

Biological Products-Clinical Trial conduction

1400/05/25

CERTIFIED
EU GMP

شرکت سیناژن
CinnaGen





Name

Dr. Morteza Azhdarzadeh

Email

azhdarzadehm@CinnaGen.com

Educational Attainment

Pharm.D., Ph.D.

Academic Major

Pharmaceutical Nanotechnology

University

Tehran University of Medical Sciences

Tabriz University of Medical Sciences

Occupational Resume

1. International Clinical Trial Manager

2. Clinical Trial Manager-Local

3. Pharmacovigilance Manager

3. Medical Advisor

Outline:

- **Biological Medicine**
- **Phases of Clinical Trials**
- **Steps to get Clinical Trial Authorization**
- **During the conduct of the Clinical Trial**
- **Finalization of the trial**

منابع:

- کمیته مطالعات بالینی سازمان غذا و دارو
- راهنمای اخذ مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA)
- راهنمای نحوه گزارشات ایمنی (safety report) در حین انجام مطالعه بالینی
- راهنمای آرشیو مستندات مطالعات بالینی
- راهنمای تهیه بروشور محقق
- راهنمای تکمیل اظهارنامه تقابل منافع
- راهنمای تکمیل و تصحیح فرم ثبت اطلاعات بیماران
- راهنمای تدوین پروتکل مطالعات بالینی
- ضابطه بررسی کارشناسی فرآورده های جدید دارویی و بیولوژیک در سازمان غذا و دارو
- The International Council for Harmonisation (ICH): <https://www.ich.org/>, ICH E6 (R2), ICH E3, ICH E8, ICH E9
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar>
- REGULATION (EU) No 536/2014

Biological Medicine

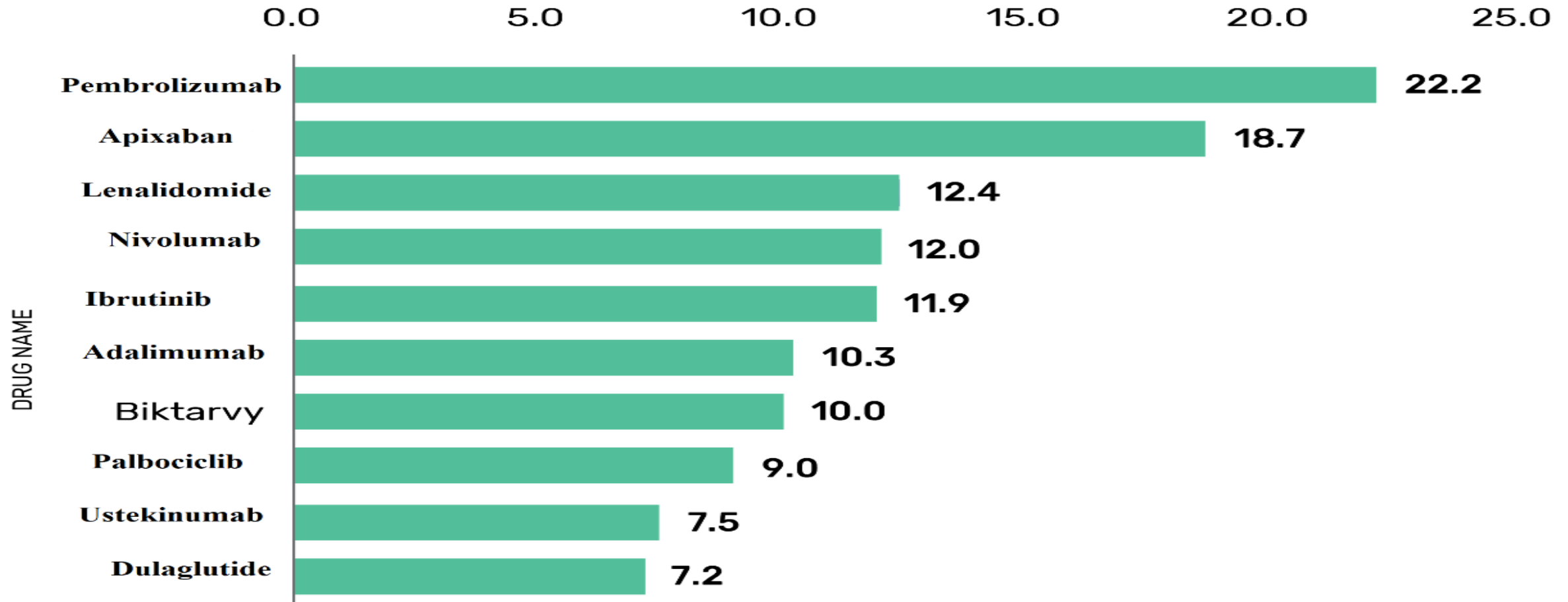
- Biological Medicinal products:

❖ Contain active substances from a biological source, such as **living cells or organisms**

(human, animals and microorganisms such as bacteria or yeast)

Classes of biological medicines	Biosimilar approved in the EU (as at October 2019)
Polysaccharides	
Low-molecular weight heparins	▶ Enoxaparin sodium
Proteins	
Growth factors	▶ Epoetin
	▶ Filgrastim
	▶ Pegfilgrastim
Hormones	▶ Follitropin alfa
	▶ Insulin glargine
	▶ Somatropin (growth hormone)
	▶ Teriparatide
	▶ Insulin lispro
Fusion proteins	▶ Etanercept
Proteins	
Monoclonal antibodies	▶ Adalimumab
	▶ Infliximab
	▶ Rituximab
	▶ Bevacizumab
	▶ Trastuzumab

Forecast of Top 10 best-selling drugs, 2025, Global (\$bn)

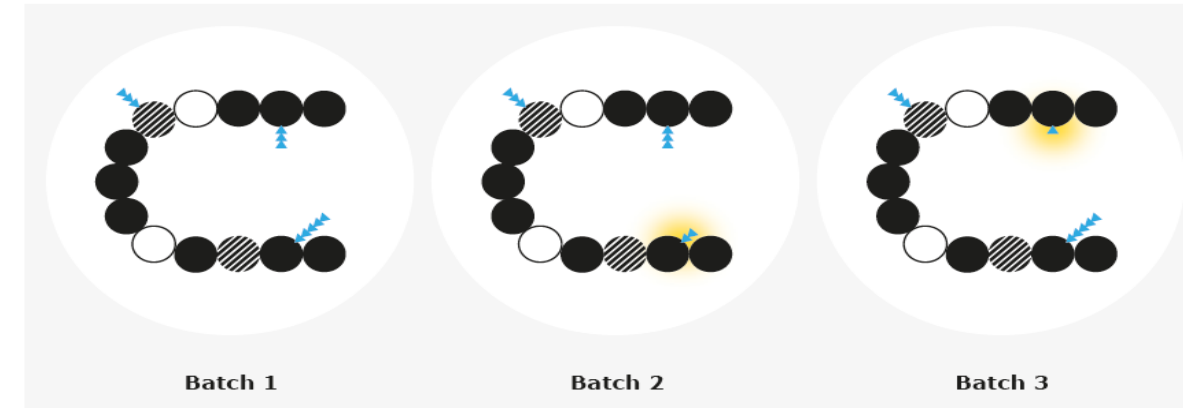


Source: GlobalData, Pharma Intelligence Center

Biological Medicine

Biosimilar:

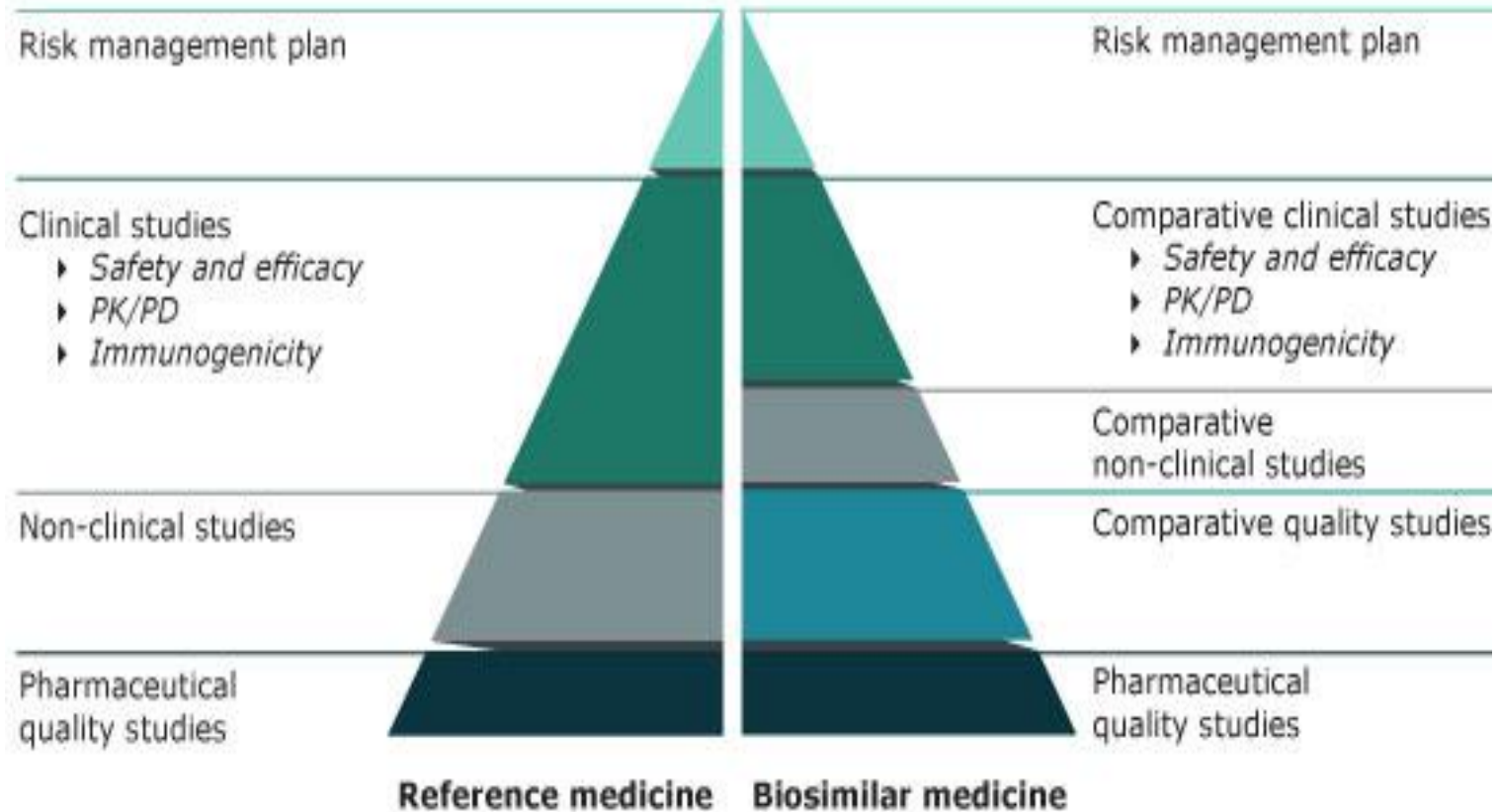
- ❖ A biological medicine highly similar to another biological medicine already approved in the EU ('reference medicine')
- ❖ Compared with small chemical substances, biological medicines consist of large and often complex molecular structures
- ❖ Same Amino Acid sequence and biological activity of Protein
- ❖ No differences are expected in safety and efficacy
- ❖ Minor variability (microheterogeneity)



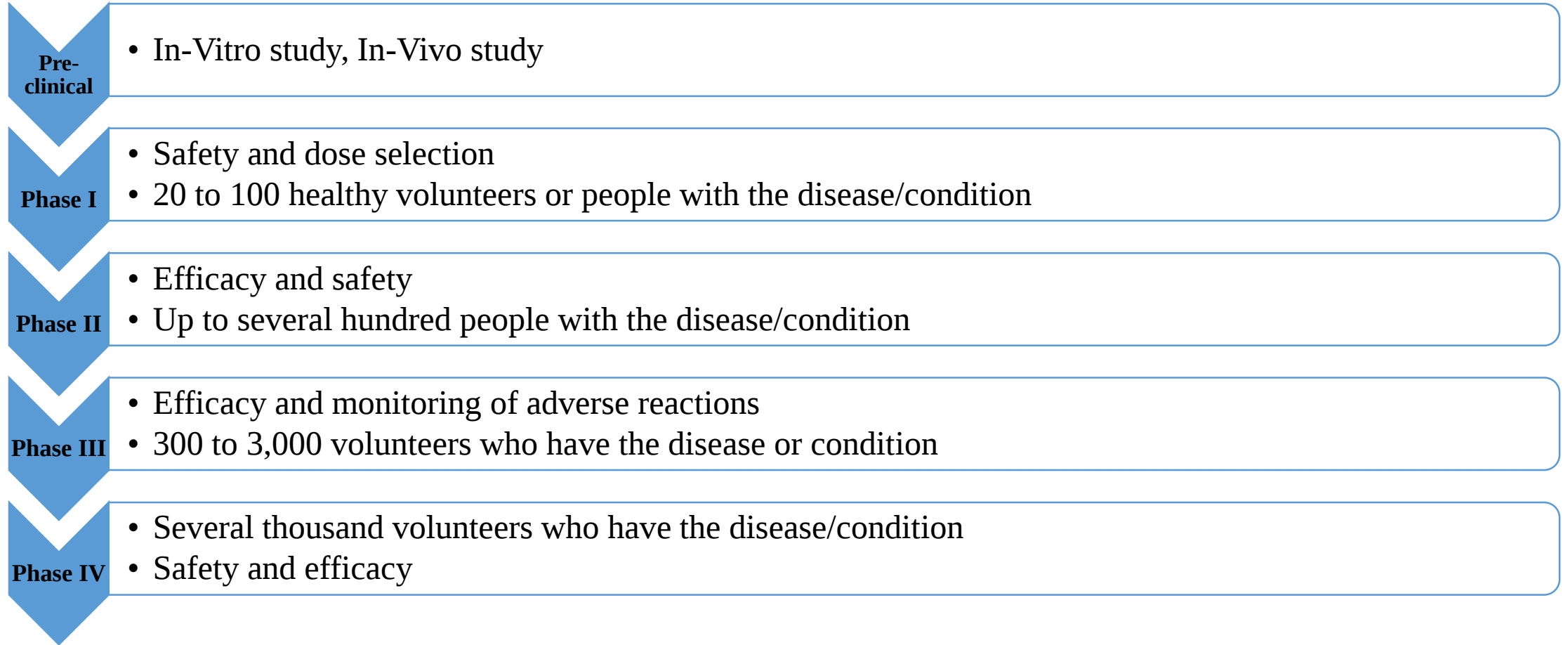
Biological Medicine

- ❖ EU approved the first biosimilar in 2006 (the growth hormone somatropin)
- ❖ Approved according to the same standards of pharmaceutical quality, safety and efficacy
- ❖ Aim: demonstrate high similarity in terms of structure, biological activity and efficacy, safety and immunogenicity profile-Comparability studies
- ❖ Avoids unnecessary repetition of clinical trials
- ❖ **Over the years, not identified any relevant difference in the nature, severity or frequency of adverse effects**

Biological Medicine



Phase of Clinical Trial



Clinical Trial Authorization (CTA)

- **First Step:** Pre-submission Meeting
- **Second step:** Regulatory Documents and Approval
- **Third Step:** Protocol Review by Clinical Trial Committee
- **Fourth Step:** Protocol Review by Ethical Committee
- **Fifth Step:** Issue CTA

First Step: Pre-submission Meeting

- جلسه با کارشناسان مرتبط در اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل
- بررسی وضعیت کلی پرونده فراورده دارویی مورد نظر، فرایند تحقیق و توسعه و برنامه کارآزمایی بالینی

Second step: Regulatory Documents and Approval-Iran

❖ ارسال مستندات اولیه برای داوری سازمان:

۱. معرفی نامه نماینده مطالعات بالینی شرکت متقاضی
۲. نسخه الکترونیک پروتکل مطالعه
۳. فرم ثبت اطلاعات از مودنی CRF همراه با راهنمای تکمیل
۴. سایر فرم های مورد استفاده از قبیل پرسشنامه، فرم های ثبت و ارزیابی و پیگیری رخداد نامطلوب، randomization master sheet و ...
۵. فرم رضایت آگاهانه و راهنمای تکمیل آن
۶. بروشور محققین
۷. اظهار نامه تقابل منافع
۸. رزومه و گواهی شرکت در دوره GCP

رفرانس: راهنمای اخذ مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA)

Regulatory Documents and Approval Protocol

- **How to prepare Protocol of the study**
 - ❖ Clinical Trial Registry Site like IRCT, CT.gov,...
 - ❖ Reference study article
 - ❖ EMA guidelines
 - ❖ EMA public assessment report-EPAR
 - ❖ Sample size software-Minitab/PASS
 - ❖ راهنمای تدوین پروتکل مطالعات بالینی



Regulatory Documents and Approval Protocol



- **Protocol of the study-Main content**

- ❖ Introduction
- ❖ Study structure-study team
- ❖ Objectives and endpoints
- ❖ Study Design
- ❖ Study population-Inclusion/exclusion-withdrawal
- ❖ Study intervention
- ❖ Study assessment
- ❖ Statistical consideration-Sample size

- Source: REGULATION (EU) No 536/2014

Regulatory Documents and Approval

❖ Case Report Form-Paper/Electronic:

- Demographics
- Eligibility Checklist
- Medical History
- Concomitant Medication
- Physical Examination
- Vital Sign Measurements
- Endpoint assessment
- Laboratory data
- Drug Accountability Log
- Adverse Event Tracking Log
- Serious Adverse Event (SAE) Log
- Protocol Deviation/Unanticipated Problem Log
- Subject Off Study Form

Regulatory Documents and Approval

• Paper Case Report Form

Physical examination

Subject ID: [][][]	Subject Initials: [][][]	Visit Date: [][][][][][]
VISIT 1 SCREENING Physical Examination		

Physical Examination				
Was a physical examination performed?		No ☐ Yes ☐ complete below		
		If not please explain		
Date of examination		[][][][][][]		
System	*Abnormal	Normal	Not Done	if ABNORMAL, please provide brief description and record if clinically significant or not (CS/NCS)
General Appearance	☐	☐	☐	
Skin	☐	☐	☐	
Eyes, Ears, Nose & Throat	☐	☐	☐	
Head, Neck & Thyroid	☐	☐	☐	
Cardiovascular	☐	☐	☐	
Respiratory	☐	☐	☐	
Abdomen	☐	☐	☐	
Extremities	☐	☐	☐	
Genitalia	☐	☐	☐	
Anorectal	☐	☐	☐	
Lymph Nodes	☐	☐	☐	
Muscular-Skeletal	☐	☐	☐	
Neurological	☐	☐	☐	
Others (please specify)	☐	☐	☐	

Adverse event form

Adverse Events Form		Subject ID [][][]		Subject Initials: [][][]			
Adverse Event Description	Start Date (DD/MM/YY)	End Date (DD/MM/YY)	Adverse of GLE Please specify the criteria 1- Death 2- Life threatening 3- Hospitalization 4- Medically significant 5- Long-term abnormality 6- Birth defect	Severity 1- Mild 2- Moderate 3- Severe	Causality assessment 1- Certain 2- Probable 3- Possible 4- Conditional 5- Unlikely 6- Not assessable 7- Not evaluable	Action taken with trial treatment 1- Dose modification 2- Discontinuation 3- No action 4- Treatment continued without change	Outcome 1- Resolved 2- Resolved with sequelae 3- Ongoing 4- Fatal 5- Unknown
1.	/ /	/ /					
2.	/ /	/ /					
3.	/ /	/ /					
4.	/ /	/ /					
5.	/ /	/ /					
6.	/ /	/ /					
7.	/ /	/ /					
8.	/ /	/ /					
9.	/ /	/ /					
10.	/ /	/ /					
11.	/ /	/ /					
12.	/ /	/ /					

Lab data

Subject ID: [][][]	Subject Initials: [][][]	Visit Date: [][][][][][]
VISIT <i>INSERT VISIT NAME OR NUMBER AS PER PROTOCOL</i> Haematology		

Haematology			
Clinical Haematology Laboratory tests performed?		No ☐ Yes ☐ complete below	
		If not please explain	
Date of Sample	[][][][][][]		
Time of Sample	[][][][][][]		
Haematology	Value	Unit	If indicated as out of normal range on report, please state if clinically significant
WBC			No ☐ Yes ☐
RBC			No ☐ Yes ☐
Hb			No ☐ Yes ☐
HCT			No ☐ Yes ☐
MCV			No ☐ Yes ☐
MCH			No ☐ Yes ☐
PLT			No ☐ Yes ☐
NEUTROPHILS			No ☐ Yes ☐
LYMPHOCYTES			No ☐ Yes ☐
MONOCYTES			No ☐ Yes ☐
EOSINOPHILS			No ☐ Yes ☐
BASOPHILS			No ☐ Yes ☐
RETICULOCYTES			No ☐ Yes ☐

Regulatory Documents and Approval

- **Electronic Case Report Form**

TRIS Physical Examination

Instructions:

Page: ☐ Mark CRF Complete

Visit date:

Date of visit: (dd-Mmm-yyyy)

Vital signs

Systolic blood pressure: (mmHg) Diastolic blood pressure: (mmHg)

Pulse rate: (beats/min) Temperature: (°C)

WHO Performance Status

WHO Performance Status:

Height & Weight

Height: (cm) Weight: (kg)

Physical examination

Result general physical examination:

If abnormal find, please specify:

[Return to top](#) ☐ Mark CRF Complete

Regulatory Documents and Approval

Informed Consent Form

Informed Consent Form

- ❖ Should be signed before examination
- ❖ Signed by patients or his legal representative
- ❖ Signed by investigator



راهنمای اخذ رضایت آگاهانه (Informed Consent) از بیماران شرکت کننده در مطالعات بالینی			عنوان راهنما :
۱۳۹۸/۰۷/۱۵	تاریخ شروع اجرا :	GUI-DPNA-CT-009	شماره راهنما :
۱۴۰۰/۰۷/۱۵	تاریخ اعتبار :	۱۳۹۸	تاریخ بازنگری :

Regulatory Documents and Approval

Investigator brochure

- ❖ IB structure-ICHE6 (R2) guideline
- ❖ SmPC

Regulatory Documents and Approval

Conflict of interest declaration

فرم اظهارنامه تضاد منافع محققان اصلی و مجریان مطالعات بالینی FRM-DPNA-CT-006		
این اظهارنامه در راستای اجرائی نمودن استانداردهای IR GCP در کشور توسط محققان اصلی و مجریان مطالعات بالینی تکمیل و همراه با رزومه ایشان در مستندات مربوطه در اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل نگهداری می شود. در این اظهار نامه واژه "شما" شامل شخص شما و بستگان درجه اول شما (پدر، مادر، همسر، فرزندان، خواهران و برادران) می شود. خواهشمند است در هر مورد پاسخ مناسب را علامت بزنید و در صورتیکه توضیحاتی لازم است در انتهای جدول و در محل پیش بینی شده درج فرمایید.		
۱- آیا شما و یا بستگان درجه اول شما به عنوان مدیرعامل، عضو هیئت مدیره، سهامدار و یا مشاور شرکت دارویی اسپانسر این کارآزمایی بالینی و یا یکی دیگر از شرکت های هولدینگ مربوطه فعالیت داشته/ دارید؟	بلی ☐	خیر ☐
۲- آیا در قبال انجام این کارآزمایی بالینی بخشی از سهام شرکت دارویی اسپانسر این مطالعه به شما و یا بستگان شما تخصیص خواهد یافت؟	بلی ☐	خیر ☐
۳- آیا در قبال انجام این کارآزمایی بالینی بخشی از درآمد حاصل از فروش فراورده مورد مطالعه در بازار دارویی را به عنوان تمامی یا بخشی از حق الزحمه خود از شرکت دارویی اسپانسر مطالعه دریافت خواهید کرد؟	بلی ☐	خیر ☐
۴- آیا علاوه بر قرارداد مربوط به انجام این کارآزمایی بالینی قرارداد دیگری با شرکت دارویی اسپانسر مطالعه بمنظور انجام یک مطالعه دیگر داشته اید و یا دارید؟	بلی ☐	خیر ☐
۵- آیا علاوه بر قرارداد انجام این کارآزمایی بالینی، پیشنهادی از سوی شما یا شرکت دارویی اسپانسر برای تجهیز، خرید وسایل و..... و اهداء آن به سایت/مرکز انجام مطالعه مطرح شده است؟	بلی ☐	خیر ☐
۶- آیا با شرکت دارویی اسپانسر مطالعه توافق یا مذاکره ای در خصوص اعزام به سفرهای خارجی، شرکت در کنگره های بین المللی، برای خود، بستگان و یا دیگر همکاران مطالعه داشته اید؟/خواهید داشت؟	بلی ☐	خیر ☐

Regulatory Documents and Approval

- Curriculum Vitae (CV)
- GCP certificate



Third step:

❖ Protocol Review by Clinical Trial Committee

- It is possible to have comments by regulatory



Fourth step:

- Protocol Review by Ethical Committee(s)
- <https://ethics.research.ac.ir/>

مصوبات 

نمایش ۱ تا ۱۳ از ۱۳ مورد کل نمایش همه

همه سالها 

ردیف	کد مصوبه اخلاق / کد IRCT	عنوان	تاریخ مصوبه / نوع	جزئیات	گواهی
۱	IR.NREC.1400.005 IRCT20150303021315N24	کار آزمایی بالینی فاز III، تصادفی شده، دو بازو، دو سو کور، حاوی واکسن نما، جهت بررسی اثربخشی و ایمنی واکسن نو ترکیب با پروتئین spike ویروس SARS-CoV-۲ (سپایکوژن) ساخت شرکت تحقیقاتی و تولیدی سیناژن (۲ دوز ۲۵ میکروگرم به فاصله ۲۱ روز)	۱۴۰۰/۵/۶ طرح پژوهشی	 	 فارسی انگلیسی
۲	IR.NREC.1400.004 IRCT20210620051639N1	کار آزمایی بالینی بررسی ایمنی و ایمونوژنیسیته واکسن نو ترکیب پروتئین RBD کووید-۱۹ شرکت آمیتیس ژن (سه نوبت تزریق واکسن ۸۰ و ۱۲۰ میکروگرم) در جمعیت سالم: مطالعه فاز I تصادفی شده، دو سو کور با کنترل پلاسبو	۱۴۰۰/۳/۳۱ طرح پژوهشی	 	 فارسی انگلیسی
۳	IR.NREC.1400.003 IRCT20210206050259N2	مطالعه فاز ۲ به منظور بررسی بی خطری و ایمنی زایی دوز ۱۰×۲/۵ (TCID ₅₀) در برنامه تزریقی با فاصله ۲ هفته ای واکسن غیر فعال شده (FAKHRAVAC) ۱۹-۲۰۰۳ (ساخت شرکت سیناژن)	۱۴۰۰/۳/۱۷ طرح پژوهشی	 	 فارسی انگلیسی

مرحله پنجم: صدور مجوز شروع مطالعه بالینی CTA

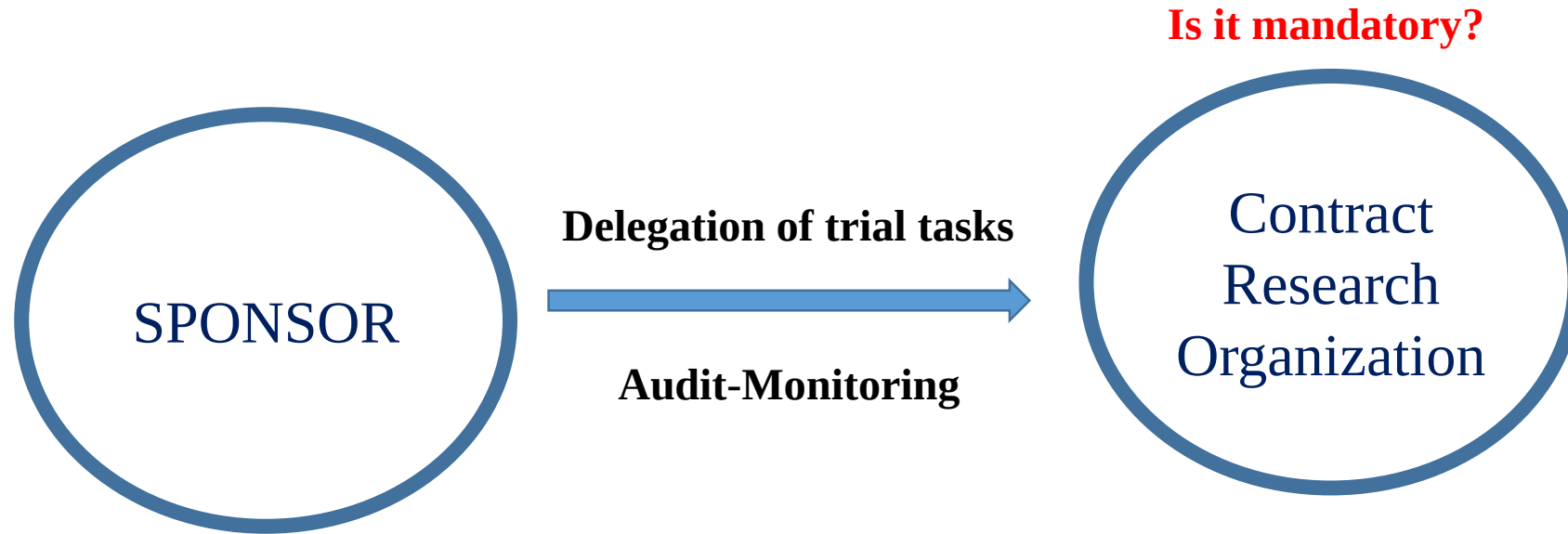
۱. ویرایش نهایی پروتکل مطالعه بالینی به فرمت word و Pdf
۲. ویرایش فیزیکی و نهایی پروتکل مطالعه بالینی به همراه امضا محقق اصلی و سایر محققین
۳. رزومه محقق اصلی و تمامی محققان همکار مطالعه بالینی
۴. گواهی شرکت محقق اصلی و همکاران در دوره GCP مورد تایید
۵. ویرایش نهایی فرم رضایت آگاهانه
۶. گواهی GMP خط تولید یا هر مستندی که نشان دهنده تولید در شرایط GMP باشد (مجوز بچ ریلیزبچ بالینی و...)
۷. تاییدیه/های کمیته اخلاق
۸. بروشور محققین

مرحله پنجم: صدور مجوز شروع مطالعه بالینی CTA

۹. تصویر واضح از فراورده دارویی (جهت مشخص شدن نحوه کورسازی)
۱۰. فرم تکمیل شده اظهارنامه تقابل منافع توسط محقق اصلی و تمامی همکاران وی در مطالعه بالینی
۱۱. بیمه نامه استاندارد آزمودنی های مطالعه بالینی
۱۲. مشخصات کامل و دقیق داروی مورد استفاده در مطالعه بالینی و داروی رفرانس (مجوز ریلیز، سازنده، شماره سری،...)
۱۳. کد ثبت مطالعه در پایگاه ثبت کارآزمایی بالینی ایران- برای مطالعه بین المللی ثبت اطلاعات مربوطه در IRCT نیز الزامی می باشد
۱۴. تصویر قرارداد بین اسپانسر و محقق اصلی یا شخصیت حقوقی مربوطه
۱۵. تصویر قرارداد بین اسپانسر و CRO حسب مورد
۱۶. تصویر قرارداد بین اسپانسر و شرکت ارائه دهنده خدمات فناوری اطلاعات (IT) حسب مورد

Regulatory Documents and Approval

- Letter of authorization-Contract



Regulatory Documents and Approval

- **Clinical Trial Registration Sites**

- ❖ <https://www.irct.ir/>
- ❖ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
- ❖ <https://www.clinicaltrials.gov/>
- ❖ <https://apps.who.int/trialsearch/>



**International Clinical Trials
Registry Platform**
Search Portal

Regulatory Documents and Approval

<https://www.irct.ir/>

IRCT Iranian Registry of Clinical Trials - **Beta version**[Home](#) [Search trials](#) [Help](#) [Login](#) [Apply for membership](#)



Iranian Registry of Clinical Trials

[Home](#) [فارسی](#)

Welcome to Iranian Registry of Clinical Trials. This is a Primary Registry in the WHO Registry Network set up with the help from the Ministry of Health and Medical Education (MOHME) and hosted by Iran University of Medical Sciences (IUMS).

[Read more »](#)

Learning about trials

[Read more »](#)

29379 trials registered.

Search for Trials

[Advanced search](#)

Search Help

- How to search
- How to refine your search
- How to export data

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows

Regulatory Documents and Approval

- **Good Manufacturing Practice (GMP)**
- **Batch Release certificate**

During the Clinical Conduct of the Trial

❖ Site Initiation visit (SIV):

- Training, protocol definition, CRF fulfillment training, TMF, drug supply, master randomization sheet,...



During the Clinical Conduct of the Trial

- ❖ SUBJECT SCREENING and enrollment LOG
- ❖ SUBJECT IDENTIFICATION CODE LIST
- ❖ INVESTIGATIONAL PRODUCTS ACCOUNTABILITY AT THE SITE
- ❖ SIGNATURE SHEET
- ❖



During the Clinical Conduct of the Trial

❖ CRF completion:

- Completed by authorized staff
- Signed by investigator
- Code instead of patient name
- Follow the completion rule

During the Clinical Conduct of the Trial

گزارش عوارض دارویی:

راهنمای گزارش دهی رخداد های نامطلوب شدید (Serious Adverse Events=SAE/R) در مطالعات بالینی داخل کشور

نوع عارضه	بازه زمانی اعلام گزارش	نحوه گزارش دهی
رخداد نامطلوب شدید (SAE/R) منجر به مرگ/تهدیدکننده زندگی بیمار	فوری، حداکثر ۲۴ ساعت پس از آگاهی محقق از بروز رخداد نامطلوب (نمابر، پست الکترونیک و)	- اعلام گزارش توسط محقق به شرکت دارویی (پشتیبان مالی) - اعلام گزارش توسط محقق به کمیته اخلاق
رخداد نامطلوب شدید (SAE/R) که منجر به مرگ نشده/ و تهدید کننده زندگی بیمار نبوده است.	فوری ، حداکثر ۷ روز تقویمی پس از آگاهی محقق از بروز رخداد نامطلوب	- اعلام گزارش توسط محقق به شرکت دارویی (پشتیبان مالی) - اعلام گزارش توسط محقق به کمیته اخلاق
تمامی رخداد های نامطلوب شدید (SAE/R) و نتایج پیگیری های به عمل آمده	گزارش تکمیلی محتوی اطلاعات مربوطه و نتیجه پیگیری ها حداکثر تا ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی (پشتیبان مالی) از بروز SAE/R	- اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) به اداره کل دارو

در پایان هر سال از شروع مطالعه بالینی، شرکت دارویی بایستی گزارش سالانه ایمنی دارویی را به اداره کل دارو ارائه نماید.

During the Clinical Conduct of the Trial

گزارش عوارض دارویی:

راهنمای گزارش واکنش های نامطلوب دارویی غیره منتظره مشکوک (SUSARs) در مطالعات بالینی داخل کشور

نوع عارضه	بازه زمانی اعلام گزارش	نحوه گزارش دهی
SUSARs منجر به مرگ/تهدیدکننده زندگی بیمار	- در کوتاه ترین زمان ممکن و حداکثر ۷ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی(پشتیبان مالی) از بروز SUSARs - گزارش تکمیلی محتوی اطلاعات جدید و نتیجه پیگیری ها حداکثر تا ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی(پشتیبان مالی) از بروز SUSARs	اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) به کمیته اخلاق و مرجع تایید کننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما)
SUSARs که منجر به مرگ نشده/ و تهدید کننده زندگی بیمار نبوده است.	- در کوتاه ترین زمان ممکن و حداکثر ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی(پشتیبان مالی) از بروز SUSARs - گزارش تکمیلی محتوی اطلاعات جدید و نتیجه پیگیری هادر کوتاه ترین زمان ممکن پس از گزارش اولیه	اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) به کمیته اخلاق و مرجع تایید کننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما)

During the Clinical Conduct of the Trial

- Quality assurance (In site/Remote Monitoring/Auditing)



During the Clinical Conduct of the Trial

- Investigator Site File (ISF)-Source ICHE6
- Trial Master File (TMF)-Source ICHE6
- Please check the list of TMF



**What is
Clinical Trial
Master File?**

During the Clinical Conduct of the Trial

- Data entry-Last Subject Last Visit



During the Clinical Conduct of the Trial

- End of Study visits-Database Lock-Stat analysis



During the Clinical Conduct of the Trial

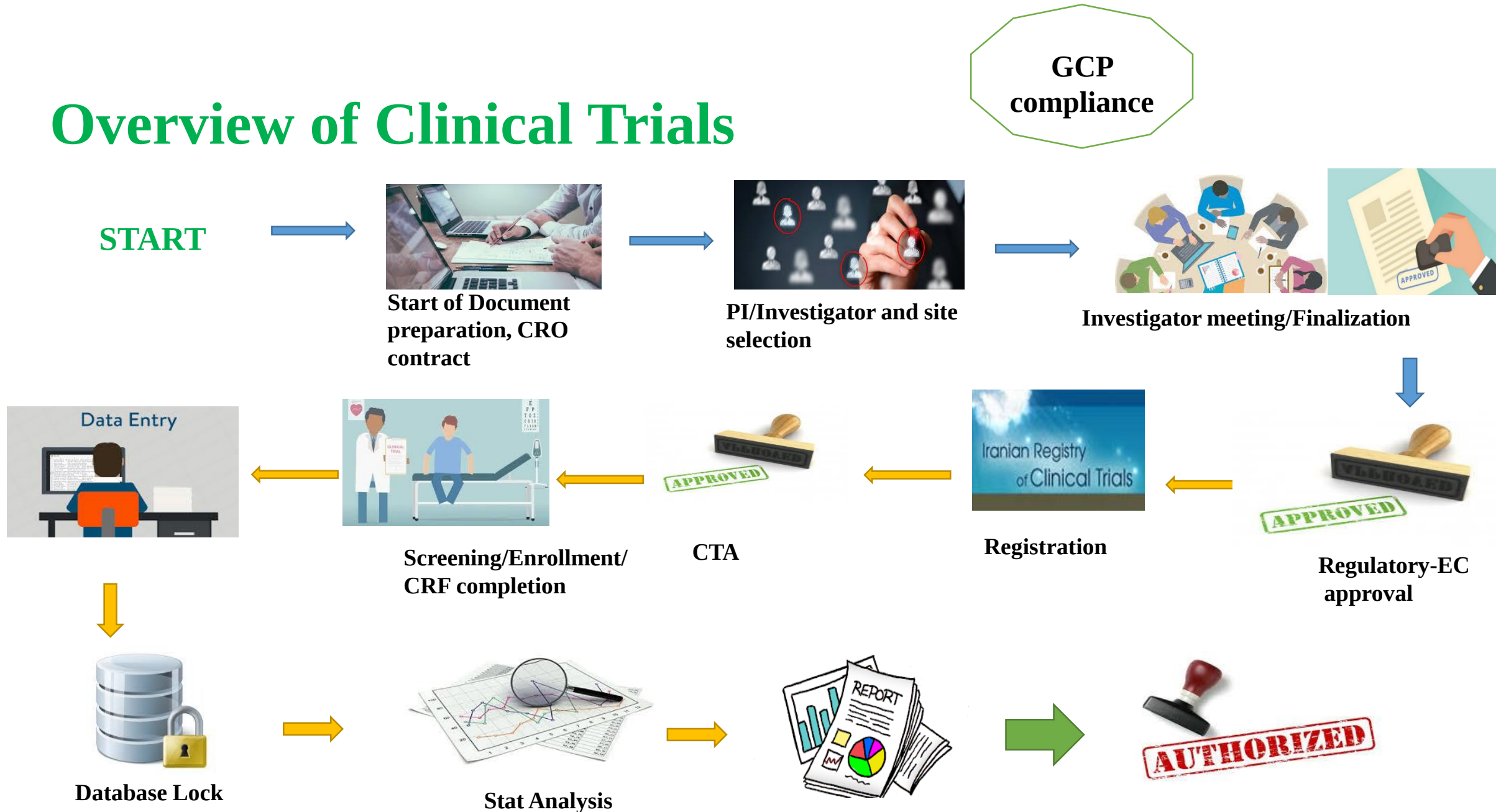
- **Clinical Study Report (ICH E3 template)**

- 1. TITLE PAGE
- 2. SYNOPSIS
- 3. TABLE OF CONTENTS FOR THE INDIVIDUAL CLINICAL STUDY REPORT
- 4. LIST OF ABBREVIATIONS AND DEFINITION OF TERMS
- 5. ETHICS
- 6. INVESTIGATORS AND STUDY ADMINISTRATIVE STRUCTURE
- 7. INTRODUCTION
- 8. STUDY OBJECTIVES
- 9. INVESTIGATIONAL PLAN
- 10. STUDY PATIENTS
- 11. EFFICACY EVALUATION
- 12. SAFETY EVALUATION
- 13. DISCUSSION AND OVERALL CONCLUSIONS
- 14. TABLES, FIGURES AND GRAPHS REFERRED TO
BUT NOT INCLUDED IN THE TEXT
- 15. REFERENCE LIST
- 16. APPENDICES



Marketing Authorization

Overview of Clinical Trials





Thanks for your attention