753)



“... presi dodici pazienti sofferenti di scorbuto a bordo del Salisbury, in navigazione. I casi erano il più somiglianti possibile ... stavano sdraiati assieme nello stesso posto ... e avevano una stessa dieta uguale per tutti.

A due di questi uomini venne dato un quarto di sidro al giorno. Altri due presero venticinque gocce di vetriolo-elisir ... altri due ebbero due cucchiaini di aceto ... due fecero un ciclo di acqua di mare ... altri due ebbero ciascuno due arance e un limone al giorno ... altri due presero un'intera noce moscata.

Gli effetti migliori più rapidi ed evidenti si ebbero con l'uso delle arance e dei limoni. Dopo sei giorni uno dei due marinai era in grado di riprendere normalmente il lavoro ... l'altro ... fu fatto infermiere per il resto dei malati.”

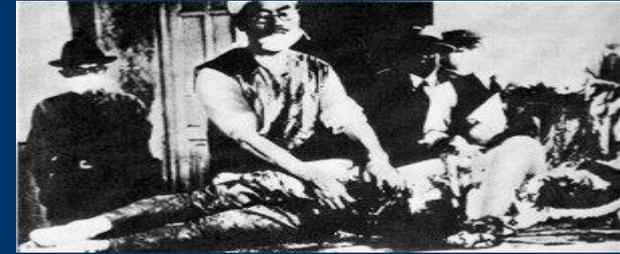
SPERIMENTAZIONE CLINICA

Si definisce sperimentazione clinica “qualsiasi studio sull’uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l’assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l’eliminazione, con l’obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l’efficacia”

(articolo 2 del Decreto Legislativo 24 giugno 2003 n. 211)



Riferimenti legislativi per l'esecuzione di una sperimentazione clinica



1947 Codice di Norimberga “il consenso volontario del soggetto è assolutamente necessario”.

1964 Dichiarazione di Helsinki regola i diritti degli esseri umani coinvolti nella sperimentazione dei farmaci.

L'ultima versione della Dichiarazione di Helsinki è stata progettata con sezioni specifiche dedicate al consenso informato, all'uso del placebo e alla conduzione di ricerche sui gruppi vulnerabili, indirizzi specifici per la registrazione della ricerca e per la pubblicazione e la divulgazione dei risultati.

1997 Convenzione di Oviedo: costituisce uno dei capisaldi dei fondamenti giuridici sia nel campo delle sperimentazioni cliniche che della comune pratica clinica; riguarda la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e regola l'attività dei Comitati Etici (CE)

Novità introdotte dalla Dichiarazione di Helsinki

Per la prima volta, la dichiarazione prevede, tra i “Principi Generali”, che

- “i partecipanti che subiscono danni nel corso della ricerca vengano ricompensati e che si fornisca loro un trattamento adeguato”
- richiede inoltre ai ricercatori di condividere i risultati complessivi dello studio con i partecipanti.
- apporta delle modifiche anche per tutelare gli interessi dei soggetti reclutati per la ricerca nei paesi poveri di risorse, che sono sempre più utilizzati come siti per la conduzione dei trial clinici.

Alla Dichiarazione di Helsinki si riferiscono esplicitamente le “Linee-guida di buona pratica clinica”.
L’International Conference on Harmonization (ICH) ha sviluppato le norme tecniche e procedurali di riferimento per effettuare le sperimentazioni cliniche con i medicinali.

Le *Good Clinical Practice (GCP)* e seguenti modificazioni e integrazioni rappresentano l’insieme di norme etiche e di requisiti di qualità utili a progettare, condurre, registrare e realizzare gli studi clinici.

Comitato Etico

“Il Comitato Etico (CE) è un organismo indipendente, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela”

Il CE può essere istituito:

- nelle strutture sanitarie pubbliche (ASL, Ospedali, Policlinici)
- negli IRCCS (limitatamente alle sperimentazioni nell'area di ricerca di cui hanno ottenuto il riconoscimento dall'Autorità Competente)

Decreto 12 Maggio 2006

- fissa i requisiti minimi per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali
 - garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici, scientifici e metodologici degli studi proposti
-
-

Istituzione e funzionamento CE (DM 12 maggio 2006)

La composizione dei CE deve garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici, scientifici e metodologici degli studi proposti. I componenti devono avere adeguata conoscenza e/o esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali e nelle altre materie di competenza.

Almeno la metà dei componenti totali deve essere non dipendente dall'istituzione che si avvale del CE.

Indipendenza (mancanza subordinazione gerarchica, personale non dipendente dalla struttura, assenza conflitti d'interesse)

Organizzazione (procedure operativa scritte secondo GCP, segreteria tecnico scientifica, presidente e vicepresidente, pubblici modalità di valutazione e di adozione dei pareri)

Funzionamento (conformità DL 211/2003 e GCP, no gruppo di controllo su placebo, valutazione rischio beneficio, diffusione e pubblicazione dei risultati e no vincoli con lo sponsor)

Parere Unico (entro 30 giorni)

Legge n. 189 del 2012 (Decreto Balduzzi)

Cambia sostanzialmente l'assetto organizzativo dei comitati etici

- Le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali trasferite dall'Istituto Superiore della Sanità all'AIFA
 - Ciascuna delle regioni e delle province autonome riorganizza i comitati etici:
 - a ciascun comitato etico è attribuita una competenza territoriale di una o più province
 - Competenze su sperimentazioni cliniche dei medicinali, dei dispositivi medici, impiego di procedure chirurgiche e cliniche o relative allo studio di prodotti alimentari sull'uomo
 - Indipendenza di ciascun comitato e l'assenza di rapporti gerarchici tra diversi comitati.
-
-

Nuova normativa sulla sperimentazione clinica

La Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio ha introdotto importanti miglioramenti in materia di sicurezza, di validità etica e di affidabilità dei dati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche.

Tuttavia il numero di domande di autorizzazione alle sperimentazioni cliniche è diminuito del 25% tra il 2007 ed il 2011 , i costi di conduzione delle sperimentazioni cliniche sono aumentati; e il tempo medio di attesa per avviare una sperimentazione clinica è aumentato del 90%, attestandosi a 152 giorni.

L'ambito di applicazione del **Regolamento 536/2014** è essenzialmente identico a quello della Direttiva 2001/20/CE, limitato alla ricerca sui medicinali ed escludendo gli studi clinici che non comportino un "intervento".

Il nuovo regolamento introduce una nuova procedura di autorizzazione per le sperimentazioni cliniche basata su un **fascicolo di autorizzazione armonizzato che codifica gli orientamenti contenuti in Eudralex** volume 11; un **"portale unico"** per presentare una domanda di autorizzazione alla conduzione di una sperimentazione clinica, collegato ad una banca dati UE; una **procedura di valutazione flessibile e rapida** controllata in larga misura dagli Stati membri che designeranno uno **"Stato membro relatore"**; termini precisi basati sul principio dell'approvazione tacita per garantirne il rispetto.

Aspetti giuridici del Regolamento 536/2014

- Tutela dei soggetti e consenso informato

La direttiva 2001/20/CE non trattava il caso specifico in cui, **a causa dell'urgenza della situazione**, sia impossibile ottenere il consenso informato del soggetto o del rappresentante legale. Sono state aggiunte disposizioni specifiche in merito.

In determinate circostanze, però, dato lo stato di incoscienza del paziente e data l'assenza di un rappresentante legale immediatamente disponibile, è impossibile ottenere il consenso informato prima dell'intervento. Il nuovo regolamento stabilisce norme chiare che, nel rispetto di condizioni molto rigorose, consentano l'arruolamento di questi pazienti in una sperimentazione clinica. quest'ultima deve avere inoltre un rapporto diretto con la condizione clinica che impedisce al paziente di dare il proprio consenso informato (..)”.

- Comunicazioni in materia di sicurezza

Le norme sono state razionalizzate, semplificate e aggiornate: **lo sperimentatore non deve comunicare allo sponsor eventi avversi se ciò è previsto nel protocollo; comunicazione diretta dei sospetti di gravi effetti collaterali negativi inattesi da parte dello sponsor alla banca dati europea Eudravigilance; presentazione semplificata della relazione annuale sulla sicurezza da parte dello sponsor; inoltre, la relazione annuale non è presentata per medicinali in fase di sperimentazione autorizzati che sono utilizzati nei limiti della loro indicazione autorizzata.**

Se eventi inattesi richiedono una modifica urgente della sperimentazione clinica, lo sponsor e lo sperimentatore devono poter prendere misure urgenti di sicurezza senza attendere l'autorizzazione preventiva.

Aspetti giuridici del regolamento

- Sponsor, cosponsorizzazione, persona di contatto nell'UE

Il regolamento introduce il concetto di “**cosponsorizzazione**”. I cosponsor possono “ripartirsi” la responsabilità per le sperimentazioni cliniche. Restano tutti responsabili di indicare uno sponsor in grado di adottare le misure richieste da uno Stato membro.

- Risarcimento dei danni

Il regolamento prende atto del fatto che non sempre le sperimentazioni cliniche presentano un rischio aggiuntivo per i soggetti rispetto al trattamento nella normale pratica clinica. Di conseguenza, **in assenza di rischi aggiuntivi, o se tali rischi sono trascurabili, non è necessario fornire un risarcimento danni specifico per la sperimentazione clinica**. Nei casi in cui la sperimentazione clinica presenta effettivamente un rischio aggiuntivo, il regolamento impone allo sponsor di garantire il risarcimento, mediante copertura assicurativa o attraverso un meccanismo di indennizzo.

- Forma giuridica del regolamento

Solo la forma giuridica del regolamento garantisce che gli Stati membri basino la loro valutazione di una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica su un testo identico, piuttosto che su misure di recepimento nazionali divergenti.

- Competenze, doppia base giuridica e sussidiarietà

Fissati parametri elevati di qualità e sicurezza dei medicinali

Aspetti giuridici del regolamento

- Sponsor, cosponsorizzazione, persona di contatto nell'UE

Il regolamento **introduce il concetto di “cosponsorizzazione”**. I cosponsor possono “ripartirsi” la responsabilità per le sperimentazioni cliniche. Restano tutti responsabili di indicare uno sponsor in grado di adottare le misure richieste da uno Stato membro.

- Risarcimento dei danni

Il regolamento prende atto del fatto che non sempre le sperimentazioni cliniche presentino un rischio aggiuntivo per i soggetti rispetto al trattamento nella normale pratica clinica. Di conseguenza, **in assenza di rischi aggiuntivi, o se tali rischi sono trascurabili, non è necessario fornire un risarcimento danni specifico per la sperimentazione clinica**. Nei casi in cui la sperimentazione clinica presenta effettivamente un rischio aggiuntivo, il regolamento impone allo sponsor di garantire il risarcimento, mediante copertura assicurativa o attraverso un meccanismo di indennizzo.

- Forma giuridica del regolamento

Solo la forma giuridica del regolamento garantisce che gli Stati membri basino la loro valutazione di una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica su un testo identico, piuttosto che su misure di recepimento nazionali divergenti.

- Competenze, doppia base giuridica e sussidiarietà

Il regolamento mira a fissare parametri elevati di qualità e sicurezza dei medicinali



Novità introdotte

- Introduzione del concetto di sperimentazione clinica “a basso livello d’intervento”
- Portale unico per la domanda di autorizzazione Interazione di tutte le Autorità Competenti Europee coinvolte
- Diminuzione nei tempi di autorizzazione
- Interazione di tutte le Autorità Competenti Europee coinvolte
- Diminuzione nei tempi di autorizzazione
- Obbligo per gli Stati Membri di istituire un meccanismo di indennizzo nazionale che operi senza scopo di lucro



TIPOLOGIA DEGLI STUDI CLINICI



Biodisponibilità/Bioequivalenza

Expanded-access protocols

Studi Osservazionali

Studi pre-marketing

FASE I Primi studi sull'uomo relativi a farmaci di nuova istituzione

FASE II Studi preliminari (studi-pilota) sulla attività e sicurezza a breve termine

FASE III Studi allargati, comparativi, sulla efficacia e sicurezza a lungo termine



Studi clinici di fase I

Prima esposizione in un numero ridotto (25-100) di volontari sani, talvolta malati (ad es. AIDS, cancro).

Informazioni preliminari sul profilo di tollerabilità, farmacocinetica e metabolismo, farmacodinamica.

Obiettivi:

➤ Profilo farmacocinetico nell'uomo:

Assorbimento

Distribuzione e legame farmaco-proteico

Eliminazione (metabolica ed escretiva)

$T_{1/2}$, AUC e Biodisponibilità

Scelta della dose iniziale

Dosi successive

-aumento dei dosaggi

-intervallo fra le dosi

-definizione della dose massima tollerata

-intervallo tra le dosi

➤ Livello di tollerabilità

Gli studi di FASE I sono essenziali per:

- affrontare il delicatissimo passaggio dalla sperimentazione preclinica a quella clinica
 - fornire una valutazione preliminare sulla sicurezza del farmaco nell'uomo
 - stabilire le dosi e gli schemi posologici da adottare negli studi successivi
-
-

Studi clinici di fase II

Studi pilota - a breve termine: 1-2 anni

Numero limitato di pazienti con quadro clinico corrispondente alle indicazioni terapeutiche ipotizzate.

Studi controllati o non controllati;

Confronto con il placebo.

Obiettivi:

➤ Attività e sicurezza a breve termine.

➤ Fase IIa (50-100 pazienti):

prime valutazioni controllate su attività e dosaggio in pazienti selezionati.

➤ Fase IIb (100-250 pazienti): Attività vs. placebo e/o vs. farmaco standard

(disegno randomizzato in singolo cieco)

informazioni su:

effetti indesiderati dose-correlati

dosaggio finale;

metabolismo ed eliminazione.

Studi clinici di fase II

La FASE II porta ad un'ulteriore selezione delle molecole studiate, con esclusione di quelle che hanno dimostrato:

- insufficiente attività terapeutica
- scarsa tollerabilità



Studi clinici di fase III

Studi terapeutici a lungo termine: da 1 a 5 anni

Pazienti con quadro clinico corrispondente alle indicazioni terapeutiche ipotizzate.

Potenza dello studio adeguata (>1000-2000 pazienti).

Studi: multicentrici;

controllati, randomizzati, doppio cieco;

confronto con la migliore terapia disponibile.

Obiettivi:

➤ Efficacia e sicurezza a breve e lungo termine vs farmaco standard o placebo.

➤ Definizione del profilo terapeutico finale (indicazioni, posologia, via di somministrazione, effetti collaterali, controindicazioni).

➤ Valutazione di:

vantaggi terapeutici;

interazioni con determinati trattamenti;

efficacia e sicurezza in alcune fasce d'età.

➤ Prima stima del rapporto beneficio / rischio.

Studi clinici di fase IV

Studi di farmacovigilanza

Grande numero di pazienti (diverse migliaia) selezionati con criteri meno restrittivi rispetto alla fase III

Stima definitiva del rapporto beneficio/rischio nelle condizioni di reale utilizzo del farmaco

Obiettivi:

➤ Valutare l'efficacia clinica e la sicurezza:

in uno spettro più ampio di pazienti rispetto agli studi di fase III;

per un più lungo follow up;

in presenza di variabili non considerate negli studi di fase III:

-co-morbidità;

-altri trattamenti;

-fasce d'età.

➤ Valutare la “compliance” nel contesto usuale di trattamento.

➤ Valutare i costi complessivi di un trattamento (farmaco + diagnostica + ospedalizzazione).

BIODISPONIBILITÀ/BIOEQUIVALENZA

Volontari sani (in genere 24, maschi)

- arruolati secondo rigorosi criteri di inclusione
- trattati in regime di ricovero, tale da assicurare assoluta uniformità di condizioni (ambientali, alimentari, ecc.)

OBIETTIVO:

Confronto vs. altra forma farmaceutica del farmaco o vs. uguale formulazione standard (Bioequivalenza)

Il decreto 8 Maggio 2003

“Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”

È lo strumento normativo che in Italia definisce le procedure operative da seguire per consentire l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali attraverso protocolli così definiti di accesso allargato o “*expanded access*”.

L'autorizzazione all'uso compassionevole può essere rilasciata dal CE della struttura alle seguenti condizioni:

- per patologia grave o rara, per singolo paziente in pericolo di vita, quando non esista valida alternativa terapeutica
 - per medicinale già oggetto, nella stessa indicazione, di studi di Fase III, in corso o conclusi, o (in casi particolari) di Fase II già conclusi
 - purché i dati disponibili siano sufficienti per formulare un parere favorevole sull'efficacia e la tollerabilità
-
-

Condizioni da rispettare

1. Da parte del medico:

- richiesta del farmaco all'azienda farmaceutica per singolo paziente
- assunzione di responsabilità
- consenso informato scritto del paziente
- trattamento secondo specifico protocollo sperimentale *Expanded Access Protocol*

2. Da parte del CE che ha approvato la richiesta:

- notifica al Ministero della Salute
-
-

Studi osservazionali (non interventistici)

La Circ. n. 6 del 2 settembre 2002
definisce osservazionale:

“Qualsiasi studio che non preveda alcun intervento sperimentale, con disegno controllato, sull’efficacia di procedure diagnostiche, terapeutiche o riabilitative”

Normativa di riferimento:

Determinazione 20 marzo 2008

“Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci”

Gli Studi Osservazionali

- riguardano la pratica clinica corrente
 - non devono apportare modifiche al normale comportamento clinico (non randomizzazione né gruppi di confronto vs. altri farmaci)
 - non devono sottoporre i pazienti ad alcuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, rispetto alla comune routine, che sia di tipo interventistico
 - non devono comportare oneri a carico del SSN
-
-

*Per poter essere considerati “osservazionali”,
gli studi riguardanti farmaci devono soddisfare le seguenti
condizioni:*

- Il farmaco deve essere prescritto nelle condizioni d'uso autorizzate (AIC)
 - La prescrizione del farmaco deve essere parte della normale pratica clinica
 - La decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto deve essere del tutto indipendente da quella di includere il soggetto nello studio
 - Le procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica clinica corrente
-
-

Non sono considerati osservazionali: Studi di Farmacogenetica e Farmacogenomica

Farmacogenetica:

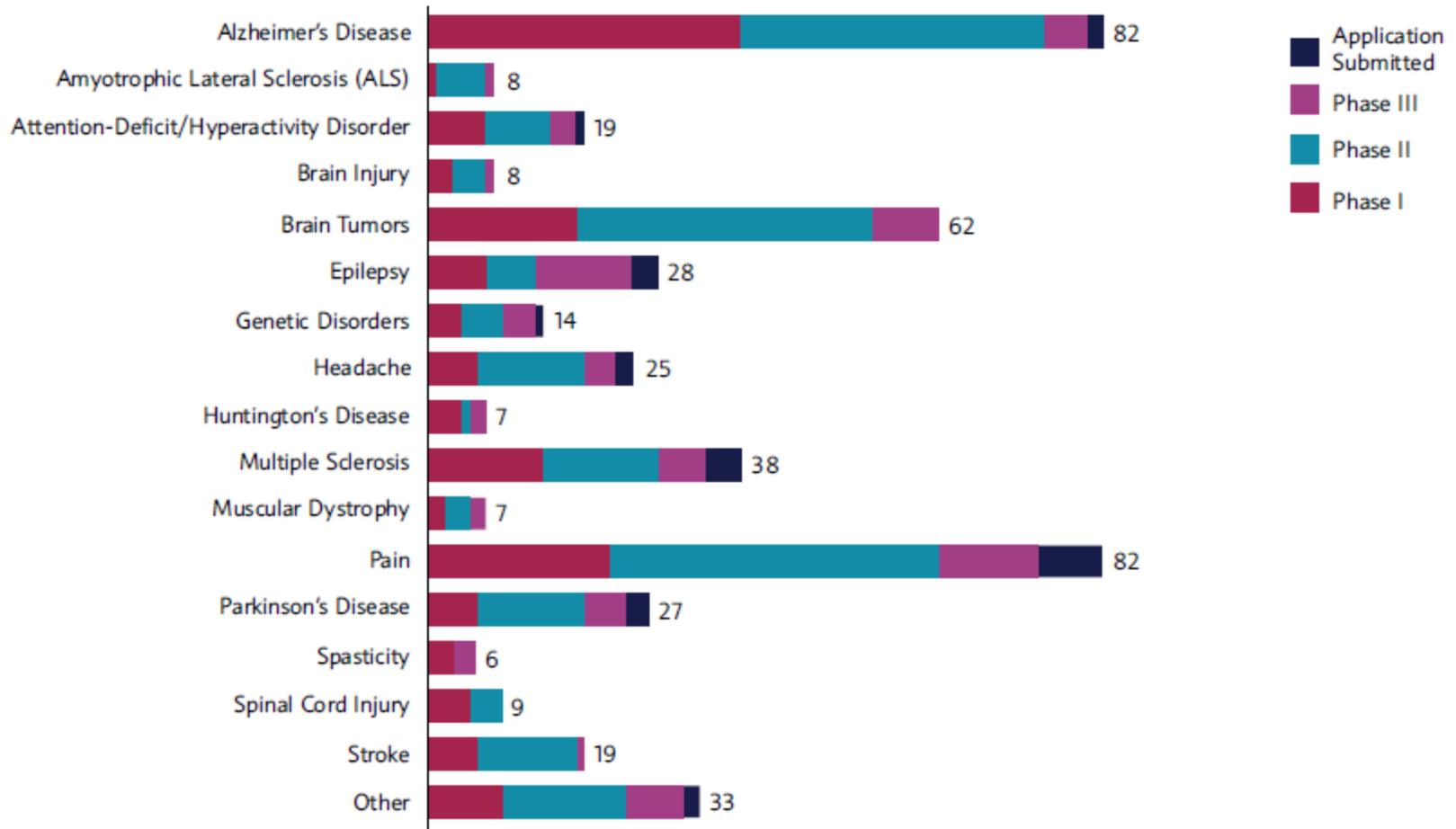
Variazione della risposta ad un farmaco dovuta a fattori genetici ereditari.

Farmacogenomica:

Analisi del genoma e correlazione con la risposta terapeutica al farmaco al fine di individuare nuovi bersagli terapeutici e sviluppare nuovi farmaci.

Medicines in Development For Neurological Disorders By Disease and Phase

Some medicines are listed in more than one category



Alzheimer's Disease

Product Name	Sponsor	Indication	Development Phase
CAD106 (amyloid beta-protein inhibitor)	Novartis Pharmaceuticals <i>East Hanover, NJ</i>	Alzheimer's disease	Phase II www.novartis.com
CERE-110 (AAV-NGF)	Ceregene <i>San Diego, CA</i>	Alzheimer's disease	Phase II www.ceregene.com
crenezumab (anti-amyloid-beta mAb)	Genentech <i>South San Francisco, CA</i>	Alzheimer's disease	Phase II www.gene.com
davunetide intranasal	Allon Therapeutics <i>Vancouver, Canada</i>	Alzheimer's disease (see also Parkinson's, other)	Phase II www.allontherapeutics.com
donepezil/memantine extended release (fixed-dose combination)	Adamas Pharmaceuticals <i>Emeryville, CA</i> Forest Laboratories <i>New York, NY</i>	moderate to severe Alzheimer's disease	Phase II www.adamaspharma.com www.frx.com
DSP-8658 (PPAR alpha/gamma agonist)	Sunovion Pharmaceuticals <i>Marlborough, MA</i>	Alzheimer's disease	Phase I www.sunovion.com
E2212 (amyloid precursor protein secretase modulator)	Eisai <i>Woodcliff Lake, NJ</i>	Alzheimer's disease	Phase I completed www.eisai.com
E2609 (BACE1 protein inhibitor)	Eisai <i>Woodcliff Lake, NJ</i>	Alzheimer's disease	Phase I www.eisai.com
F18-flutemetamol (PET imaging agent)	GE Healthcare <i>Waukesha, WI</i>	Alzheimer's disease (diagnosis)	application submitted www.gehealthcare.com
gantenerumab (RG1450)	Roche <i>Nutley, NJ</i>	early stage Alzheimer's disease	Phase II/III www.roche.com
solanezumab (amyloid-beta protein inhibitor)	Eli Lilly <i>Indianapolis, IN</i>	mild Alzheimer's disease	Phase III www.lilly.com

Amyotrophic Lateral Sclerosis

Product Name	Sponsor	Indication	Development Phase
arimoclomol (Orphan Drug)	ALS Association Washington, DC Orphazyme Copenhagen, Denmark University of Miami Miami, FL	amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (Fast Track)	Phase II/III www.orphazyme.com
GM6 (peptide therapeutic)	Genervon Biopharmaceuticals Pasadena, CA	ALS (Fast Track) (see also Alzheimer's, multiple sclerosis, Parkinson's, spinal cord injury, stroke)	Phase II www.genervon.com
NP001 (macrophage regulator)	Neuraltus Pharmaceuticals Palo Alto, CA	ALS	Phase II www.neuraltus.com
NSI-566 (stem cell therapy) (Orphan Drug)	Neuralstem Rockville, MD	ALS	Phase II www.neuralstem.com
NurOwn™ GDNF-producing adult stem cell therapy (Orphan Drug)	BrainStorm Cell Therapeutics New York, NY	ALS	Phase II www.brainstorm-cell.com
ozanezumab (NOGO-A mAb)	GlaxoSmithKline Rsch. Triangle Park, NC	ALS	Phase II www.gsk.com
stem cell therapy	TCA Cellular Therapy Covington, LA	ALS (see also spinal cord injury)	Phase I www.tcacellulartherapy.com
tirasemtiv (Orphan Drug)	Cytokinetics South San Francisco, CA	ALS (Fast Track)	Phase II www.cytokinetics.com

Brain Injury

Product Name	Sponsor	Indication	Development Phase
BHR-100 (intravenous progesterone infusion) (Orphan Drug)	BHR Pharma <i>Herndon, VA</i>	traumatic brain injury (Fast Track)	Phase III www.bhr-pharma.com
ciclosporin intravenous (Orphan Drug)	Maas Biolab <i>Albuquerque, NM</i> NeuroVive Pharmaceutical <i>Lund, Sweden</i>	traumatic brain injury	Phase I www.maasbiolab.com www.neurovive.com
methamphetamine intravenous	Sinapis Pharma <i>Jacksonville, FL</i>	traumatic brain injury (see also stroke)	Phase I completed www.sinapispharma.com
NNZ-2566 (cytokine inhibitors/neuropeptide receptor modulator)	Neuren Pharmaceuticals <i>Bethesda, MD</i>	traumatic brain injury (Fast Track) (see also other)	Phase II www.neurenpharma.com
NTx-428* cell differentiation, nerve growth factor and stem cell stimulant	Stem Cell Therapeutics <i>Toronto, Canada</i>	traumatic brain injury	Phase II www.stemcellthera.com
Oxycyte* perfluorocarbon oxygen carrier	Oxygen Biotherapeutics <i>Morrisville, NC</i>	traumatic brain injury	Phase II www.oxybiomed.com
RP-1127 (glibenclamide)	Remedy Pharmaceuticals <i>New York, NY</i>	moderate to severe traumatic brain injury (see also stroke)	Phase II www.remedypharmaceuticals.com
SAR127963 (P75 receptor antagonist)	Sanofi US <i>Bridgewater, NJ</i>	traumatic brain injury	Phase I www.sanofi.com

Epilepsy

Product Name	Sponsor	Indication	Development Phase
Banzel* rufinamide (Orphan Drug)	Eisai <i>Woodcliff Lake, NJ</i>	Lennox-Gastaut syndrome (pediatric)	Phase III www.eisai.com
BGG492 (selurampanel)	Novartis Pharmaceuticals <i>East Hanover, NJ</i>	partial seizures (see also headache)	Phase II completed www.novartis.com
brivaracetam	UCB <i>Smyrna, GA</i>	epilepsy	Phase III www.ucb.com
CPP -15 (GABA-aminotransferase inhibitor) (Orphan Drug)	Catalyst Pharmaceutical Partners <i>Coral Gables, FL</i>	complex partial seizures, infantile spasms	Phase I www.catalystpharma.com
diazepam intranasal spray (Orphan Drug)	Acorda Therapeutics <i>Ardsley, NY</i>	acute repetitive seizures	Phase III www.acorda.com
DSP-0565 (sodium/calcium channel blocker)	Sunovion Pharmaceuticals <i>Marlborough, MA</i>	epilepsy	Phase I www.sunovion.com
ezogabine extended release	GlaxoSmithKline <i>Rsch. Triangle Park, NC</i> Valeant Pharmaceuticals North America <i>Bridgewater, NJ</i>	partial onset seizures	Phase III www.gsk.com www.valeant.com
Fycompa* perampanel	Eisai <i>Woodcliff Lake, NJ</i>	generalized seizures partial-onset seizures (pediatric)	Phase III www.eisai.com Phase II www.eisai.com
ganaxolone (Orphan Drug)	Marinus Pharmaceuticals <i>New Haven, CT</i>	infantile spasms (infants), partial-onset seizures (adults)	Phase II www.marinuspharma.com
INS-001 (huperzine A)	Insero Health <i>Miami, FL</i>	epilepsy	Phase I www.insero.com
pregabalin controlled release	Pfizer <i>New York, NY</i>	epilepsy (adjunctive treatment) (see also pain)	Phase III www.pfizer.com
Stedesa* eslicarbazepine acetate	Sunovion Pharmaceuticals <i>Marlborough, MA</i>	partial seizures in adults (adjunctive therapy) partial seizures (monotherapy)	application submitted www.sunovion.com Phase III www.sunovion.com

Huntington's Disease

Product Name	Sponsor	Indication	Development Phase
EX-527 (SIRT1 protein inhibitor)	Siena Biotech <i>Siena, Italy</i>	Huntington's disease	Phase I completed www.sienabiotech.com
GSK356278 (PDE4 inhibitor)	GlaxoSmithKline <i>Rsch. Triangle Park, NC</i>	Huntington's disease	Phase I www.gsk.com
OMS-824 (PDE10 inhibitor)	Omeros <i>Seattle, WA</i>	Huntington's disease	Phase I www.omeros.com
PBT2 (metal protein-attenuating compound)	Prana Biotechnology <i>Parkville, Australia</i>	Huntington's disease	Phase II www.pranabio.com
pridopidine (Orphan Drug)	Teva Pharmaceutical <i>North Wales, PA</i>	Huntington's disease	Phase III www.tevapharm.com
RP103 (mercaptamine bitartrate delayed release)	Raptor Pharmaceuticals <i>Novato, CA</i>	Huntington's disease	Phase II/III www.raptorpharma.com
SD-809 (VMAT inhibitor)	Auspex Pharmaceuticals <i>La Jolla, CA</i>	Huntington's disease (see also other)	Phase I www.auspexpharma.com

Muscular Dystrophy

Product Name	Sponsor	Indication	Development Phase
AAV1-FS344 (gene therapy-delivered myostatin inhibitor) (Orphan Drug)	Milo Biotechnology <i>Cleveland, OH</i>	Duchenne muscular dystrophy	Phase I/II www.milobiotechnology.com
ataluren (Orphan Drug)	PTC Therapeutics <i>South Plainfield, NJ</i>	Duchenne muscular dystrophy (Fast Track)	Phase III www.ptcbio.com
drisapersen (antisense oligonucleotide) (Orphan Drug)	GlaxoSmithKline <i>Rsch. Triangle Park, NC</i> Prosensa <i>Leiden, Netherlands</i>	Duchenne muscular dystrophy	Phase III www.gsk.com
eteplirsen (RNA interference)	Sarepta Therapeutics <i>Cambridge, MA</i>	Duchenne muscular dystrophy (Fast Track)	Phase II www.sareptatherapeutics.com
GNE lipoplex (muscular dystrophy gene therapy)	Gradalis <i>Carrollton, TX</i>	hereditary inclusion body myopathy	Phase I www.gradalisinc.com
HT-100 (halofuginone) (Orphan Drug)	Halo Therapeutics <i>Newton, MA</i>	Duchenne muscular dystrophy	Phase I/II www.halotherapeutics.com
PF-06252616	Pfizer <i>New York, NY</i>	muscular dystrophy	Phase I www.pfizer.com

Parkinson's Disease

Product Name	Sponsor	Indication	Development Phase
GM6 (peptide therapeutic)	Genervon Biopharmaceuticals <i>Pasadena, CA</i>	Parkinson's disease (see also Alzheimer's, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, spinal cord injury, stroke)	Phase II www.genervon.com
GZ404477 (AAV-hAADC gene therapy)	Genzyme <i>Cambridge, MA</i>	Parkinson's disease	Phase I www.genzyme.com
HT-1067 (MOA-B reversible inhibitor)	Dart NeuroScience <i>San Diego, CA</i>	Parkinson's disease	Phase I www.dartneuroscience.com
KW-6002 (istradefylline)	Kyowa Hakko Kirin America <i>Princeton, NJ</i>	Parkinson's disease	application submitted www.kyowa-kirin.com
levodopa/carbidopa extended release	IMPAX Laboratories <i>Hayward, CA</i>	Parkinson's disease	application submitted www.impaxlabs.com
NAV5001 (123I-labelled imaging agent)	Navidea Biopharmaceuticals <i>Dublin, OH</i>	Parkinsonian disorder (diagnosis) (see also Alzheimer's)	Phase III www.navidea.com
Nurelin™ ADS-5102/amantadine ER	Adamas Pharmaceuticals <i>Emeryville, CA</i>	levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease	Phase III www.adamaspharma.com
NuroPro® neurotrophic factor companion diagnostic	Amarantus BioSciences <i>Sunnyvale, CA</i>	Parkinson's disease (diagnosis)	Phase II www.amarantus.com
opicapone (COMT inhibitor)	Bial <i>Lisbon, Portugal</i>	Parkinson's disease	Phase I www.bial.com
OS-320 (levodopa/carbidopa)	Osmotica Pharmaceutical <i>Wilmington, NC</i>	Parkinson's disease	Phase III www.osmoticausa.com
Posiphen® R-phenserine	QR Pharma <i>Berwyn, PA</i>	Parkinson's disease (see also Alzheimer's)	Phase II www.qrpharma.com
PYM-50028	Phytopharm <i>Huntingdon, United Kingdom</i>	early stage Parkinson's disease	Phase II www.phytopharm.com

Stroke

Product Name	Sponsor	Indication	Development Phase
3K3A-APC (recombinant human activated protein C)	ZZ Biotech <i>Houston, TX</i>	stroke	Phase I www.zzbiotech.com
ALD-401 (bone marrow-derived adult stem cell therapy)	Cytomedix <i>Gaithersburg, MD</i>	stroke	Phase II www.cytomedix.com
allogeneic mesenchymal bone marrow cell therapy	Stemedica Cell Technologies <i>San Diego, CA</i>	ischemic stroke	Phase I/II www.stemedica.com
Ampyra* fampridine sustained-release	Acorda Therapeutics <i>Ardsley, NY</i>	post-stroke deficits (see also other)	Phase II www.acorda.com
betrixaban	Portola Pharmaceuticals <i>South San Francisco, CA</i>	prevention of stroke in patients with atrial fibrillation	Phase II www.portola.com
CNTO-0007 (cell therapy)	Janssen Research & Development <i>Raritan, NJ</i>	stroke	Phase I/II www.janssenmd.com
desmoteplase	Lundbeck <i>Deerfield, IL</i>	stroke (Fast Track)	Phase III www.lundbeck.com
GM6 (peptide therapeutic)	Genervon Biopharmaceuticals <i>Pasadena, CA</i>	stroke (see also Alzheimer's, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, Parkinson's, spinal cord injury)	Phase II www.genervon.com
GSK249320 (myelin-associated glycoprotein mAb)	GlaxoSmithKline <i>Rsch. Triangle Park, NC</i>	stroke	Phase II www.gsk.com
methamphetamine intravenous	Sinapis Pharma <i>Jacksonville, FL</i>	stroke (see also brain injury)	Phase I completed www.sinapispharma.com
MP-124 (PARP inhibitor)	Mitsubishi Tanabe Pharma America <i>Jersey City, NJ</i>	acute ischemic stroke	Phase I www.mt-pharma.co.jp
MultiStem* stem cell therapy	Athersys <i>Cleveland, OH</i>	stroke	Phase II www.athersys.com
NA-1 (signal transduction pathway inhibitor)	NoNO <i>Toronto, Canada</i>	acute ischemic stroke	Phase II completed www.nonoinc.ca

424 studies found for: Open Studies | Exclude Unknown | "neurological disorders"OR"brain tumors"OR"attention-deficit/hyperactivity disorder"OR"epilepsy"OR"chronic pain"OR"spinal cord injury"OR"stroke" | United States | Phase 1, 2, 3, 0 | Industry

[Modify this search](#) | [How to Use Search Results](#)

[List](#) [By Topic](#) [On a Map](#) [Search Details](#)

Show Display Options

[Download](#)

[Subscribe to RSS](#)

Include only open studies Exclude studies with unknown status

Rank	Status	Study
1	Recruiting	<p>AMES Treatment of the Impaired Leg in Chronic Stroke Patients</p> <p>Conditions: Stroke; Cerebrovascular Accident; Hemiparesis</p> <p>Intervention: Device: AMES- Leg therapy</p>
2	Recruiting	<p>Cebranopadol Efficacy and Safety in Diabetic Patients Suffering From Chronic Pain Caused by Damage to the Nerves</p> <p>Conditions: Chronic Pain; Diabetic Neuropathies; Diabetes Mellitus</p> <p>Interventions: Drug: Cebranopadol 100 µg; Drug: Cebranopadol 300 µg; Drug: Cebranopadol 600 µg; Drug: Pregabalin; Drug: Matching Placebo</p>
3	Recruiting	<p>A Study of Allogeneic Mesenchymal Bone Marrow Cells in Subjects With Ischemic Stroke</p> <p>Condition: Ischemic Stroke</p> <p>Intervention: Biological: Allogeneic adult mesenchymal bone marrow stem cells</p>
4	Recruiting	<p>Study to Examine the Effects of MultiStem in Ischemic Stroke</p> <p>Condition: Ischemic Stroke</p> <p>Interventions: Biological: MultiStem; Biological: Placebo</p>
5	Recruiting	<p>A Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Safety and Effectiveness of the Separator 3D as a Component of the Penumbra System in the Revascularization of Large Vessel Occlusion in Acute Ischemic Stroke</p> <p>Condition: Acute Ischemic Stroke From Large Vessel Occlusion</p> <p>Interventions: Device: Penumbra System with Separator 3D; Device: Penumbra System alone</p>
6	Recruiting	<p>Evaluation of Long-term Safety, and Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Subjects With Epilepsy</p> <p>Condition: Epilepsy</p> <p>Intervention: Drug: Brivaracetam</p>
7	Recruiting	<p>A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Lacosamide Added to the Patients Current Therapy in Patients Aged 1 Month to Less Than 18 Years Old With Epilepsy Syndromes Associated With Generalized Seizures.</p> <p>Condition: Epilepsy</p> <p>Intervention: Drug: Lacosamide</p>
8	Not yet recruiting	<p>Safety Evaluation of 3K3A-APC in Ischemic Stroke</p> <p>Condition: Ischemic Stroke</p> <p>Interventions: Biological: 3K3A-APC; Drug: Placebo</p>