

MANUAL PERMOHONAN PENILAIAN PENENTUAN KEPERLUAN PEMERIKSAAN KAJIAN BIOEKUIVALENS

1. PENGENALAN

Secara amnya, berdasarkan Arahan Di Bawah Peraturan 29, Peraturan-peraturan Kawalan Dadah dan Kosmetik (PKDK) 1984, Bilangan 1 Tahun 2011, semua kajian bioekuivalens (BE) yang dijalankan dengan tujuan untuk menyokong pendaftaran produk di Malaysia perlu dijalankan di pusat kajian BE yang telah diperiksa dan diakreditasi oleh Bahagian Regulatori Farmasi Negara (NPRA).

Walaupun bagaimanapun, berdasarkan Arahan Di Bawah Peraturan 29, PKDK 1984, Bilangan 12 Tahun 2020, kajian BE yang dijalankan bukan di pusat kajian BE yang telah diperiksa oleh NPRA atau bukan dalam tempoh sah pusat kajian BE disenaraikan di dalam Program Komplians Pusat Kajian BE NPRA boleh dipertimbangkan untuk diterima bagi penilaian lanjut oleh Pusat Penilaian Produk dan Kosmetik (PPPK). Ia bergantung kepada keputusan penilaian keperluan pemeriksaan kajian BE (BEDE).

Perlaksanaan arahan ini adalah menggantikan Arahan Di Bawah Peraturan 29, PKDK 1984, Bilangan 5 dan Bilangan 8 Tahun 2016 berkaitan penilaian laporan pemeriksaan pusat kajian BE (BEIR) bagi Pendaftaran Produk dan Notifikasi Kajian BE. Oleh yang demikian, manual ini bertujuan menerangkan proses permohonan BEDE.

2. SKOP

Permohonan BEDE hanya boleh diterima bagi tujuan untuk menyokong pendaftaran produk di Malaysia. Permohonan ini diperlukan untuk kajian BE yang dijalankan:

- a) Di pusat kajian BE yang tidak disenaraikan dalam Program Komplians Pusat Kajian BE NPRA;
- b) Bukan di dalam tempoh sah pusat kajian BE disenaraikan di dalam Program Komplians Pusat Kajian BE NPRA;

3. GLOSARI

ASEAN	<i>Association of Southeast Asian Nations</i>
BE	Bioekuivalens
BEIR	Penilaian Laporan Pemeriksaan Pusat Kajian BE
CAPA	Tindakan pembetulan dan pencegahan
CRO	<i>Contract Research Organisation</i>
EC	Jawatankuasa Etika
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
GCP	Amalan Klinikal Baik
GLP	Amalan Makmal Baik
KKM	Kementerian Kesihatan Malaysia
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, United Kingdom</i>
NPRA	Bahagian Regulatori Farmasi Negara, Kementerian Kesihatan Malaysia
PKKK	Pusat Komplians dan Kawalan Kualiti
PPPK	Pusat Penilaian Produk dan Kosmetik
QA	<i>Quality Assurance</i>
RA	Badan Regulatori
SBEEC	Seksyen Pusat Kajian BE dan Jawatankuasa Etika
USFDA	<i>United States Food and Drug Administration</i>

4. PROSEDUR PERMOHONAN

Carta alir prosedur permohonan adalah di gambar rajah 1.

4.1. Borang Permohonan

Permohonan perlu menggunakan borang permohonan NPRA/434/12-1 yang boleh diperolehi di laman sesawang NPRA. Permohonan BEDE perlu dibuat oleh syarikat tempatan (Malaysia) yang akan mendaftarkan produk tersebut dengan NPRA.

Setiap permohonan BEDE hanya untuk satu kajian BE yang melibatkan satu kekuatan (*strength*) produk sahaja. Sebagai contoh;

- Produk A 4mg & Produk A 8mg dijalankan dalam 2 kajian BE berbeza, maka **dua** permohonan BEDE diperlukan.

Walau bagaimanapun, sekiranya;

- Produk A 4mg (fasting) & Produk A 4mg (fed) dijalankan dalam 2 kajian BE berbeza, hanya **satu** permohonan BEDE diperlukan.

Pemohon perlu memastikan bahawa hanya kajian BE yang diperlukan untuk menyokong pendaftaran produk di Malaysia dihantar bagi tujuan penilaian. Penghantaran kajian BE yang melebihi keperluan pendaftaran produk di Malaysia boleh menyebabkan kelewatan dalam aktiviti saringan dan penilaian permohonan yang dilakukan oleh SBEEC.

Borang permohonan salinan keras (*hardcopy*) yang telah lengkap boleh dihantar secara serahan tangan/ secara pos kepada SBEEC, PKKK. Walau bagaimanapun, borang permohonan yang tidak lengkap/ tidak memenuhi kriteria minima akan ditolak secara terus di kaunter SBEEC. Tempoh saringan hanya akan bermula setelah permohonan lengkap diterima.

4.2. Yuran Permohonan

Buat masa ini, tiada sebarang yuran yang dikenakan. Jumlah yuran serta proses pembayaran yuran akan dikemaskini setelah kelulusan diperolehi.

4.3. Saringan Permohonan

Setiap permohonan akan melalui 2 proses saringan, iaitu saringan awal dan saringan ke-2. Saringan awal melibatkan aktiviti saringan administratif di kaunter SBEEC. Saringan seterusnya dilakukan setelah permohonan lengkap diterima di kaunter SBEEC. Setiap permohonan akan disaring dalam tempoh 30 hari bekerja dari tarikh permohonan lengkap diterima di mana tempoh ini adalah untuk keseluruhan proses saringan.

Pegawai SBEEC akan membuat saringan seterusnya berdasarkan maklumat yang dilengkapkan di dalam borang permohonan. Pegawai SBEEC akan meminta maklumat lanjut serta dokumen-dokumen yang diperlukan daripada pemohon melalui emel. Masa saringan akan terhenti setelah pegawai SBEEC menghantar emel tersebut.

Di antara maklumat dan dokumen-dokumen yang diperlukan dalam bentuk salinan lembut (*softcopy*) adalah seperti berikut:

- a) Borang Maklumat Untuk Penilaian Kajian BE Bagi Menentukan Keperluan Pemeriksaan (NPRA/434/12-1-L1) yang juga dikenali sebagai *L1 Form*.
- b) *Marketing Authorization Letter* bagi produk yang disenaraikan di Bahagian 2 (4) *L1 Form*
- c) *Public Assessment Report* (PAR) bagi produk yang disenaraikan di Bahagian 2 (4) *L1 Form*
- d) Ringkasan Laporan Kajian BE (*Clinical Study Report*)
- e) Kelulusan daripada badan regulatori tempatan untuk menjalankan kajian BE
- f) Kelulusan daripada jawatankuasa etika untuk menjalankan kajian BE
- g) Bukti bahawa jawatankuasa etika berdaftar dengan badan regulatori tempatan semasa kelulusan (e) di atas diperoleh
- h) Bukti bahawa kajian BE yang sama diperiksa dan dinilai oleh badan regulatori bagi tujuan pendaftaran produk
- i) Laporan pemantauan (*monitoring*) yang dijalankan oleh penaja (sponsor) semasa kajian BE dijalankan.
- j) Perincian *protocol deviation* yang dilaporkan di dalam Laporan Kajian BE
- k) Perincian *method deviation* yang dilaporkan di dalam Laporan Bioanalitikal
- l) Perincian aktiviti *repeat analysis & reinjection* yang dilaporkan di dalam Laporan Bioanalitikal
- m) Perincian aktiviti *manual integration & reintegration* yang dijalankan & dilaporkan di dalam Laporan Bioanalitikal
- n) Perincian *subject exclusion* daripada pengiraan farmakokinetik & statistik
- o) *Quality Assurance Statement* bagi kajian klinikal dan bioanalitikal
- p) Laporan Bioanalitikal penuh

- q) Laporan pemeriksaan penuh, surat penutupan (*closure letter*), laporan CAPA & surat USFDA 483 bagi kedua-dua tapak klinikal dan bioanalitikal.

Nota:

- Dokumen (a) perlu dihantar dalam format .doc/.docx (*Microsoft Word*)
- Dokumen (b) hingga (o) perlu dihantar di dalam bentuk salinan lembut (*softcopy*) dalam format *pdf* dengan fungsi carian (*OCR pdf*) melalui pautan yang akan disertakan oleh pegawai SBEEC.
- Kesemua dokumen yang dikemukakan hendaklah dikemukakan di dalam Bahasa Melayu atau Bahasa Inggeris.

Pihak pemohon perlu menyerahkan kesemua dokumen yang disenaraikan di atas dalam tempoh 30 hari bekerja dari tarikh penerimaan emel. Kegagalan untuk menghantar dokumen yang disenaraikan di atas boleh menyebabkan permohonan tersebut ditolak.

Berdasarkan maklumat dan dokumen yang diterima, pegawai SBEEC akan meminta maklumat dan dokumen tambahan jika perlu. Jika maklumbalas atau dokumen yang diterima adalah tidak lengkap atau bukan dalam tempoh masa yang ditetapkan, permohonan akan ditolak.

Dokumen yang dihantar perlu menepati syarat-syarat seperti di bawah:

- i. Menggunakan Bahasa Malaysia atau Bahasa Inggeris.
[Nota: Sebarang terjemahan yang perlu dilakukan hendaklah dilakukan oleh *certified translator* dan disahkan oleh bahagian *Quality Assurance* pusat kajian BE yang berkaitan.]
- ii. Maklumat kajian yang disenaraikan hendaklah konsisten dengan dokumen-dokumen yang disertakan.
- iii. PAR yang disertakan hendaklah mengandungi maklumat penilaian untuk kajian yang disenaraikan serta bahagian yang menyatakan status kompians GCP untuk kajian yang dinilai adalah komponen penting untuk penilaian.
- iv. Semua maklumat di dalam dokumen yang dihantar tidak boleh ditapis oleh pemohon. Dalam keadaan di mana maklumat tidak boleh didedahkan

kepada pemohon, pusat kajian boleh menghantar dokumen tersebut secara terus kepada NPRA.

Pihak pemohon akan menerima notifikasi melalui emel setelah semua maklumat dan dokumen yang diminta lengkap dan proses penilaian permohonan bermula.

4.4. Penilaian Permohonan

Tempoh penilaian adalah 45 hari bekerja dan akan bermula setelah proses saringan selesai iaitu sehari bekerja selepas semua maklumat dan dokumen lengkap diterima.

Penilaian akan dibuat berdasarkan 3 komponen utama iaitu Kajian BE, Tapak Kajian dan Status Pendaftaran Produk. Maklumat penting yang dipertimbangkan semasa penilaian untuk setiap komponen diperincikan di Lampiran 1.

Pegawai penilai boleh meminta maklumat/dokumen tambahan jika perlu dalam membuat penilaian risiko-risiko yang berkaitan. Pihak pemohon perlu menghantar maklumat/dokumen tambahan tersebut dalam masa 30 hari bekerja. Jika tiada respon yang diterima dalam masa yang ditetapkan, pegawai penilai berhak untuk menolak permohonan yang sedang dinilai.

4.5. Keputusan Permohonan

Keputusan penilaian akan dimaklumkan melalui emel kepada pemohon. Di antara kemungkinan keputusan yang diterima adalah:

- Pemeriksaan kajian BE tidak diperlukan. Kajian BE boleh diterima untuk penilaian lanjut PPPK.
- Pemeriksaan diperlukan sebelum kajian BE diterima untuk penilaian lanjut PPPK.
- Lain-lain keputusan yang relevan berdasarkan hasil penilaian yang dibuat.

Keputusan adalah muktamad. Sebarang rayuan tidak akan diterima.

Pemohon boleh memohon semula sebagai permohonan yang baru jika tidak bersetuju dengan keputusan penilaian. Walau bagaimanapun, pemohon adalah dinasihatkan untuk menyertakan maklumat atau dokumen tambahan supaya penilaian baru yang dibuat adalah berdasarkan maklumat tambahan. Untuk permohonan baru, prosedur yang sama masih terpakai.

Untuk keputusan yang menyatakan pemeriksaan kajian BE tidak diperlukan, keputusan ini dibuat berdasarkan maklumat yang diperolehi semasa permohonan BEDE dikemukakan. Penerimaan kajian BE untuk menyokong pendaftaran produk masih tertakluk kepada pertimbangan dan penilaian lanjut oleh pegawai penilai di PPPK semasa membuat penilaian penuh untuk pendaftaran produk.

Sekiranya hasil daripada penilaian terperinci mendapati terdapat keraguan terhadap data yang dilaporkan di dalam Laporan Kajian BE tersebut, NPRA masih berhak untuk menjalankan pemeriksaan ke atas tapak kajian yang terlibat. Pengecualian pemeriksaan yang diberikan semasa penilaian BEDE adalah terbatal. Hasil daripada pemeriksaan yang dijalankan akan menentukan status penerimaan kajian BE yang dinilai. Sekiranya tapak kajian yang terlibat tidak bersetuju untuk diperiksa, laporan kajian BE yang dikemukakan dianggap tidak memuaskan dan akan ditolak.

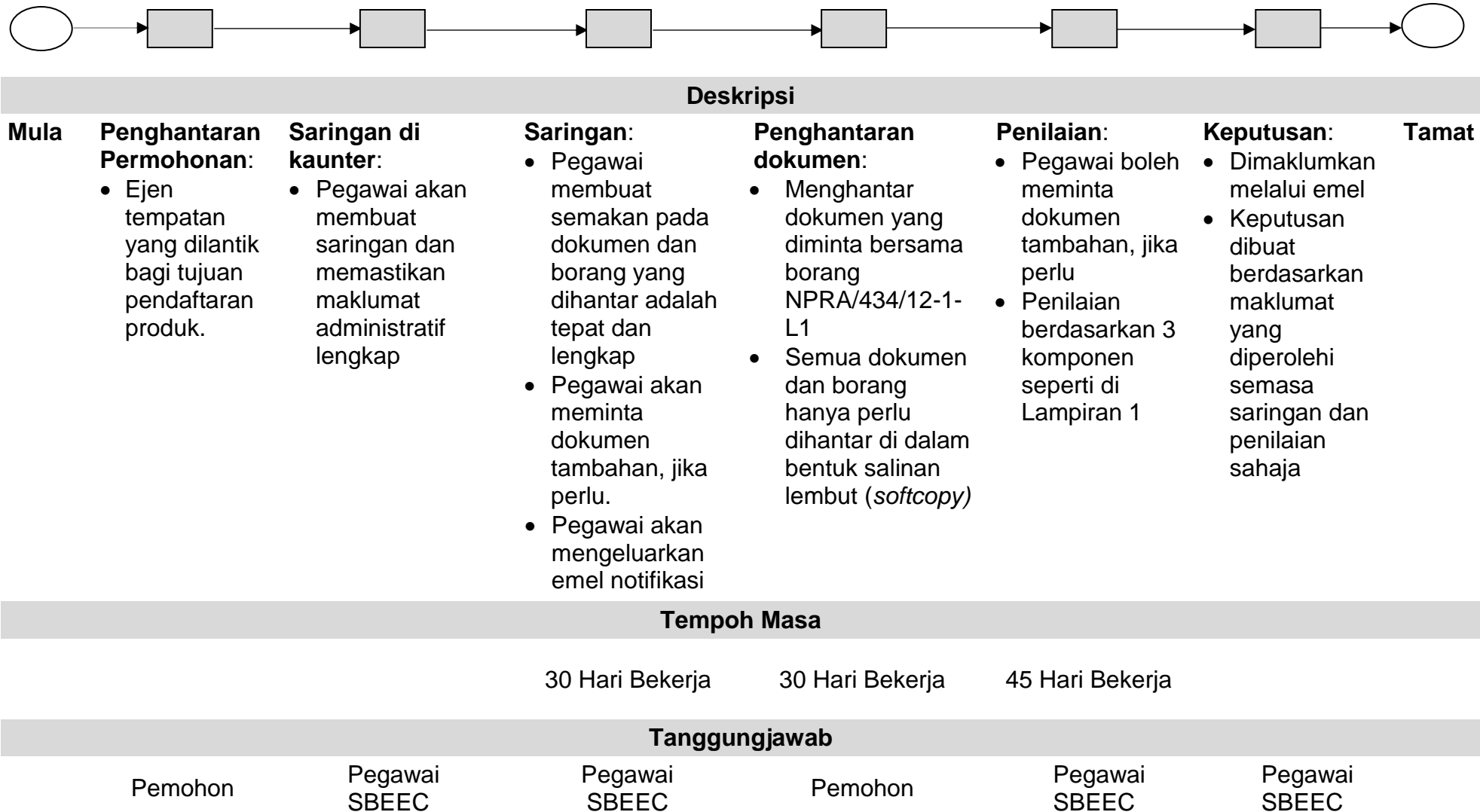
5. PERTANYAAN

Jika terdapat sebarang pertanyaan, sila hubungi pegawai SBEEC di emel: beec@npra.gov.my. Bagi semua pertanyaan melalui emel, sila gunakan awalan seperti di bawah pada permulaan tajuk di ruang "PERKARA" emel. Sebagai contoh, *BEDE - Permohonan penilaian keperluan pemeriksaan kajian BE - Produk ABC*.

Awalan	Tujuan Pertanyaan
BEDE	Penilaian penentuan keperluan pemeriksaan kajian BE
BEDN	Pemeriksaan BE dalam negara
BELN	Pemeriksaan BE luar negara

ECU	Makluman berkaitan jawatankuasa etika yang berdaftar dengan Pihak Berkuasa Kawalan Dadah seperti senarai ahli jawatankuasa yang telah dikemaskini atau laporan tahunan.
ECI	Pendaftaran dan pemeriksaan jawatankuasa etika
QUERY	Sebarang pertanyaan umum

GAMBAR RAJAH 1: CARTA ALIR PROSES PERMOHONAN PENILAIAN KEPERLUAN PEMERIKSAAN KAJIAN BE



Lampiran 1**KOMPONEN YANG DIPERTIMBANGKAN SEMASA PENILAIAN****Status Pendaftaran Produk**

Senarai negara di mana produk berkaitan telah didaftarkan Negara-negara yang mana RA menjadi rujukan NPRA dalam penilaian produk akan meningkatkan keyakinan bahawa kajian BE telah dinilai bersama-sama tahap kepatuhan terhadap keperluan regulatori antarabangsa.

Negara rujukan NPRA adalah United Kingdom, Sweden, Perancis, Amerika Syarikat, Australia, Kanada, Jepun, dan Switzerland. Laporan daripada badan regulatori EMA juga boleh dipertimbangkan.

Laporan Penilaian/ *Public Assessment Report (PAR)* Dokumen ini penting sebagai sokongan bahawa kajian yang digunakan untuk pendaftaran produk di negara tersebut adalah sama dengan kajian yang akan digunakan untuk pendaftaran di Malaysia.

Maklumat yang penting di dalam Laporan Penilaian yang akan dipertimbangkan adalah kajian yang telah dinilai serta status kepatuhan kajian terhadap keperluan GCP dan juga keperluan regulatori antarabangsa.

Laporan Penilaian dari negara bukan rujukan boleh dipertimbangkan di mana penilaian akan dibuat dengan teliti dengan mengambil kira penilaian yang telah dibuat terhadap status kepatuhan kajian dengan keperluan

	GCP dan juga keperluan regulatori antarabangsa.
Kajian BE	
Formulasi produk	Dipadankan dengan <i>study design</i> yang digunakan untuk kajian BE berserta garis panduan yang berkaitan.
Kelulusan RA dan EC	Kelulusan diperolehi dari RA yang sepatutnya dan EC yang memberikan kelulusan adalah EC yang diiktiraf di negara tersebut.
Garis panduan yang digunakan sebagai rujukan	Kajian BE yang akan dihantar untuk menyokong pendaftaran produk di Malaysia perlu dijalankan berdasarkan garis panduan ASEAN. Garis panduan lain seperti EMA dan USFDA juga dipertimbangkan.
Pemeriksaan RA ke atas kajian BE berkaitan	Kajian BE yang telah diperiksa oleh RA terutama oleh RA rujukan NPRA untuk pemeriksaan BE adalah lebih diutamakan semasa penilaian dan meningkatkan keyakinan bahawa kajian BE mematuhi prinsip GCP, GLP dan keperluan regulatori antarabangsa yang berkaitan. Skop pemeriksaan yang dijalankan juga akan dipertimbangkan semasa penilaian.
Pemantauan (<i>monitoring</i>) oleh pihak penaja atau CRO	Rekod pemantauan oleh pihak penaja atau CRO yang dilantik semasa kajian BE dijalankan akan meningkatkan keyakinan terhadap tahap kepatuhan kepada GCP untuk Kajian BE berkaitan.
Status penerimaan kajian BE untuk menyokong keperluan pendaftaran	Dokumen yang menunjukkan kajian BE yang sama telah diterima oleh RA selain NPRA. Maklumat ini penting untuk meningkatkan keyakinan bahawa kepatuhan kajian BE telah

produk oleh RA selain NPRA	diambil kira semasa penilaian dibuat oleh RA berkaitan.
Maklumat berkaitan pelaksanaan kajian BE	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tarikh dan tapak kajian - Klinikal dan Bioanalitikal: Maklumat akan dinilai bersama pemeriksaan yang pernah dilalui oleh tapak kajian. ○ Jumlah subjek dan kepatuhan subjek terhadap protokol kajian - <i>Protocol deviation</i>: Risiko semakin tinggi jika jumlahnya semakin banyak. ○ Perincian analisis sampel - <i>deviation, reanalysis, reinjection, reintegration</i> dan lain-lain: Risiko semakin tinggi jika jumlahnya semakin banyak. ○ Perincian analisis data farmakokinetik dan statistik – <i>subject exclusion</i> dan lain-lain: Risiko semakin tinggi jika jumlahnya semakin banyak. ○ Penglibatan QA: Keterlibatan QA yang menyeluruh semasa kajian akan meningkatkan keyakinan terhadap tahap kepatuhan kepada GCP&GLP.

Tapak Kajian yang terlibat semasa menjalankan Kajian BE

Status pemeriksaan oleh NPRA	<p>Maklumat ini akan diperolehi secara dalaman. Untuk pusat kajian BE yang pernah diperiksa oleh NPRA, maklumat-maklumat yang akan menjadi keutamaan semasa penilaian termasuk:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Skop pemeriksaan ○ Kajian BE, produk kajian dan tarikh kajian yang diperiksa ○ Penemuan untuk setiap pemeriksaan ○ CAPA yang telah diambil
------------------------------	---

- Keputusan pemeriksaan

Penemuan yang didapati memberi kesan terhadap kajian yang sedang dinilai akan diberi perhatian yang lebih mendalam di mana maklumat tambahan kemungkinan diminta. Maklumat tambahan yang diberi adalah penting dalam menentukan keputusan penilaian. Penemuan yang diklasifikasikan sebagai kritikal dan major dijangka akan memberi kesan secara langsung terhadap kajian yang dinilai.

Status pemeriksaan oleh RA selain daripada NPRA

- RA yang menjalankan pemeriksaan
- Skop dan tarikh pemeriksaan
- Penemuan dan CAPA yang diambil
- Keputusan pemeriksaan
- Jenis kajian, produk kajian dan tarikh kajian yang diperiksa

Tarikh dan skop pemeriksaan merupakan elemen yang penting semasa penilaian dibuat. Skop pemeriksaan yang terhad akan meningkatkan kebarangkalian pemeriksaan diperlukan. Selain daripada itu, kekerapan pusat kajian diperiksa oleh RA yang menjadi rujukan NPRA akan meningkatkan keyakinan kepatuhan pusat kajian terhadap keperluan regulatori antarabangsa. Pendekatan yang serupa semasa menilai pemeriksaan NPRA akan diambil untuk penilaian penemuan di dalam setiap pemeriksaan yang dinilai.

Rujukan penilaian Pemeriksaan	semasa Laporan	Appendix I dan II, Malaysian Guideline for Bioequivalence Inspection
Badan Rujukan pemeriksaan BE	Regulatori NPRA untuk	<ul style="list-style-type: none"> ○ USFDA ○ UKMHRA ○ EMA atau beberapa badan regulatori di bawahnya seperti: <ul style="list-style-type: none"> • National Agency for the Safety of Medicine and Health Products (ANSM), France • Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) • Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES) dan lain-lain

Laporan pemeriksaan daripada RA yang menjadi rujukan NPRA untuk pemeriksaan BE akan meningkatkan keyakinan bahawa pusat kajian BE menjalankan kajian mematuhi keperluan regulatori antarabangsa. Walau bagaimanapun, untuk RA yang bukan rujukan NPRA untuk pemeriksaan BE, ia akan dipertimbangkan dari semasa ke semasa setelah penelitian dibuat ke atas laporan berserta komponen-komponen lain.