

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, kajian BE tersebut perlu dijalankan di pusat kajian BE yang telah diperiksa dan diakreditasi oleh Bahagian Regulatori Farmasi Negara (NPRA). Walau 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. 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 penilaian untuk menentukan keperluan pemeriksaan kajian BE.

2. SKOP

Permohonan Penilaian Keperluan Pemeriksaan Kajian BE hanya 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;

Dan bertujuan untuk menyokong pendaftaran produk di Malaysia.

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 BEEC/F-017 yang boleh diperolehi di laman sesawang NPRA. Permohonan penilaian keperluan pemeriksaan kajian BE perlu dibuat oleh syarikat tempatan (Malaysia) yang akan mendaftarkan produk tersebut dengan NPRA.

Satu borang permohonan adalah untuk satu produk. Sila senaraikan semua kajian BE yang akan digunakan untuk menyokong pendaftaran produk tersebut di dalam borang yang sama. Kajian BE yang akan digunakan untuk produk yang berbeza perlu menggunakan borang permohonan yang berbeza. Borang permohonan yang telah lengkap boleh dihantar kepada PKKK. 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. Setiap permohonan akan disaring dalam tempoh masa 30 hari bekerja dari tarikh permohonan lengkap diterima di mana tempoh masa ini adalah untuk keseluruhan proses saringan.

Pegawai SBEEC akan membuat saringan awal berdasarkan maklumat yang disertakan bersama borang permohonan. Pegawai SBEEC akan meminta maklumat serta dokumen-dokumen yang diperlukan daripada pemohon melalui emel. Di antara maklumat dan dokumen-dokumen yang diperlukan adalah *Laporan Penilaian*, *Kelulusan Menjalankan Kajian BE*, *Ringkasan Kajian BE*, *Laporan Pemeriksaan* dan lain-lain dokumen yang dirasakan perlu untuk membuat penilaian. Masa saringan akan berhenti setelah pegawai SBEEC menghantar emel tersebut.

Pihak pemohon perlu menyerahkan dokumen-dokumen yang diminta dalam tempoh masa 30 hari bekerja dari tarikh penerimaan emel. Dokumen-dokumen tersebut perlu dihantar dengan melengkapkan maklumat di dalam borang *Maklumat Untuk Penilaian Kajian BE Bagi Menentukan Keperluan Pemeriksaan* (BEEC/F-017-L1). Borang ini perlu dihantar dalam format "word" atau "docx". Dokumen-dokumen lampiran bersama borang tersebut perlu dihantar di dalam bentuk salinan lembut (*softcopy*) dalam format *pdf* dengan fungsi carian (*OCR pdf*) melalui pautan yang akan disertakan oleh pegawai SBEEC.

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.

Proses saringan ke-2 hanya bermula setelah pegawai SBEEC menerima dokumen-dokumen yang diminta semasa proses saringan awal. Masa saringan akan disambung semula setelah maklumbalas lengkap diterima. Permohonan akan dianggap lengkap jika dokumen-dokumen seperti di bawah telah diperolehi selepas saringan awal walaupun dokumen tambahan yang diminta tidak diperolehi dalam masa yang ditetapkan:

- a) Ringkasan laporan kajian BE
- b) Kelulusan RA dan EC untuk menjalankan kajian BE
- c) Laporan pemeriksaan pusat kajian BE yang berkaitan

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

- i. Menggunakan Bahasa Malaysia atau Bahasa Inggeris.
- ii. Maklumat kajian yang disenaraikan hendaklah konsisten dengan dokumen-dokumen yang disertakan.
- iii. Laporan penilaian yang disertakan hendaklah mengandungi maklumat penilaian untuk kajian yang disenaraikan serta bahagian yang menyatakan status komplians GCP untuk kajian yang dinilai adalah komponen penting untuk penilaian.
- iv. Semua maklumat di dalam dokumen yang dihantar tidak boleh ditapis. 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 telah lengkap dan proses penilaian permohonan bermula.

4.4. Penilaian Permohonan

Tempoh masa penilaian adalah 45 hari bekerja. Tempoh masa penilaian 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 masih akan meneruskan penilaian dan memberi cadangan keputusan berdasarkan maklumat dan dokumen yang telah diperolehi.

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 oleh PPPK.
- Pemeriksaan diperlukan sebelum kajian BE diterima untuk penilaian lanjut oleh 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 penentuan keperluan pemeriksaan kajian BE. 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 keperluan pemeriksaan kajian BE 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



| Deskripsi | | | | | | | |
|---------------|---|--|---|---|--|--|-------|
| Mula | Penghantaran Permohonan: | Saringan Awal: | Penghantaran Dokumen: | Saringan ke-2: | Penilaian: | Keputusan: | Tamat |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Agen tempatan yang dilantik bagi tujuan pendaftaran produk. | <ul style="list-style-type: none"> • Pegawai akan membuat saringan dan memastikan maklumat lengkap • Pegawai akan meminta beberapa dokumen seperti laporan pemeriksaan dan lain-lain | <ul style="list-style-type: none"> • Mengantar dokumen yang diminta bersama borang BEEC/F-017-L1 • Semua dokumen dan borang hanya perlu dihantar di dalam bentuk salinan lembut (<i>softcopy</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • Pegawai membuat semakan pada dokumen dan borang yang dihantar adalah tepat dan lengkap • Pegawai akan meminta dokumen tambahan, jika perlu. • Pegawai akan mengeluarkan emel notifikasi | <ul style="list-style-type: none"> • Pegawai boleh meminta dokumen tambahan, jika perlu • Penilaian berdasarkan 3 komponen seperti di Lampiran 1 | <ul style="list-style-type: none"> • Dimaklumkan melalui emel • Keputusan dibuat berdasarkan maklumat yang diperolehi semasa saringan dan penilaian sahaja | |
| Tempoh Masa | | | | | | | |
| | | 30 Hari Bekerja | 30 Hari Bekerja | Sebahagian dari Saringan Awal | | 45 Hari Bekerja | |
| Tanggungjawab | | | | | | | |
| | Pemohon | Pegawai SBEEC | Pemohon | Pegawai SBEEC | Pegawai SBEEC | Pegawai SBEEC | |

Lampiran 1**KOMPONEN YANG DIPERTIMBANGKAN SEMASA PENILAIAN**

| Kajian BE | |
|---|---|
| Formulasi produk | Dipadankan dengan <i>study design</i> yang digunakan untuk kajian BE beserta 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 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 |

| | |
|--|--|
| produk oleh RA selain NPRA | keyakinan bahawa kepatuhan kajian BE telah 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. |
| Tapak Kajian yang terlibat semasa menjalankan Kajian BE | |
| Status pemeriksaan oleh NPRA | <p>Maklumat ini akan diperolehi secara dalaman NPRA. 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 di minta. 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, 1st Ed, 2014 |
| Badan Rujukan pemeriksaan BE | Regulatori NPRA untuk | <ul style="list-style-type: none"> ○ USFDA ○ MHRA ○ 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 beserta komponen-komponen lain.

Status Pendaftaran Produk

| | |
|--|--|
| Senarai negara dimana 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. |
|--|--|

| | |
|-------------------|---|
| | <p>Negara rujukan NPRA adalah United Kingdom, Sweden, France, United States of America, Australia, Canada, Japan and Switzerland</p> |
| Laporan Penilaian | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Laporan Penilaian dari negara bukan rujukan boleh dipertimbangkan dimana penilaian akan dibuat dengan teliti dengan mengambil kira penilaian yang telah dibuat terhadap status kepatuhan kajian dengan keperluan GCP dan juga keperluan regulatori antarabangsa.</p> |
