

# 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

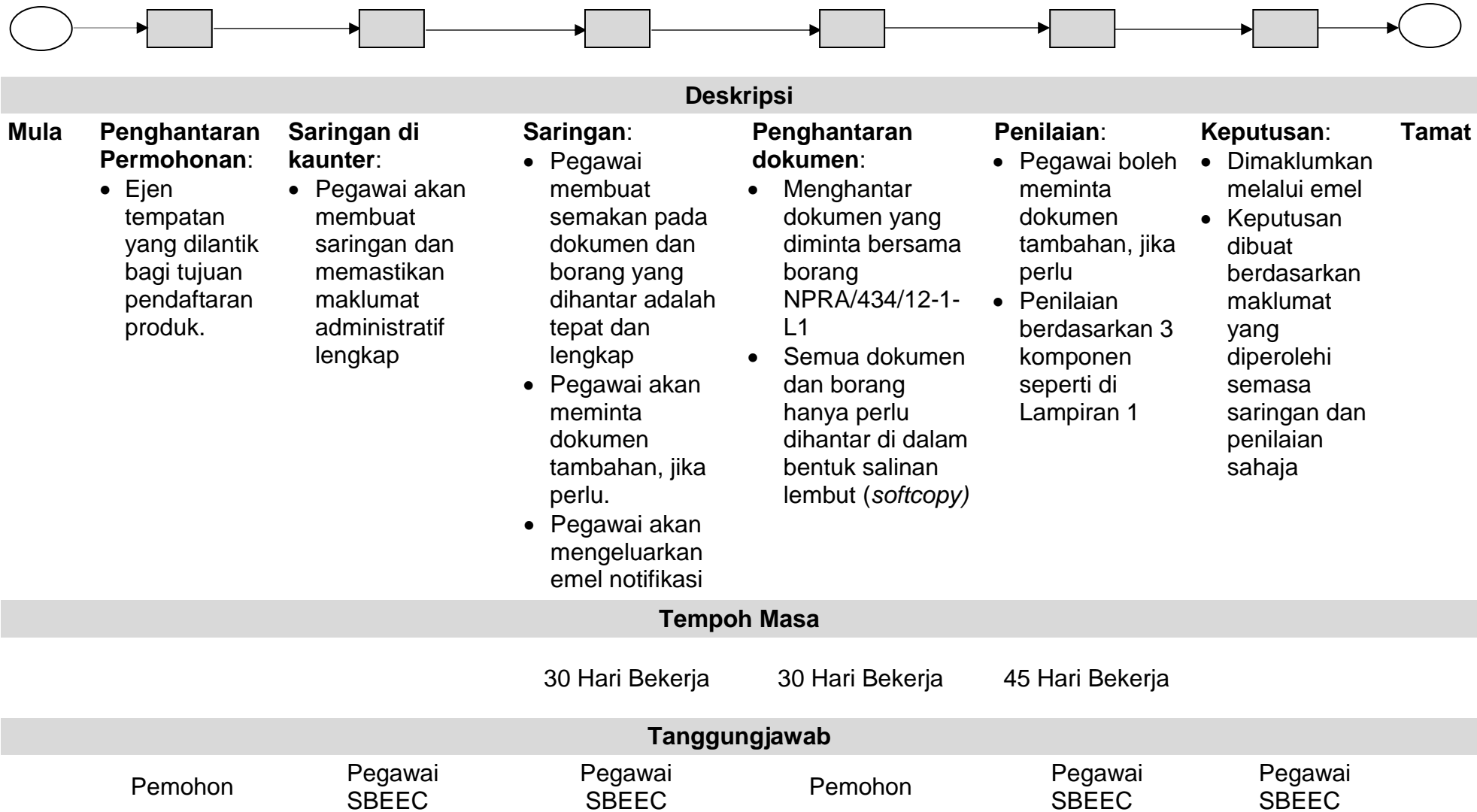
Jika terdapat sebarang pertanyaan, sila hubungi pegawai SBEEC di emel: [beec@npa.gov.my](mailto:beec@npa.gov.my). Bagi semua pertanyaan melalui emel, sila gunakan awalan seperti di bawah pada permulaan tajuk di ruang "PERKARA" emel. Sebagai contoh, *BEDE - Permohonan penilaian keperluan pemeriksaan kajian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

<b>Awalan</b>	<b>Tujuan Pertanyaan</b>
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.
<b>Kajian BE</b>	
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"> <li>○ Tarikh dan tapak kajian - Klinikal dan Bioanalitikal: Maklumat akan dinilai bersama pemeriksaan yang pernah dilalui oleh tapak kajian.</li> <li>○ Jumlah subjek dan kepatuhan subjek terhadap protokol kajian - <i>Protocol deviation</i>: Risiko semakin tinggi jika jumlahnya semakin banyak.</li> <li>○ Perincian analisis sampel - <i>deviation, reanalysis, reinjection, reintegration</i> dan lain-lain: Risiko semakin tinggi jika jumlahnya semakin banyak.</li> <li>○ Perincian analisis data farmakokinetik dan statistik – <i>subject exclusion</i> dan lain-lain: Risiko semakin tinggi jika jumlahnya semakin banyak.</li> <li>○ 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>○ Skop pemeriksaan</li> <li>○ Kajian BE, produk kajian dan tarikh kajian yang diperiksa</li> <li>○ Penemuan untuk setiap pemeriksaan</li> <li>○ CAPA yang telah diambil</li> </ul>
------------------------------	---

- 
- 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"> <li>○ USFDA</li> <li>○ UKMHRA</li> <li>○ EMA atau beberapa badan regulatori di bawahnya seperti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• National Agency for the Safety of Medicine and Health Products (ANSM), France</li> <li>• Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)</li> <li>• Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES) dan lain-lain</li> </ul> </li> </ul>

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.

# APPLICATION MANUAL FOR THE EVALUATION ON THE NEED FOR BIOEQUIVALENCE STUDY INSPECTION

## 1. INTRODUCTION

In general, based on the Directive Under Regulation 29 of the Control of Drugs and Cosmetics Regulations (CDCR) 1984, Number 1 of 2011, all bioequivalence (BE) studies conducted to support product registration in Malaysia must be carried out at BE study centers that have been inspected and accredited by the National Pharmaceutical Regulatory Agency (NPRA).

However, as per the Directive Under Regulation 29 of CDCR 1984, Number 12 of 2020, BE studies conducted at BE study centers that have not been inspected by NPRA or are not within the validity period of BE center listing in the NPRA BE Center Compliance Program can be considered for further assessment by the Center for Product and Cosmetic Assessment (CPCE). This is subject to the outcome of the assessment for the need of Bioequivalence study inspections. (BEDE).

Implementation of this directive replaces the Directive Under Regulation 29 of CDCR 1984, Number 5 and Number 8 of 2016 related to the assessment of BE center inspection reports (BEIR) for Product Registration and BE Study Notification. Hence, this manual aims to explain the BEDE application process.

## 2. SCOPE

BEDE applications can only be accepted for the purpose of supporting product registration in Malaysia. These applications are required for BE studies conducted:

- a) At BE centers not listed in the NPRA BE Center Compliance Program;
- b) Outside the validity period of BE center listing in the NPRA BE Center Compliance Program.

## 3. GLOSSARY

ASEAN	Association of Southeast Asian Nations
BE	Bioequivalence
BEIR	Bioequivalence Study Center Inspection Report
CAPA	Corrective and Preventive Action
CRO	Contract Research Organisation
EC	Ethics Committee
EMA	European Medicines Agency
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Good Laboratory Practice
MOH	Ministry of Health Malaysia
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, United Kingdom
NPRA	National Pharmaceutical Regulatory Agency, Ministry of Health Malaysia
CCQC	Centre of Compliance and Quality Control
CPCE	Centre of Product and Cosmetic Evaluation
QA	Quality Assurance
RA	Regulatory Authority
SBEEC	Bioequivalence Centre and Ethics Committee Section
USFDA	United States Food and Drug Administration

#### **4. APPLICATION PROCEDURE**

The flowchart for the application procedure is shown in Figure 1

##### **4.1. Application Form**

Applications must be made using the NPRA/434/12-1 application form, available on the NPRA website. BEDE applications should be submitted by local companies (Malaysia) intending to register the product with NPRA.

Each BEDE application is intended for one BE study involving a single product strength only. For example;



- If Product A 4mg & Product A 8mg are studied in 2 different BE studies, then two BEDE applications are needed.

However, if;

- Product A 4mg (fasting) & Product A 4mg (fed) are studied in 2 different BE studies, only one BEDE application is required.

Applicants need to ensure that only the necessary BE study to support product registration in Malaysia is submitted for assessment. Submitting BE studies exceeding the requirements for product registration in Malaysia may cause delays in the screening and assessment activities conducted by SBEEC.

Hardcopy application forms that are complete can be submitted in person or by mail to SBEEC, CCQC. However, incomplete application forms or those that do not meet the minimum criteria will be rejected at the SBEEC counter. The screening period will only commence after a complete application is received.

#### **4.2. Application Fee**

Currently, no fees are imposed. The fee amount and payment process will be updated upon approval.

#### **4.3. Application Screening**

Each application will go through 2 screening processes: initial screening and second screening. Initial screening involves administrative screening activities at the SBEEC counter. Subsequent screening is carried out after a complete application is received at the SBEEC counter. Each application will be screened within 30 working days from the date of receipt of a complete application, and this period covers the entire screening process.

The SBEEC officer will proceed with the next screening based on the information provided in the application form. The SBEEC officer will request further information and required documents from the applicant through email. The screening process will pause once the SBEEC officer sends out the email.

Among the information and documents required in soft copy are as follows:

- r) Maklumat Untuk Penilaian Kajian BE Bagi Menentukan Keperluan Pemeriksaan (NPRA/434/12-1-L1) form, also known as L1 Form.
- s) Marketing Authorization Letter for products listed in Section 2 (4) of L1 Form
- t) Public Assessment Report (PAR) for products listed in Section 2 (4) of L1 Form
- u) Summary of the Clinical Study Report for the BE study.
- v) Local regulatory authority approval for conducting the BE study.
- w) Ethics committee approval for conducting the BE study
- x) Evidence of ethics committee registration with the local regulatory authority during the acquisition of approval (e) above.
- y) Evidence that the same BE study has been reviewed and evaluated by a regulatory authority for product registration purposes.
- z) Monitoring reports conducted by the sponsor during the BE study.
- aa) Details of protocol deviations reported in the Clinical Study Report.
- bb) Details of method deviations reported in the Bioanalytical Report.
- cc) Details of repeat analysis and reinjection activities conducted and reported in the Bioanalytical Report.
- dd) Details of manual integration and reintegration activities conducted and reported in the Bioanalytical Report.
- ee) Details of subject exclusion from pharmacokinetic and statistical calculations.
- ff) Quality Assurance Statement for both clinical and bioanalytical studies.
- gg) Full Bioanalytical Report.
- hh) Full inspection reports, closure letters, CAPA reports, and USFDA 483 letters for both clinical and bioanalytical sites.

Note:

- Document (a) must be submitted in .doc/.docx format (Microsoft Word).
- Documents (b) to (o) must be submitted as soft copies in pdf format with searchable text (OCR pdf) through the link provided by the SBEEC officer.
- All submitted documents must be either in Malay or English.

The applicant must submit all the listed documents within 30 working days from the date of email receipt. Failure to submit the required documents within this timeframe may result in the rejection of the application.

Based on the information and documents received, the SBEEC officer may request additional information and documents if necessary. If the response or documents received are incomplete or not within the specified timeframe, the application will be rejected.

The submitted documents must adhere to the following conditions:

- v. Utilize Malay or English.  
[Note: Any necessary translations must be performed by a certified translator and certified by the Quality Assurance section of the relevant BE study center.]
- vi. The listed study information must be consistent with the attached documents.
- vii. The included PAR must contain assessment information for the listed study, and the section indicating GCP compliance status for the assessed study is a crucial component for evaluation.
- viii. No information in the submitted documents can be redacted by the applicant. In cases where information cannot be disclosed to the applicant, the study center can send the document directly to NPRA.

The applicant will receive notification via email once all requested information and documents are complete, and the application assessment process commences.

#### **4.4. Application Assessment**

The assessment period is 45 working days and will commence after the screening process is complete, which is one working day after all required information and documents are received.

Assessment will be based on three main components: BE Study, Study Site, and Product Registration Status. Important information considered during the assessment for each component is detailed in Appendix 1.

Assessors may request additional information/documents if necessary to evaluate relevant risks. The applicant must provide the additional information/documents within 30 working days. Failure to respond within the specified time frame allows the assessor to reject the ongoing application.

#### **4.5. Application Decision**

The assessment outcome will be communicated to the applicant via email. Possible outcomes include:

- No study inspection is required. The BE study can be accepted for further CPCE assessment.
- Inspection is required before the BE study can be accepted for further CPCE assessment.
- Other relevant decisions based on the assessment outcome

The decision is final, and appeals will not be accepted.

Applicants dissatisfied with the assessment decision can reapply as a new application. However, applicants are advised to provide additional information or documents to ensure that the new assessment is based on supplementary information. For new applications, the same procedure applies.

For outcomes indicating that no study inspection is required, this decision is based on the information obtained during the submission of the BEDE application. The acceptance of the BE study to support product registration remains subject to further consideration and assessment by assessors at CPCE when conducting a full assessment for product registration.

If the detailed assessment results raise doubts about the reported data in the BE Study Report, NPRA reserves the right to conduct an inspection at the involved

study site. The inspection exemption granted during the BEDE assessment will be revoked. The outcome of the conducted inspection will determine the acceptance status of the evaluated BE study. If the involved study site does not agree to be inspected, the submitted BE Study Report is considered unsatisfactory and will be rejected.

## 5. INQUIRY

For any inquiries, please contact SBEEC officers via email at [beec@npra.gov.my](mailto:beec@npra.gov.my). When sending inquiries via email, please use the prefixes listed below at the beginning of the subject in the "SUBJECT" field. For example, BEDE - Application for assessment of the need for a BE study inspection - Product ABC.

<b>Prefix</b>	<b>Purpose of Inquiry</b>
BEDE	Assessment of the need for a BE study inspection
BEDN	Local BE inspections
BELN	Foreign BE inspections
ECU	Notification related to registered ethics committees with the Drug Control Authority, such as updated committee members' list or annual reports
ECI	Registration and inspection of ethics committees
QUERY	General inquiries

**FIGURE 1: FLOW CHART FOR THE ASSESSMENT OF THE NEED FOR BIOEQUIVALENCE STUDY INSPECTION**



Deskripsi							
<b>Start</b>	<b>Application Submission:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Local agent appointed for product registration purposes.</li> </ul>	<b>Screening at the Counter:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Officers will conduct screening and ensure complete administrative information.</li> </ul>	<b>Screening:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>The officer reviews the documents and forms submitted for accuracy and completeness.</li> <li>The officer may request additional documents if necessary.</li> <li>The officer will send out notification email.</li> </ul>	<b>Document Submission:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sending the requested documents along with form NPRA/434/12-1-L1</li> <li>All documents and forms only need to be submitted in softcopy.</li> </ul>	<b>Evaluation:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>The officer may request additional documents if necessary.</li> <li>Assessment based on the 3 components as outlined in Annex 1.</li> </ul>	<b>Decision:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Notification provided via email.</li> <li>Decisions made based solely on the information obtained during screening and assessment.</li> </ul>	<b>End</b>
Timeframe							
			30 Working Days	30 Working Days	45 Working Days		
Tanggungjawab							
Applicant	SBEEC Officer	SBEEC Officer	Applicant	SBEEC Officer	SBEEC Officer		

**Annex 1****COMPONENTS CONSIDERED DURING ASSESSMENT****Status of Product Registration**

List of countries where the product has been registered.	Countries where the Regulatory Authority (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, and Switzerland. Reports from the European Medicines Agency (EMA) regulatory body 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 detail 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 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.
<b>BE Study</b>	
Product formulation	Matched with the study design used for the bioequivalence study along with relevant guidelines.
RA and EC approval	Approval is obtained from the appropriate RA, and the EC granting approval is an EC recognized in that country.
The guidelines used as references.	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.
The RA inspection conducted on the same bioequivalence study.	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.
Monitoring by the Sponsor or CRO	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.
The acceptance status of the bioequivalence study	Evidence that the same bioequivalence study has been accepted by RA other than NPRA.



---

to support product registration requirements 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.
---	--

---

Information related to the bioequivalence study conduct.	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Study date and site - Clinical and Bioanalytical: Information will be evaluated alongside the inspections previously undergone by the study site.</li> <li>○ Number of subjects and subject compliance with the study protocol - Protocol deviation: The risk increases as the number of deviation increases.</li> <li>○ Sample analysis details - deviation, reanalysis, reinjection, reintegration, and others: The risk increases as the number increases.</li> <li>○ Pharmacokinetic data and statistical analysis details - subject exclusion and others: The risk increases as the number increases.</li> <li>○ QA involvement: Comprehensive QA involvement during the study will enhance confidence in the level of GCP &amp; GLP compliance.</li> </ul>
--	---

---

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

---

The inspection status conducted by NPRA	<p>This information will be obtained internally. For Bioequivalence Study Centers that have been inspected by NPRA, important information during assessment includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inspection scope</li> <li>○ BE study, test product and date of study conduct</li> </ul>
---	--

---

- 
- 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 outcome requiring an inspection. Moreover, regular inspections of study centers by RAs referenced by NPRA enhance confidence in study center compliance with international regulatory requirements. A similar approach used during assessment of NPRA inspection reports.

---

References during the assessment of Inspection Reports

Appendix I and II, Malaysian Guideline for Bioequivalence Inspection

---

- 
- The Regulatory Authority 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) and etc.

Inspection reports from the RA referenced by NPRA for BE inspections will enhance confidence that the BE study centers conduct studies in compliance with international regulatory requirements. However, for RA 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.

---