

RINGKASAN HASIL INSPEKSI CPOB

INSPEKSI PT BIO FARMA

Fasilitas Produksi Bulk Vaksin Polio (Gedung 36 L1), Injeksi Volume Kecil Vaksin nOPV2 (Gedung 43), Vaksin dan Sera (Vaksin BCG) (Gedung 36 L4, Gedung 36 L5, Gedung 19 L1), dan Vaksin Virus (Vaksin Hepatitis B, Seasonal Flu, IPV) (Gedung 19 L1 dan 2)

Nomor Inspeksi	LI/01/23/025
Tanggal Inspeksi	23-26 Mei 2023
Ruang Lingkup Inspeksi	Inspeksi dalam rangka Pendalaman Pemenuhan CPOB Fasilitas Produksi Bulk Vaksin Polio (Gedung 36 L1), Injeksi Volume Kecil Vaksin nOPV2 (Gedung 43), Vaksin dan Sera (Vaksin BCG) (Gedung 36 L4, Gedung 36 L5, Gedung 19 L1), dan Vaksin Virus (Vaksin Hepatitis B, Seasonal Flu, IPV) (Gedung 19 L1 dan 2)
Cakupan Inspeksi	Area yang diinspeksi: 1. Gedung 36 Lantai 1: Pembuatan bulk monovalent nOPV2 2. Gedung 43 Lantai 2 (FL3): Formulasi, Pengisian, dan pengemasan vial Vaksin Novel Oral Poliomyelitis Tipe 2 (nOPV2) 3. Gedung 43 Lantai 1: Pelabelan dan pengemasan sekunder vial Vaksin Novel Oral Poliomyelitis Tipe 2 (nOPV2) 4. Gedung 43 basement: Penyimpanan vial Vaksin Novel Oral Poliomyelitis Tipe 2 (nOPV2) sebelum dan setelah pengemasan 5. Gedung 36 Lantai 4: Formulasi, Pengisian, Liofilisasi, dan Pengemasan vial Vaksin BCG 6. Gedung 36 Lantai 5: Inspeksi visual vial dan penyimpanan Vaksin BCG 7. Gedung 19 Lantai 2: Formulasi dan Pengisian 8. Gedung 19 Lantai 1: Pelabelan dan pengemasan sekunder 9. Gedung 19 Lantai 3: Pengujian mutu mikrobiologi (PMM) 10. Gedung 3 Lantai 3: Pengujian mutu kimia-fisika (PMKF) 11. Gedung 33 Lantai 1: Pengujian mutu vaksin virus (PMVV), Patologi dan Toksikologi 12. Gedung 35 Lantai 1: Laboratorium Hewan Uji Monyet 13. Gedung 20: Gudang bahan baku dan bahan kemas Inspeksi mencakup semua aspek CPOB antara lain sistem mutu, manajemen risiko mutu, pengendalian perubahan, penanganan penyimpangan, pengkajian mutu produk, sistem CAPA, personalia, bangunan dan fasilitas, sarana penunjang, peralatan, produksi, cara penyimpanan dan pengiriman obat yang baik, pengawasan mutu, keluhan dan penarikan produk, dokumentasi, kegiatan alih daya dan kualifikasi dan validasi.
Ringkasan Observasi	<u>Fasilitas Produksi Bulk Vaksin Polio (Gedung 36 L1)</u> Tahapan proses produksi sel vero mencakup: Resusitasi sel (transfer ke TCF 225, inkubasi awal, medium change, Pasase 1 (200 ml), Pasase 2 (800 ml), Pasase 3 (16L), Pasase 4 (48L), Pasase 5 (200L). Inkubasi setiap tahapan sekitar 5 (lima) hari pada suhu 36oC kecuali pada Pasase 5 selama 6 (enam) hari. Media yang digunakan adalah media DME. <u>Fasilitas Produksi Injeksi Volume Kecil Vaksin nOPV2 (Gedung 43)</u> Tahapan Formulasi, <i>Fill and Finish</i> diawali dengan proses <i>thawing</i>, kemudian proses formulasi secara open process di BSC (homogenisasi dengan <i>stirrer</i>), lalu masuk ke dalam tangki 500L (vessel 2) untuk homogenisasi dan <i>adjustment</i> (sebelum masuk vessel 2 dilakukan satu kali filtrasi dengan filter 0,22 mikron). Final bulk ini yang kemudian <i>difilling</i> pada <i>integrated filling machine</i>. Vial dicuci dan depirogenasi pada <i>tunnel</i>, <i>rubber stopper</i> dan <i>flip off</i> (RTS) disterilisasi.

Setiap selesai produksi, seluruh peralatan bekas didekontaminasi. tersedia otoklaf dekontaminasi untuk tiap tahapan proses (formulasi dan filling).

Pengemasan produk nOPV2 dilakukan di Lt. 1 Gedung 43. Gedung 43 Lt.1 disiapkan untuk 4 (empat) lini pengemasan, namun yang saat ini sudah lengkap terpasang alat baru Lini Packaging 1. Lini Packaging 1 telah dilengkapi dengan *integrated packaging line* yang mampu melaksanakan kegiatan inspeksi visual, *labelling*, *cartooning*, *wrapping* dan *bundling* secara berurutan.

Fasilitas Produksi Vaksin dan Sera (Vaksin BCG) (Gedung 36 L4, Gedung 36 L5, Gedung 19 L1)

Produksi rutin produk Vaksin BCG belum berjalan, saat ini masih proses pengurusan NIE baru. Aktivitas yang sudah dilakukan pada fasilitas vaksin BCG Gedung 36 Lantai 4 berupa kualifikasi peralatan dan validasi proses (termasuk proses aseptis). Proses formulasi dan filling dilakukan dalam satu ruangan yang sama. Tersedia CCTV untuk pemantauan selama proses.

Tahapan proses *fill and finish* mencakup pencucian vial, depirogenasi vial, *filling* dan *half stoppering*, *Automatic Loading Freeze Dryer*, Liofilisasi, *Automatic Loading Freeze Dryer*, *Capping*, pencucian badan luar vial, dan penyimpanan di *Cold Room*.

Inspeksi visual dilakukan di Gedung 36 lantai 5, kemudian pengemasan sekunder berupa *labelling* dan *cartoning* dilakukan di Gedung 19 Lantai 1.

Fasilitas Produksi Vaksin Virus (Vaksin Hepatitis B, Seasonal Flu, IPV) (Gedung 19 L1 dan 2)

Secara umum, proses produksi di Gedung 19 terdiri dari persiapan formulasi, proses formulasi, proses filling, di Lantai 2, serta pengemasan dan distribusi di Lantai 1. Persiapan formulasi dilakukan penimbangan eksipien, pelarutan eksipien, filtrasi eksipien, sterilisasi alat dan eksipien. Pada proses formulasi aktivitas yang dilakukan adalah transfer bulk dan eksipien ke dalam *mixing vessel*, proses *mixing*, transfer ke botol untuk kemudian dilanjutkan ke proses filling atau disimpan di *cold room* tidak langsung proses filling. Selanjutnya proses filling dilakukan persiapan bahan kemas, pencucian dan depirogenasi untuk kemasan vial dan ampul, proses filling. Pada kemasan yang telah di filling, dilakukan inspeksi visual. Hasil inspeksi yang memenuhi syarat, kemudian dilakukan pengemasan labelling dan cartoning.

Perubahan bermakna (major) sejak inspeksi terakhir antara lain:

a. Terkait Vaksin nOPV2

- Perubahan Critical Proses Parameter (CPP) suhu inkubasi biakan virus nOPV2 dari 33,3 °C menjadi 33,3 - 34,0 °C (Major).
- Penghapusan parameter pengujian RCT marker (Major)

b. Terkait Vaksin BCG (Major)

- Perubahan fasilitas Formulasi, filling, liofilisasi vaksin BCG vaksin BCG dari Gedung 12 menjadi Gedung 36
- Perubahan batch size produksi
 - Perubahan batch size formulasi dari 5 liter menjadi 12 liter
 - Perubahan batch size filling dari 7000 ampul menjadi 24000 vial
- Perubahan proses produksi
 - Perubahan proses loading/ unloading, liofilisasi
 - Perubahan volume filling vaksin ke dalam kemasan dari 80 Dosis bayi/ampul (0,5 mL) menjadi 20 dosis bayi/vial (0,31 mL)
 - Perubahan target konsentrasi final bulk dari 3 mg/mL menjadi 1,5 mg/mL
 - Perubahan volume filling pelarut NaCl, sehingga Volume

	• Pelarut (NaCl Fisiologis) yang direkonstitusi berubah dari 4 ml menjadi 1,1 ml c. Terkait Vaksin Hep B 0,5 mL dan 1 mL - Penambahan vendor Serum Institute of India Pvt. Ltd sebagai produsen zat aktif HbsAg bulk (Major) d. Terkait Vaksin Flubio - Penyesuaian strain HA sesuai dengan rekomendasi WHO untuk Vaksin Seasonal Flu; serta Perubahan penandaan kemasan terkait penyesuaian strain HA PT Bio Farma memiliki sistem mutu yang kuat dan secara umum semua aspek sistem mutu telah diimplementasikan antara lain QRM, PQR, penanganan penyimpangan, pengendalian perubahan, penanganan keluhan dan sistem recall, internal audit dan eksternal audit, sistem CAPA, personil dll. Namun komitmen terhadap perbaikan berkesinambungan termasuk dalam menindaklanjuti CAPA dan manajemen risiko mutu perlu ditingkatkan. Sistem penjaminan mutu steril kaitannya dengan pelaksanaan produksi dan <i>personnel aseptic behavior</i> perlu ditingkatkan. Secara umum, peralatan di area produksi dan laboratorium telah dilengkapi dengan prosedur pengoperasian dan pemeliharaan. Peralatan kritis dan sarana penunjang kritis telah dikualifikasi. Validasi media fill, validasi proses, validasi metode analisis, validasi pembersihan, dan validasi desinfeksi telah didesain dan dilakukan. Namun demikian, sistem pemeliharaan sarana penunjang dan monitoring lingkungan juga memerlukan perbaikan.
Kesimpulan	Berdasarkan hasil inspeksi, dapat disimpulkan bahwa pemenuhan CPOB di Fasilitas Produksi Bulk Vaksin Polio (Gedung 36 L1), Injeksi Volume Kecil Vaksin nOPV2 (Gedung 43), Vaksin dan Sera (Vaksin BCG) (Gedung 36 L4, Gedung 36 L5, Gedung 19 L1), dan Vaksin Virus (Vaksin Hepatitis B, Seasonal Flu, IPV) (Gedung 19 L1 dan 2) tergolong baik.