

**MANUAL PERMOHONAN PENILAIAN PENENTUAN KEPERLUAN  
PEMERIKSAAN KAJIAN BIOEKUIVALENS  
APPLICATION MANUAL FOR THE EVALUATION ON THE NEED FOR  
BIOEQUIVALENCE STUDY INSPECTION**

**1. PENGENALAN/ INTRODUCTION**

Berdasarkan Arahan Di Bawah Peraturan 29, PKDK 1984, Bilangan 12 Tahun 2020, penilaian penentuan keperluan pemeriksaan kajian BE (BEDE) dijalankan berdasarkan prinsip penilaian risiko untuk:

*Based on the Directive Under Regulation 29, Control of Drugs and Cosmetics Regulations 1984, Number 12 of 2020, the evaluation to determine the need for BE study inspection (BEDE) is conducted based on the principle of risk assessment for:*

- a) Kajian BE yang dijalankan di Pusat Kajian BE yang tidak disenaraikan dalam Program Komplians Pusat Kajian BE NPRA

*BE studies conducted at BE Centres not listed in the NPRA BE Centre Compliance Programme,*

**ATAU**

OR

- b) Kajian BE yang dijalankan bukan dalam tempoh sah Program Komplians Pusat Kajian BE NPRA

*BE studies conducted outside the valid period of the NPRA BE Centre Compliance Programme,*

**ATAU**

OR

- c) Kajian BE yang dijalankan tidak pernah diperiksa oleh NPRA semasa pemeriksaan surveilans atau pemeriksaan kajian spesifik.

*BE studies that have never been inspected by the NPRA through surveillance or study-specific inspection.*

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. Walau bagaimanapun, surat pengecualian BEIR yang tidak mempunyai atau melepasi tarikh luput boleh dipertimbangkan bagi tujuan pendaftaran tertakluk kepada pertimbangan PPPK, NPRA.

*The implementation of this directive supersedes the Directive Under Regulation 29, Control of Drugs and Cosmetics Regulations 1984, Numbers 5 and 8 of 2016, regarding the evaluation of BE Centre Inspection Reports (BEIR) for Product Registration and BE Study Notification. However, BEIR exemption letters that do not have an expiry date or have not yet expired may be considered for registration purposes, subject to the discretion of the CPCE, NPRA.*

Manual ini bertujuan menerangkan proses permohonan BEDE.

*This manual aims to outline the application process for BEDE.*

## 2. SKOP/ SCOPE

Permohonan BEDE hanya boleh diterima bagi tujuan untuk menyokong pendaftaran produk di Malaysia. Permohonan ini diperlukan untuk kajian BE selaras dengan keperluan direktif yang dikeluarkan oleh PPPK, NPRA dalam bentuk dos berikut:

*Applications for BEDE will only be accepted for the purpose of supporting product registration in Malaysia. This application is required for BE studies in accordance with the directives issued by the CPCE, NPRA, for the following dosage forms:*

- a) Produk generik *immediate release* dalam bentuk dos *oral solid*. [Tarikh kuatkuasa 1 Januari 2012]

*Generic immediate-release products in oral solid dosage forms. [Effective date: 1 January 2012]*

- b) Produk generik modified release bersifat *extended, prolonged, sustained* dll. [Tarikh kuatkuasa 12 Jun 2013]

*Generic modified-release products such as extended, prolonged, sustained, etc. [Effective date: 12 June 2013]*

- c) Produk generik dalam bentuk dos tablet / kapsul bersifat *effervescent, dispersible, orodispersible, sublingual, buccal* dan *chewable*. [Tarikh kuatkuasa 1 Januari 2018]

*Generic products in tablet/capsule dosage forms that are effervescent, dispersible, orodispersible, sublingual, buccal, or chewable. [Effective date: 1 January 2018]*

Maklumat keperluan kajian BE bagi tujuan pendaftaran produk generik boleh dirujuk melalui laman sesawang berikut: [Bioequivalence \(BE\) Main Page \(npra.gov.my\)](http://npra.gov.my). Sebarang pertanyaan lanjut berkenaan kajian BE yang digunakan bagi tujuan pendaftaran, *biowaiver considerations*, atau *Malaysia Comparator Product*, sila hubungi Seksyen Ubat Generik, PPPK melalaui emel berikut: [be\\_sug@npra.gov.my](mailto:be_sug@npra.gov.my).

*Information on the BE study requirements for generic product registration can be referred to on the following website: [Bioequivalence \(BE\) Main Page \(npra.gov.my\)](http://npra.gov.my). For any further inquiries regarding BE studies used for registration purposes, biowaiver considerations, or the Malaysia Comparator Product, please contact the Generic Medicines Section, CPCE, via the following email: [be\\_sug@npra.gov.my](mailto:be_sug@npra.gov.my).*

### 3. GLOSARI / GLOSSARY

ASEAN	<i>Association of Southeast Asian Nations</i> <i>Association of Southeast Asian Nations</i>
BE	Bioekuivalens Bioequivalence
BEIR	Penilaian Laporan Pemeriksaan Pusat Kajian BE <i>Bioequivalence Study Center Inspection Report</i>
CAPA	Tindakan pembetulan dan pencegahan <i>Corrective and Preventive Action</i>
CRO	<i>Contract Research Organisation</i> <i>Contract Research Organisation</i>
EC	Jawatankuasa Etika <i>Ethics Committee</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i> <i>European Medicines Agency</i>
GCP	Amalan Klinikal Baik <i>Good Clinical Practice</i>
GLP	Amalan Makmal Baik <i>Good Laboratory Practice</i>
KKM	Kementerian Kesihatan Malaysia <i>Ministry of Health Malaysia</i>
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, United Kingdom</i>
NPRA	Bahagian Regulatori Farmasi Negara, <i>National Pharmaceutical Regulatory Agency</i>
PPPK CPCE	Pusat Pendaftaran Produk dan Kosmetik <i>Centre of Product and Cosmetic Evaluation</i>
PKKK CCQC	Pusat Komplians dan Kawalan Kualiti <i>Centre of Compliance and Quality Control</i>
PPPK CPCE	Pusat Penilaian Produk dan Kosmetik <i>Centre of Product and Cosmetic Evaluation</i>
QA	<i>Quality Assurance</i>
RA	Badan Regulatori <i>Regulatory Authority</i>
SBEEC	Seksyen Pusat Kajian BE dan Jawatankuasa Etika <i>Bioequivalence Centre and Ethics Committee Section</i>
USFDA	<i>United States Food and Drug Administration</i>

#### 4. PROSEDUR PERMOHONAN / APPLICATION PROCEDURE

Carta alir prosedur permohonan adalah di gambar rajah 1.

*The flowchart for the application procedure is shown in Figure 1.*

##### 4.1. Borang Permohonan / Application Form

Permohonan perlu menggunakan borang permohonan N3-FR-80 versi terkini yang boleh diperolehi di laman sesawang NPRA. Permohonan BEDE perlu dibuat oleh syarikat tempatan (Malaysia) yang akan mendaftarkan produk tersebut dengan NPRA.

*The application must be made using the latest version of the N3-FR-80 application form, which can be obtained from the NPRA website. BEDE applications must be submitted by a local (Malaysian) company that will register the product with NPRA.*

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

*Each BEDE application is valid for only BE study(ies) involving a single product strength.*

*For example:*

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

*If Product A 4mg and Product A 8mg are conducted in two separate BE studies, two BEDE applications are required.*

Walau bagaimanapun, sekiranya;

*However, if:*

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

*Product A 4mg (fasting) and Product A 4mg (fed) were conducted in two separate BE studies, and only one BEDE application was required.*

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.

*Applicants must ensure that only the BE study(ies) necessary to support the registration of the product in Malaysia are submitted for evaluation. Submitting BE studies beyond the requirements for product registration in Malaysia may result in delays in the screening and evaluation activities conducted by 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.

*The completed hardcopy application form can be submitted by hand or via post to SBEEC, PKKK. However, application forms that are incomplete or do not meet the minimum criteria will be immediately rejected at the SBEEC counter. The screening period will only commence once a complete application has been received.*

#### **4.2. Yuran Permohonan/ Application Fee**

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

*Currently, no fees are charged. The fee amount and payment process will be updated once approval is obtained.*

#### **4.3. Saringan Permohonan/ Screening of Application**

Setiap permohonan akan melalui dua (2) proses saringan, iaitu:

*Each application will undergo two (2) screening processes:*

##### **4.3.1. Pra-saringan/ Pre-screening**

Pra-saringan awal di kaunter SBEEC dilakukan untuk memastikan permohonan yang diterima adalah lengkap dan boleh diterima untuk aktiviti penyaringan dan penilaian lanjut.

*The pre-screening at the SBEEC counter is conducted to ensure that the received application is complete and acceptable for further screening and evaluation activities.*

#### 4.3.2. Saringan/ Screening

Aktiviti ini dijalankan untuk memohon dokumen sokongan yang diperlukan. Senarai dokumen serta pautan untuk memuatnaik dokumen akan dimajukan oleh pegawai penyaring melalui emel. Secara umumnya, setiap permohonan akan disaring dalam tempoh 30 hari bekerja dari tarikh permohonan lengkap diterima di mana tempoh ini adalah untuk keseluruhan proses saringan.

*This activity involves requesting the necessary supporting documents. The list of required documents, along with a link to upload them, will be provided by the screening officer via email. Generally, each application will be screened within 30 working days from the date a complete application is received; this period covers the entire screening process.*

Dokumen yang diperlukan dalam bentuk salinan lembut (*softcopy*) adalah seperti berikut:

*The required documents in softcopy format are as follows:*

- a) Borang Maklumat Untuk Penilaian Kajian BE Bagi Menentukan Keperluan Pemeriksaan (N3-FR-51) versi terkini yang juga dikenali sebagai *L1 Form*.  
*The latest version of the Information Form for BE Study Evaluation to Determine the Need for Inspection (N3-FR-51), also known as the L1 Form.*
- b) *Marketing Authorization Letter* bagi produk yang disenaraikan di Bahagian 2 (4) *L1 Form*  
*Marketing Authorization Letter for the product listed in Section 2 (4) of the L1 Form.*
- c) *Assessment Report/ Public Assessment Report (PAR)* bagi produk yang disenaraikan di Bahagian 2 (4) *L1 Form*  
*Assessment Report/ PAR for the product listed in Section 2 (4) of the L1 Form.*
- d) Ringkasan Laporan Kajian BE (*Clinical Study Report*)  
*Summary of the BE Study Report (Clinical Study Report).*
- e) Kelulusan daripada RA tempatan untuk menjalankan kajian BE  
*Approval from the local RA to conduct the BE study.*

- f) Kelulusan daripada EC untuk menjalankan kajian BE  
*EC approval to conduct the BE study.*
  
- g) Bukti bahawa EC berdaftar dengan RA tempatan semasa kelulusan (e) di atas diperolehi  
*Proof that the EC was registered with the local RA at the time approval (e) was obtained.*
  
- h) Bukti bahawa kajian BE yang sama diperiksa dan dinilai oleh RA bagi tujuan pendaftaran produk  
*Proof that the same BE study was inspected and evaluated by the RA for product registration purposes.*
  
- i) Laporan pemantauan yang dijalankan oleh penaja/*contract research organisation* (CRO) untuk kajian BE tersebut.  
*Monitoring report conducted by the sponsor/CRO for the listed BE study(ies).*
  
- j) Perincian *protocol deviation* yang dilaporkan di dalam Laporan Kajian BE  
*Details of protocol deviations reported in the BE Study Report.*
  
- k) Perincian *method deviation* yang dilaporkan di dalam Laporan Bioanalitikal  
*Details of method deviations reported in the Bioanalytical Report.*
  
- l) Perincian aktiviti *repeat analysis & reinjection* yang dilaporkan di dalam Laporan Bioanalitikal  
*Details of repeat analysis & reinjection activities reported in the Bioanalytical Report.*
  
- m) Perincian aktiviti *manual integration & reintegration* yang dijalankan & dilaporkan di dalam Laporan Bioanalitikal  
*Details of manual integration & reintegration activities conducted and reported in the Bioanalytical Report.*



- n) Perincian *subject exclusion* daripada pengiraan farmakokinetik & statistik  
*Details of subject exclusions from pharmacokinetic & statistical calculations.*
- o) *Quality Assurance Statement* bagi kajian klinikal dan bioanalitikal  
*Quality Assurance Statement for the clinical and bioanalytical studies.*
- p) Laporan Bioanalitikal penuh yang merangkumi lampiran-lampiran laporan tersebut.  
*Complete Bioanalytical Report, including all appendices.*
- q) Laporan pemeriksaan penuh, surat penutupan (*closure letter*), laporan CAPA & surat USFDA 483 bagi kedua-dua tapak klinikal dan bioanalitikal.  
*Full inspection report, closure letter, CAPA report, and USFDA 483 letter for both the clinical and bioanalytical sites.*

Nota:

*Note:*

- Dokumen (a) perlu dihantar dalam format .doc/.docx (*Microsoft Word*)  
*Document (a) must be submitted in .doc/.docx (Microsoft Word) format.*
- 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 penyaring.  
*Documents (b) to (o) must be submitted as softcopies in PDF format with searchable OCR via the link provided by the screening officer.*
- Kesemua dokumen yang dikemukakan hendaklah dikemukakan di dalam Bahasa Melayu atau Bahasa Inggeris.  
*All submitted documents must be in either Malay or English.*
- Semua maklumat di dalam dokumen yang dihantar tidak boleh ditapis oleh pemohon. Dalam keadaan di mana maklumat tidak boleh didedahkan kepada pemohon, pusat kajian BE boleh melindungi dokumen tersebut dengan kata laluan sebelum dimuatnaik kedalam pautan yang disediakan atau menghantar dokumen tersebut terus kepada pegawai penyaring. Kata laluan bagi dokumen tersebut boleh dikongsikan kepada NPRA secara terus melalui emel.

*The applicant must not redact information in the submitted documents. Suppose certain information cannot be disclosed to the applicant. In that case, the BE centre may password-protect the document before uploading it to the provided link or send the documents directly to the screening officer. The password for the document can be shared directly with NPRA via email.*

- Sekiranya pautan yang diberikan tidak berfungsi, pemohon diminta untuk mengemukakan pautan alternatif agar kesemua dokumen dapat dimuat turun oleh pegawai penyaring.

*If the link provided is not functioning, the applicant is requested to provide an alternative link to ensure the screening officer can download all documents.*

- Pemohon diminta untuk memaklumkan pegawai penyaring setelah kesemua dokumen selesai dimuatnaik.

*The applicant is asked to notify the screening officer once all documents have been successfully uploaded.*

Pemohon bertanggungjawab untuk memuatnaik kesemua dokumen dalam tempoh 30 hari bekerja dari tarikh penerimaan emel penyaringan. Kegagalan untuk menghantar dokumen dalam tempoh yang ditetapkan boleh menyebabkan permohonan tersebut ditolak.

*The applicant is responsible for uploading all documents within 30 working days from the date of receipt of the screening email. Failure to submit the documents within the specified timeframe may result in the application being rejected.*

Seterusnya, pegawai penyaring akan membuat saringan ke atas kesemua dokumen. Sekiranya dokumen yang dimajukan tidak lengkap, pegawai penyaring boleh memohon maklumat serta dokumen tambahan melalui emel. Masa saringan akan terhenti setelah pegawai penyaring menghantar emel tersebut. Proses ini dipanggil sebagai satu *correspondence*.

*Subsequently, the screening officer will review all submitted documents. If the documents are incomplete, the screening officer may request additional information and documents via email. The screening period will be paused once the screening officer sends the email. This process is referred to as correspondence.*

Jika maklum balas atau dokumen yang diterima adalah tidak lengkap susulan satu *correspondence* atau bukan dalam tempoh masa yang ditetapkan, permohonan akan ditolak.

*If the response or documents received are incomplete following a correspondence or if they are not provided within the stipulated timeframe, the application will be rejected.*

Berdasarkan maklum balas dan dokumen tambahan yang diterima, pegawai penyaring SBEEC akan meminta maklumat dan dokumen tambahan jika perlu. Jika maklum balas atau dokumen yang diterima adalah tidak lengkap susulan satu *correspondence* atau bukan dalam tempoh masa yang ditetapkan, permohonan akan ditolak.

*Based on the feedback and additional documents received, the SBEEC screening officer may request further information and documents if necessary. If the response or documents received are incomplete following such correspondence or if they are not provided within the specified timeframe, the application will be rejected.*

Pihak pemohon perlu menyerahkan kesemua dokumen yang disenaraikan di atas dalam tempoh yang ditetapkan oleh pegawai penyaring. Kegagalan untuk menghantar dokumen yang disenaraikan di atas dengan satu *correspondence* boleh menyebabkan permohonan tersebut ditolak.

*Applicant must submit all the listed documents before the due date set by the screener. Failure to submit the listed documents following a correspondence may result in the application being rejected.*

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

*Documents submitted must meet the following criteria:*

- i. Menggunakan Bahasa Malaysia atau Bahasa Inggeris.

*Use Malay or English language.*

[Nota: Sebarang terjemahan yang perlu dilakukan hendaklah dilakukan oleh *certified translator* dan disahkan oleh bahagian *Quality Assurance* pusat kajian BE yang berkaitan.]

*[Note: Any required translations must be performed by a certified translator and validated by the Quality Assurance department of the relevant BE study centre.]*

- ii. Maklumat kajian yang disenaraikan hendaklah konsisten dengan dokumen-dokumen yang disertakan.

*The information listed in the study must be consistent with the documents provided.*

- iii. PAR yang disertakan hendaklah mengandungi maklumat penilaian untuk kajian BE yang dikemukakan serta bahagian yang menyatakan status komplians GCP untuk kajian yang dinilai adalah komponen penting untuk penilaian.

*The submitted PAR must include evaluation information for the submitted BE study, and the section stating the GCP compliance status for the evaluated study is an essential component for the assessment.*

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

*The applicant will receive an email notification once all the requested information and documents are complete and the application evaluation process begins.*

#### **4.4. Penilaian Permohonan/ Application Evaluation**

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

*The evaluation period is 45 working days and will begin after the screening process is completed, which is one working day after all the information and documents have been received.*

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.

*The evaluation will be based on three main components: the BE Study, the BE Centre and the Product Registration Status. The important information considered during the evaluation for each component is detailed in Appendix 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.

*The evaluating officer may request additional information/ documents if necessary to assess the relevant risks. The applicant must submit the additional information/ documents within 30 working days. If no response is received within the specified timeframe, the evaluating officer reserves the right to reject the application under evaluation.*

#### **4.5. Keputusan Permohonan / *Application Decision***

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

*The evaluation decision will be communicated to the applicant via email. Among the possible outcomes are:*

- Pemeriksaan kajian BE tidak diperlukan. Kajian BE boleh diterima untuk penilaian lanjut PPPK.

*BE study inspection is exempted. The BE study can be accepted for further CPCE evaluation.*

- Pemeriksaan diperlukan sebelum kajian BE diterima untuk penilaian lanjut PPPK.

*Inspection is required before the BE study can be accepted for further CPCE evaluation.*

- Lain-lain keputusan yang relevan berdasarkan hasil penilaian yang dibuat.

*Other relevant decisions, based on the results of the evaluation conducted.*

Keputusan adalah muktamad. Sebarang rayuan tidak akan diterima.

*The decision is final. No appeals will be accepted.*

Walau bagaimanapun, pemohon boleh menghantar permohonan baru jika tidak bersetuju dengan keputusan penilaian. Pemohon perlu menyertakan maklumat serta dokumen tambahan supaya penilaian baru yang dibuat adalah berdasarkan maklumat tambahan. Untuk permohonan baru, prosedur yang

sama masih terpakai. Pegawai penyaring akan membuat penilaian awal untuk menentukan permohonan tersebut boleh diterima untuk penilaian lanjut.

*Nevertheless, the applicant may resubmit the application as a new application if they disagree with the evaluation decision. The applicant is required to provide additional information and documents so that the new evaluation is based on the supplementary information. The same procedures apply to new applications. The screening officer will assess the latest information to determine whether the application is eligible to be accepted for evaluation.*

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.

*For decisions stating that a BE study inspection is not required, this decision is based on the information obtained during the submission of the BEDE application. Acceptance of the BE study to support product registration is still subject to further consideration and evaluation by the evaluating officer at PPPK during the full assessment for product registration.*

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 pemohon dan/ atau tapak kajian yang terlibat tidak bersetuju untuk diperiksa, laporan kajian BE yang dikemukakan dianggap tidak memuaskan dan akan ditolak.

*If the detailed evaluation reveals doubts about the data reported in the BE Study Report, NPRA still reserves the right to inspect the involved study site. The inspection exemption granted during the BEDE evaluation is, therefore, null and void. The outcome of the inspection will determine the acceptance status of the evaluated BE study. If the applicant and/ or involved study site refuses to be inspected, the submitted BE study report will be deemed unsatisfactory and will be rejected.*

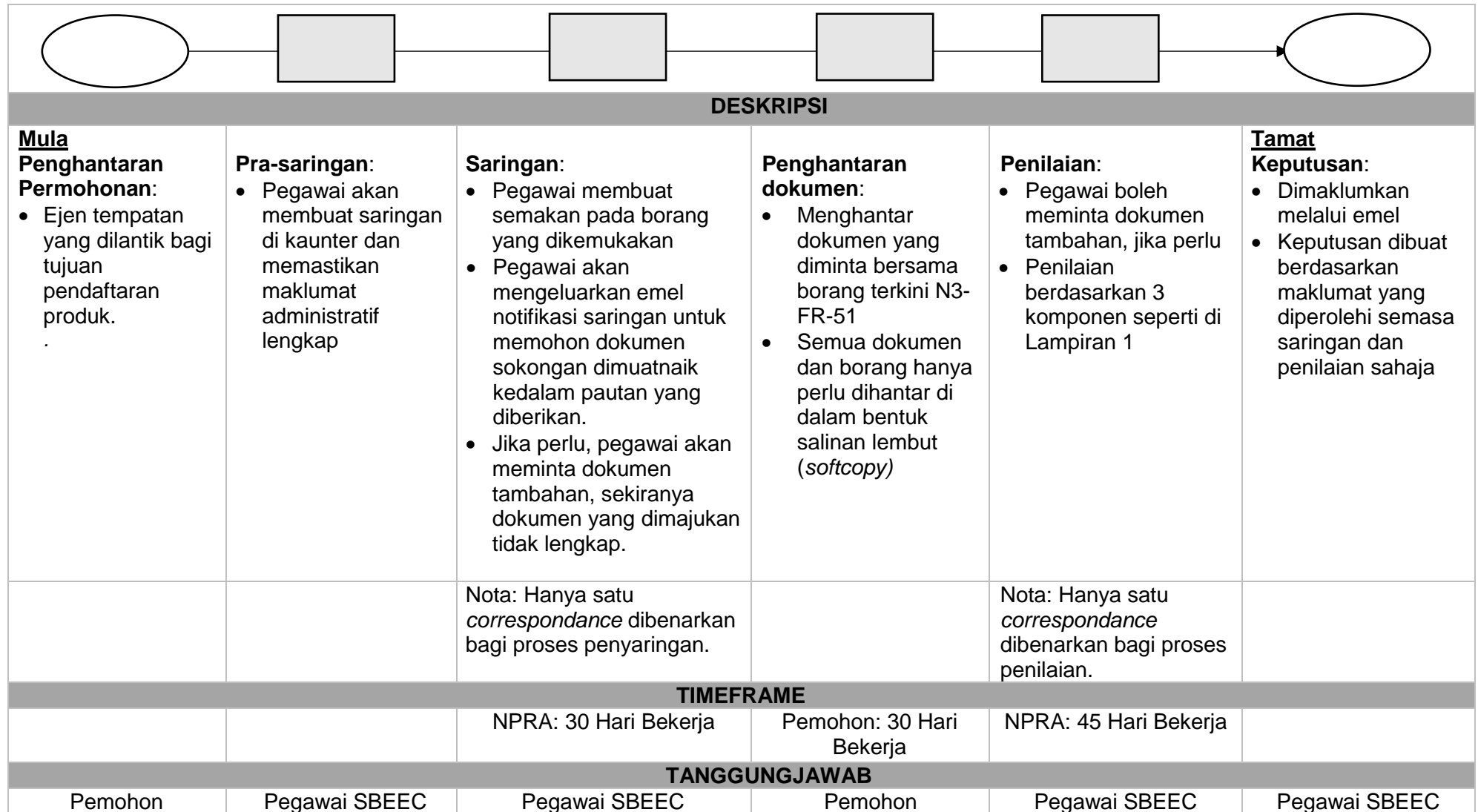
## 5. PERTANYAAN/ INQUIRIES

Jika terdapat sebarang pertanyaan, sila hubungi pegawai SBEEC di emel: [beec@npra.gov.my](mailto: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.*

*If there are any inquiries, please contact the SBEEC officer at the email address: beec@npra.gov.my. For all email inquiries, please use the following prefix at the beginning of the subject line in the "SUBJECT" field of the email. For example: BEDE - Application for BE Study Inspection Requirement Evaluation - Product ABC.*

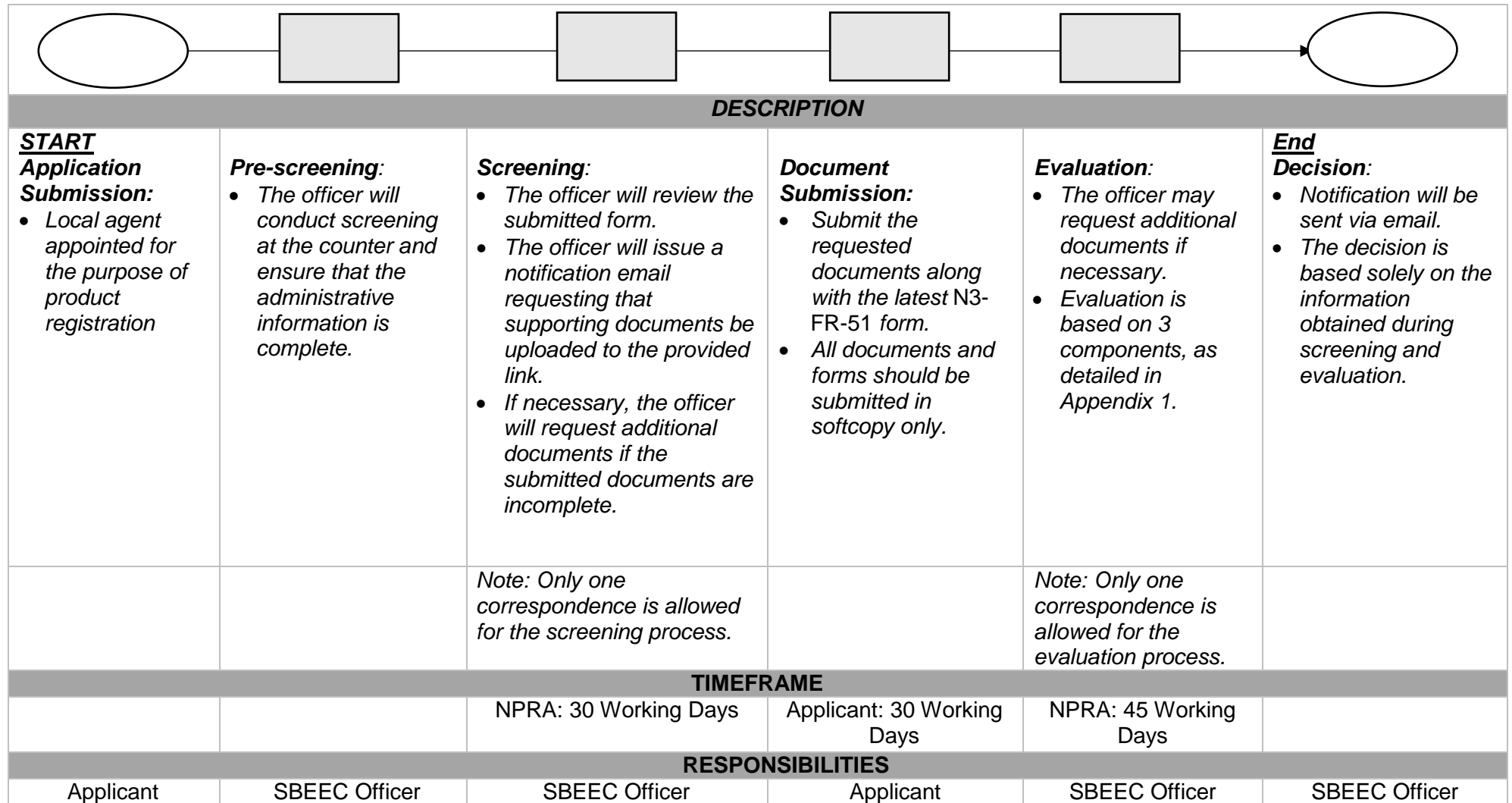
<b>Awalan Prefix</b>	<b>Tujuan Pertanyaan Purpose of Inquiry</b>
BEDE	Penilaian penentuan keperluan pemeriksaan kajian BE <i>Assessment of the need for a BE study inspection</i>
BEDN	Pemeriksaan BE dalam negara <i>Local BE inspections</i>
BELN	Pemeriksaan BE luar negara <i>Foreign BE inspections</i>
ECU	Makluman berkaitan jawatankuasa etika yang berdaftar dengan Pihak Berkuasa Kawalan Dadah seperti senarai ahli jawatankuasa yang telah dikemaskini atau laporan tahunan. <i>Notification related to registered ethics committees with the Drug Control Authority, such as updated committee members' list or annual reports</i>
ECI	Pendaftaran dan pemeriksaan jawatankuasa etika <i>Registration and inspection of ethics committees</i>
QUERY	Sebarang pertanyaan umum <i>General inquiries</i>

**GAMBAR RAJAH 1: CARTA ALIR PROSES PERMOHONAN PENILAIAN KEPERLUAN PEMERIKSAAN KAJIAN BE (BEDE)**





**FIGURE 1: FLOWCHART OF BEDE APPLICATION PROCESS**



## Lampiran 1

### KOMPONEN YANG DIPERTIMBANGKAN SEMASA PENILAIAN

---

#### Status Pendaftaran Produk

---

Senarai negara di mana produk berkaitan telah didaftarkan di 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, Switzerland, EMA *Cemtralised Procedure*, dan *WHO Prequalified Medicines*.

Laporan daripada RA di bawah 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 seperti RA di bawah EMA 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	Dokumen yang menunjukkan kajian BE yang sama telah diterima oleh RA selain NPRA. Maklumat ini penting untuk meningkatkan keyakinan bahawa kepatuhan kajian BE telah

---

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

---

### **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"><li>o Skop pemeriksaan</li><li>o Kajian BE, produk kajian dan tarikh kajian yang diperiksa</li><li>o Penemuan untuk setiap pemeriksaan</li><li>o CAPA yang telah diambil</li></ul>
------------------------------	--

---

---

o 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

- o RA yang menjalankan pemeriksaan
- o Skop dan tarikh pemeriksaan
- o Penemuan dan CAPA yang diambil
- o Keputusan pemeriksaan
- o 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 semasa penilaian Laporan Pemeriksaan

*Malaysian Guideline for Bioequivalence Inspection*

---

- 
- RA Rujukan NPRA untuk pemeriksaan BE
- USFDA
  - UKMHRA
  - EMA atau beberapa RA di bawahnya seperti:
    - 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
  - World Health Organization (WHO) Inspection Report

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.

---

## Appendix 1

### COMPONENTS CONSIDERED DURING ASSESSMENT

---

#### **Status of Product Registration**

---

*List of countries where the product has been registered.*

*Countries where the RA serves as a reference for NPRA in product assessments will enhance confidence that the bioequivalence study has been evaluated alongside compliance with international regulatory requirements.*

*The NPRA's reference countries are the United Kingdom, Sweden, France, the United States, Australia, Canada, Japan, Switzerland, EMA Centralised Procedure, and WHO Prequalified Medicines.*

*Reports from the RA under the EMA can also be considered.*

---

*Public Assessment Report (PAR)*

*This document is crucial as evidence that the study used for product registration in that country is equivalent to the study that will be used for registration in Malaysia.*

*Key information in the Assessment Report that will be considered includes the details of evaluated studies (such as the protocol number and the outcome of the study) and the compliance status of these studies with GCP requirements and international regulatory requirements.*

*Assessment Reports from non-reference countries such as RA under the EMA can be considered, where assessments will be conducted meticulously, taking into account the assessment of the study's compliance status with GCP requirements and international regulatory requirements.*

---

**BE Study**

---

<i>Product formulation</i>	<i>Matched with the study design used for the bioequivalence study along with relevant guidelines.</i>
<i>RA and EC approval</i>	<i>Approval is obtained from the appropriate RA, and the EC granting approval is an EC recognised in that country.</i>
<i>The guidelines used as references.</i>	<i>The bioequivalence study submitted to support product registration in Malaysia should be conducted based on ASEAN guidelines. Other guidelines, such as those from EMA and USFDA, are also considered.</i>
<i>The RA inspection was conducted on the same bioequivalence study.</i>	<i>Bioequivalence studies that have been inspected by the RA, especially by the RA referenced by NPRA for BE inspections, are given higher priority during assessment and increase confidence that the bioequivalence study complies with GCP, GLP principles, and relevant international regulatory requirements. The scope of the conducted inspection will also be considered during the assessment.</i>
<i>Monitoring by the Sponsor or CRO</i>	<i>Monitoring records by the sponsor or CRO during the conduct of the bioequivalence study will enhance confidence in the level of GCP compliance for the related BE study.</i>
<i>The acceptance status of the bioequivalence study to support product registration requirements by RA other than NPRA.</i>	<i>Evidence that the same bioequivalence study has been accepted by RA other than NPRA. This information is crucial to enhance confidence that the compliance of the bioequivalence study has been taken into account during assessments made by the relevant RAs.</i>
<i>Information related to the bioequivalence study conduct.</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ <i>Study date and site - Clinical and Bioanalytical: Information will be evaluated alongside the inspections previously undergone by the study site.</i></li></ul>

---



- 
- *Number of subjects and subject compliance with the study protocol - Protocol deviation: The risk increases as the number of deviations increases.*
  - *Sample analysis details - deviation, reanalysis, reinjection, reintegration, and others: The risk increases as the number increases.*
  - *Pharmacokinetic data and statistical analysis details - subject exclusion and others: The risk increases as the number increases.*
  - *QA involvement: Comprehensive QA involvement during the study will enhance confidence in the level of GCP & GLP compliance.*

---

***Study sites involved during the conduct of the Bioequivalence Study***

---

*The inspection status conducted by NPRA*

*This information will be obtained internally. For Bioequivalence Study Centers that have been inspected by NPRA, important information during assessment includes:*

- *Inspection scope*
- *BE study, test product and date of study conduct*
- *Findings for each inspection*
- *CAPA that have been implemented*
- *Inspection outcome*

*Findings that impact the study under assessment will receive more detailed consideration, and additional information may be requested. The provided supplementary information is crucial in determining the assessment decision. Findings classified as critical and major are expected to directly affect the study being assessed.*

---

*Inspection status by RA other than NPRA.*

- *RA that conducted the inspection.*
  - *Scope and date of the inspection.*
  - *Findings and CAPA implemented.*
  - *Inspection outcome.*
-

- 
- *Type of study, test product, and the date of the study that was inspected.*

*The inspection date and scope are crucial elements during the assessment process. A focused inspection scope increases the likelihood of an outcome requiring an inspection. Moreover, regular inspections of study centres by RAs referenced by NPRA enhance confidence in study centre compliance with international regulatory requirements. A similar approach is used during the assessment of NPRA inspection reports.*

---

*References during the Assessment of Inspection Reports*      *Malaysian Guideline for Bioequivalence Inspection*

- 
- The RA referenced by NPRA for BE inspections.*
- *USFDA*
  - *UKMHRA*
  - *EMA or several RAs under it, such as:*
    - *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), etc.*
  - *WHO Inspection Report*

*Inspection reports from the RA referenced by NPRA for BE inspections will enhance confidence that the BE study centres conduct studies in compliance with international regulatory requirements. However, for RAs that are not referenced by NPRA for BE inspections, their reports will be periodically considered after a thorough review of the report, along with other components.*

---