



KEMENTERIAN KESIHATAN MALAYSIA
(Ministry of Health Malaysia)
Bahagian Regulatori Farmasi Negara (NPRA)
Lot 36, Jalan Universiti
46200 Petaling Jaya
Selangor
MALAYSIA

No. Telefon : 03 - 7883 5400
No. Faksimili : 03 - 7956 2924
Portal Rasmi : <http://www.npra.moh.gov.my>
E-mel Rasmi : npra@npra.gov.my

Ruj. Kami : NPRA.600-1/9/13 (10)

Tarikh : 14 Disember 2020

SEMUA PEMEGANG PENDAFTARAN

SEMUA PERSATUAN BERKENAAN (SEPERTI DI SENARAI EDARAN)

Tuan/ Puan,

PERATURAN-PERATURAN KAWALAN DADAH DAN KOSMETIK 1984 ARAHAN PENGARAH PERKHIDMATAN FARMASI BILANGAN 19 TAHUN 2020: DIREKTIF BERKENAAN PELAKSANAAN PENDAFTARAN PRODUK DAN PENGUATKUASAAN SECARA BERPERINGKAT BAGI PRODUK TERAPI SEL DAN GEN (CGTPs) SERTA TAMBAHAN SENARAI PRODUK DI LUAR SKOP KAWALAN CGTPs OLEH PBKD

Adalah saya merujuk kepada perkara di atas.

2. Dikemukakan Arahan Pengarah Perkhidmatan Farmasi Bilangan 19 Tahun 2020: Direktif berkenaan pelaksanaan pendaftaran produk dan penguatkuasaan secara berperingkat bagi produk terapi sel dan gen (CGTPs) serta tambahan senarai produk di luar skop kawalan CGTPs oleh PBKD untuk makluman dan perhatian pihak tuan / puan.

3. Tuan / Puan adalah diarahkan untuk mematuhi keperluan tersebut.

Sekian, terima kasih.

"BERKHIDMAT UNTUK NEGARA"

Saya yang menjalankan amanah,

(DR HASENAH BINTI ALI) (RPh 1517)
Pengaroh
Bahagian Regulatori Farmasi Negara
Kementerian Kesihatan Malaysia

SAB/NB/PKPSR/NPRA/10122020

SAB/nb

✉ suhailah@npra.gov.my / nurhidayah@npra.gov.my

☎ +603 - 7883 5463/5465



**ARAHAN DI BAWAH PERATURAN 29 PERATURAN – PERATURAN
KAWALAN DADAH DAN KOSMETIK 1984**

BILANGAN 19 TAHUN 2020

**DIREKTIF BERKENAAN PELAKSANAAN PENDAFTARAN PRODUK DAN
PENGUATKUASAAN SECARA BERPERINGKAT BAGI PRODUK TERAPI SEL
DAN GEN (CGTPs) SERTA TAMBAHAN SENARAI PRODUK DI LUAR SKOP
KAWALAN CGTPs OLEH PBKD**

TUJUAN

- 1.1 Di bawah peruntukan Peraturan 8, Peraturan-peraturan Kawalan Dadah dan Kosmetik 1984 (PKDK 1984), Pihak Berkuasa Kawalan Dadah (PBKD) dalam mesyuarat kali ke **351** pada **3 Disember 2020** telah bersetuju dengan pelaksanaan pendaftaran produk dan penguatkuasaan secara berperingkat bagi produk terapi sel dan gen (CGTPs) serta tambahan senarai produk di luar skop kawalan CGTPs oleh PBKD.

- 1.2 Sehubungan dengan itu, arahan ini dikeluarkan oleh Pengarah Perkhidmatan Farmasi di bawah peruntukan Peraturan 29, PKDK 1984 untuk memaklumkan pemegang pendaftaran berhubung pelaksanaan pendaftaran produk dan penguatkuasaan bagi produk terapi sel dan gen (*Cell and Gene Therapy Products*, CGTPs) serta tambahan senarai produk di luar skop kawalan CGTPs oleh PBKD, sebagaimana yang dinyatakan dalam Direktif Bilangan 6 Tahun 2017 dengan rujukan (11) dlm BPFK/PPP/07/25 Jld 1 bertarikh 29 Mei 2017.

1.3 Direktif Bilangan 19 Tahun 2020 ini adalah dibaca bersama Direktif Bilangan 6 Tahun 2017 : Direktif Kuatkuasa Pelaksanaan *Guidance Document and Guidelines for Registration of Cell and Gene Therapy Products (CGTPs)*, December 2015 dan *Good Tissue Practice Guideline, 2nd Edition, December 2015*.

1.3.1 Direktif

(https://npra.gov.my/images/Circulars_Directive/Regulatory_Information/2017/Bil_6_2017.pdf).

1.3.2 Garis panduan

(<https://www.npra.gov.my/index.php/en/guideline-bio.html>)

LATAR BELAKANG

2.1 Direktif Bil 6/2017 tersebut di atas menyatakan bahawa pendaftaran, permohonan Lesen Import Percubaan Klinikal (CTIL) / Kebenaran Untuk Mengilang Produk Tidak Berdaftar Untuk Tujuan Percubaan Klinikal (CTX) dan penguatkuasaan bagi CGTPs adalah mandatori bermula pada Januari 2021. Selepas 1 Januari 2021, hanya CGTPs yang berdaftar dengan PBKD boleh dipasarkan di Malaysia.

2.2 PBKD telah bersetuju di bawah peraturan 8(1) PKDK 1984 untuk melaksanakan pendaftaran produk dan penguatkuasaan secara berperingkat bagi CGTPs yang memenuhi skop seperti yang dinyatakan dalam direktif ini.

2.3 Di samping itu, PBKD juga bersetuju bahawa produk terapi standard *Haemopoietic Stem Cell Therapy* (HSCT) yang dikategorikan sebagai “*established therapy standard of care (S)*” seperti yang tersenarai dalam *National Guidelines For Haemopoietic Stem Cell Therapy* **TIDAK** termasuk dalam skop pengawalan CGTPs oleh PBKD. Bagi produk HSCT kategori lain dalam garis panduan tersebut (*Clinical Option-CO, Not recommended-NR, Developmental-D*), pengawalan CGTPs oleh PBKD masih terpakai.

PENDAFTARAN DAN PENGUATKUASAAN SECARA BERPERINGKAT BAGI PRODUK TERAPI SEL DAN GEN (CGTPs)

3.1 Skop

Skop produk yang terlibat adalah produk yang telah berada di pasaran Malaysia sekurang-kurangnya satu tahun (bermula pada tarikh 1 Januari 2020 dan sebelumnya) namun belum dapat memenuhi keperluan regulatori dosier pendaftaran penuh.

3.2 Mekanisme Pelaksanaan

3.2.1 Bagi produk yang memenuhi skop, kelonggaran akan diberikan semasa tempoh peralihan ini. Terdapat dua peringkat dalam tempoh peralihan ini iaitu penyaringan peringkat pertama dan penyaringan peringkat kedua. Produk-produk ini masih boleh terus dipasarkan jika lulus peringkat penyaringan pertama dan kedua.

3.2.2 Penyaringan peringkat pertama:

Pihak syarikat boleh menghantar permohonan untuk penyaringan peringkat pertama secara manual apabila dokumen lengkap. Sekiranya produk lulus penyaringan peringkat pertama, produk tersebut akan dimasukkan ke dalam senarai produk yang boleh dipasarkan sehingga 1 Julai 2022.

Dokumentasi yang diperlukan sewaktu penyaringan peringkat pertama:

- 1) Borang penyaringan manual CGTPs yang merangkumi maklumat asas seperti nama produk, mekanisme tindakan, indikasi, dos, *route of administration*, bahan aktif, eksipien dll. (Borang di Lampiran B)
- 2) Invois / rekod penjualan di Malaysia (minimum: 1 tahun) termasuk nama & nombor kad pengenalan penerima

- 3) Bukti keselamatan & keberkesanan (*literature review*) & analisis keselamatan dan / atau keberkesanan data CGTPs syarikat berbanding *literature*
- 4) Status Amalan Pengilangan Baik fasiliti pengilangan
- 5) Templat borang keizinan pesakit untuk rawatan
Sekurang-kurangnya terdiri daripada, tetapi tidak terhad kepada:
 - Maklumat asas seperti nama produk, bahan aktif, indikasi, dos & kekerapan
 - Pesakit telah dimaklumkan bahawa produk tidak berdaftar dan masih dalam kajian di mana keberkesanan dan keselamatan produk tersebut belum dibuktikan
 - Pesakit telah mempertimbangkan dan memahami risiko dan manfaat produk
 - Ditandatangani oleh pesakit / waris & doktor
- 6) Label dan Brosur
- 7) Senarai fasiliti rawatan
- 8) Pelan kajian bukan klinikal & klinikal
- 9) Komitmen untuk melaporkan kesan advers
- 10) Contoh data yang dikumpulkan untuk *patient registry*
- 11) Bukti Amalan Pengedaran Baik (GDP) seperti rekod GDP

3.2.3 Penyaringan peringkat kedua

Produk yang telah lulus penyaringan peringkat pertama perlu menghantar permohonan untuk penyaringan peringkat kedua secara manual sebelum 1 Julai 2022. Sekiranya lulus penyaringan peringkat kedua, produk akan kekal di dalam senarai dan boleh dipasarkan sehingga 31 Disember 2024.

Dokumentasi yang diperlukan sewaktu penyaringan peringkat kedua:

- 1) Borang penyaringan manual CGTPs (Borang di Lampiran B)
- 2) Amalan Pengilangan Baik PIC/S
- 3) Spesifikasi *release* dan sijil analisa
- 4) Laporan kajian bukan klinikal (lengkap)
- 5) **Produk tempatan:** Kajian klinikal fasa awal (*on-going* diterima) & kelulusan etika oleh jawatankuasa etika yang tersenarai di bawah PBKD

ATAU

Produk import: Laporan kajian klinikal Fasa I dan Fasa II

3.2.4 Keputusan penyaringan

Keputusan penyaringan akan dimaklumkan kepada pemohon melalui surat. Dalam tempoh ini, produk masih belum didaftarkan, Oleh itu, nombor MAL tidak akan diberikan kepada produk yang lulus penyaringan sama ada pada peringkat pertama atau kedua. Tempoh masa pemprosesan penyaringan peringkat pertama adalah 30 hari bekerja dan penyaringan peringkat kedua adalah 60 hari bekerja. Proses penyaringan ini tidak akan melibatkan sebarang susulan maklumbalas (*correspondence*). Meskipun demikian, jika penyaringan tidak lulus, permohonan penyaringan baru masih boleh dikemukakan dengan mengambil kira komen yang telah dimaklumkan oleh pihak NPRA.

Sebarang produk yang tidak memenuhi kriteria dalam mana-mana peringkat penyaringan akan digugurkan dari senarai berkenaan dan tidak boleh dipasarkan lagi.

3.2.5 Sepanjang tempoh peralihan ini, pihak syarikat dinasihatkan untuk membuat perancangan agar keperluan regulatori dosier dipenuhi sebagaimana yang dinyatakan dalam Direktif 6/2017 dan dapat mengemukakan permohonan pendaftaran atas talian secepat mungkin supaya produk berjaya didaftarkan sebelum 1 Januari 2025.

3.2.6 Ringkasan mekanisme pelaksanaan ini diilustrasikan seperti di Lampiran A.

3.3 Keperluan regulatori sebagaimana yang dinyatakan dalam Direktif Bil 6/2017 masih terpakai, iaitu bermula 1 Januari 2021:

- i. Semua kajian klinikal yang melibatkan CGTPs kelas II perlu memperolehi CTIL/CTX sebagaimana peraturan 12(1)c dan 15(5) PKDK 1984 sebelum kajian klinikal dijalankan.
- ii. Semua CGTPs kelas II yang tidak memenuhi skop direktif ini, perlu berdaftar dengan PBKD (mempunyai nombor MAL) sebagaimana peraturan 7(1) PKDK 1984 sebelum dipasarkan di Malaysia.

3.4 Sekiranya tuan/ puan ingin mendapatkan maklumat lanjut, sila hubungi Seksyen Biologik, Pusat Penilaian Produk dan Kosmetik, NPRA. Pemegang pendaftaran dinasihatkan agar mengambil maklum mengenai perkara di atas.

TARIKH KUATKUASA

4.1 Tarikh kuatkuasa arahan ialah **1 Januari 2021.**

“BERKHIDMAT UNTUK NEGARA”


(DATIN DR. FARIDAH ARYANI BINTI MD YUSOF) (RPh 1197)

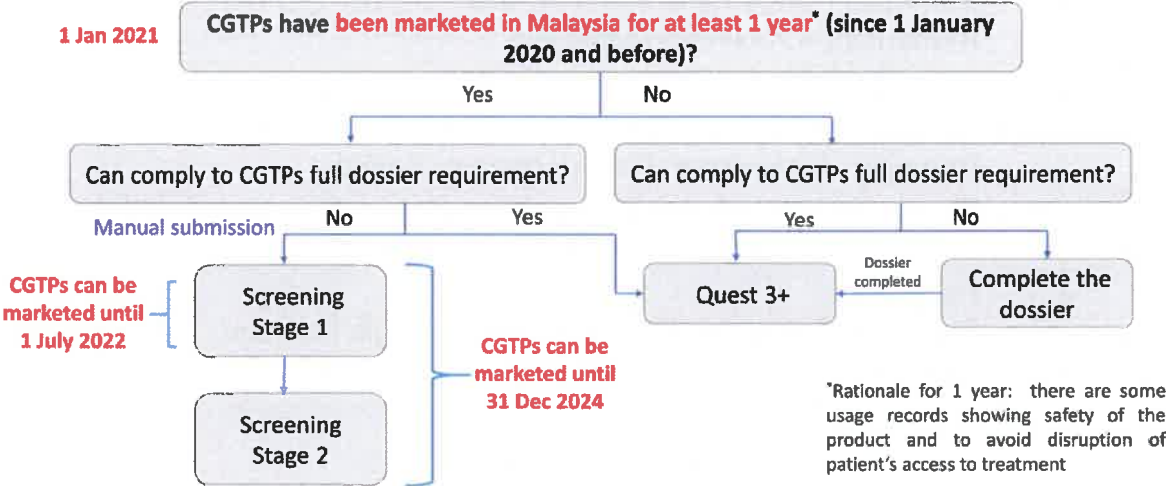
Pengarah Perkhidmatan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia

- s.k.
1. Pengarah
Bahagian Regulatori Farmasi Negara
Kementerian Kesihatan Malaysia
 2. Pengarah
Bahagian Penguatkuasaan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia
 3. Pengarah
Bahagian Amalan dan Perkembangan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia
 4. Pengarah
Bahagian Dasar dan Perancangan Strategik Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia

LAMPIRAN A

Mechanism for registration and enforcement of CGTPs in stages

Starting 1 Jan 2021, all CGTPs Class II need to be registered.



Online submission: Full dossier 1 Jan 2021 – 31 Dec 2024
(should have MAL no. by 31 Dec 2024)

Stages	Stage I Screening: 1 Jan 2021	Stage II Screening: complete submission by 1 July 2022	Full implementation: 1 Jan 2025
Submission mode	Manual submission	Manual submission	Online submission
Requirements	<ol style="list-style-type: none"> 1) CGTPs manual screening form (PPPK/400/...) which includes basic info eg. product name, MOA, indication, dose, route, active ingredient, excipient etc. 2) Invoice/sales record in Malaysia (min: 1 year) including name & IC number of recipient 3) Evidence of safety & efficacy (lit review) & analysis of safety and/or efficacy of company's data vs literature 4) GMP status for production facility 5) Template of patient informed consent form for treatment (at least consisting of but not limited to: <ul style="list-style-type: none"> • Basic info eg. product name, active ingredient, indication, dosage & frequency • Patients were informed that product is not registered and still under trial where the efficacy and safety of the product have not been proven • Patients have considered and understand the risks and benefits of the product • Signed by patient/next of kin & physician) 6) Label & brochure 7) List of treatment facilities 8) Non-clinical & clinical trial plans 9) Commitment for safety reporting 10) Example of data collected for patient registry 11) Evidence of GDP eg. GDP record 	<ol style="list-style-type: none"> 1) CGTPs manual screening form (PPPK/400/...) 2) PIC/S GMP 3) Release specification & CoA 4) Non clinical studies report (completed) 5) Local products: Early phase clinical trial (on-going acceptable) & ethics approval by the ethics committee listed under DCA OR Imported products: Phase I and Phase II clinical study report 	Full dossier
Enforcement by	LISTING -- still can be marketed If cannot comply to Stage II by 1 July 2022, drop from the list.	LISTING – still can be marketed *If company can fulfill this stage II requirement during Stage I, don't need to submit during Stage II.	Can only market if got MAL no.
Processing time (NPRA)	30 working days (no correspondence)	60 working days (no correspondence)	245 working days

LAMPIRAN B



Cell and Gene Therapy Products (CGTPs) Manual Screening Form

Section Biologics, Centre for Product and Cosmetic Evaluation
National Pharmaceutical Regulatory Agency

- Submission for screening Stage 1
 Submission for screening Stage 2

** Only this form is to be submitted in both hardcopy & softcopy. The other attachments are to be submitted in CD (softcopy). Please ensure the softcopy documents are named and arranged systematically.*

PART I : DETAILS OF PRODUCT	
Product Name	
Indication	
Route of administration	
Use (can tick more than one)	<input type="checkbox"/> Autologous <input type="checkbox"/> Allogenic <input type="checkbox"/> Not applicable
Dosage / Direction for use	
Mechanism of action	
Brief description of manufacturing process (if insufficient space, please submit as attachment)	

Does this product have a classification decision letter from Product and Cosmetic Regulatory Coordination Section?

Yes (please submit)

No

Does the product meet the following criteria? (refer to GUIDANCE DOCUMENT AND GUIDELINES FOR REGISTRATION OF CELL AND GENE THERAPY PRODUCTS (CGTPs) IN MALAYSIA for further details)

Tick (if applicable)	Criteria	Justification (describe why it's applicable/not applicable)
<input type="checkbox"/>	Not minimally manipulated (eg. activated, encapsulated, expanded ex vivo, or genetically modified)	
<input type="checkbox"/>	Not intended for homologous use	
<input type="checkbox"/>	involve combination with another drug/article/device, except for water, crystalloids, or a sterilising, preserving, or storage agent	
<input type="checkbox"/>	Have a systemic effect, is dependent upon the metabolic activity of living cells for its primary function and is for allogenic use	

Product Formulation

(Please state all active ingredients and excipients)

Ingredient/Substance	usage of each ingredient/ substance (eg: Active/Excipient/Function)	Quantity/Strength of each ingredient /substance	Remarks (if any)

PART II: LIST OF TREATMENT FACILITIES

Name & address of facilities	Name of physician and their area of expertise
1.	
2.	
3.	
4.	

Stage 2 Screening Requirements	
<input type="checkbox"/>	PIC/S GMP
<input type="checkbox"/>	Release specifications
<input type="checkbox"/>	Product CoA
<input type="checkbox"/>	Non clinical studies report (completed)
<input type="checkbox"/>	Local products: Early phase clinical trial* (list of study & protocol) & ethics approval letter by the ethics committee listed under DCA 'on-going acceptable
<input type="checkbox"/>	Imported products: Phase I and Phase II clinical study report
Others: <input type="checkbox"/>	Investigator's brochure, if available.
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	

PART VI: DECLARATION OF APPLICANT	
<i>I confirm that</i>	
<i>i.</i>	<i>All the information and attachment provided is true and complete.</i>
<i>ii.</i>	<i>The CGTPs are only used in the market as declared.</i>
<i>iii.</i>	<i>I will submit relevant information / documents pertaining to this CGTP whenever requested by NPRA.</i>
<i>iv.</i>	<i>I understand that if I fail to submit the required satisfactory information / documents within the stipulated time, the CGTPs will not be listed and therefore, I cannot market the product.</i>
<i>v.</i>	<i>I will be fully responsible for this product.</i>
<i>vi.</i>	<i>The safety of the patients will be my first priority and I will inform them of the associated risks.</i>
<i>vii.</i>	<i>I commit to report any adverse reactions / safety issues encountered throughout the product listing period to NPRA.</i>
<i>viii.</i>	<i>I commit to keep a patient registry.</i>
<i>ix.</i>	<i>I commit to comply with Good Distribution Practice.</i>
<i>x.</i>	<i>I will fulfill all commitments and plans as submitted.</i>
Applicant's Signature and Company's official stamp	
Full Name of Applicant	
Applicant's Identification Card No.	
Telephone No.	
Email	
Date	

* Listing under NPRA is only applicable for CGTP: Class II category.

