

RINGKASAN HASIL INSPEKSI CPOB

INSPEKSI PT BIO FARMA

Fasilitas Produksi Bulk ClinLot HepB inhouse (Gedung 16), Formulasi dan Filling vaksin Campak (Gedung 21), Formulasi dan Filling vaksin nOPV2 (Gedung 43 FL2), Bulk Anti Sera (Gedung Cisarua dan Gedung 40), Produk Antisera Formulasi Filling Antisera (Gedung 40), dan Formulasi dan Filling vaksin bakteri (Gedung 43 FL 1)

Nomor Inspeksi	LI/01/24/086
Tanggal Inspeksi	27 - 30 Agustus 2024
Ruang Lingkup Inspeksi	Inspeksi dalam rangka: 1. Sertifikasi Fasilitas Produksi Bulk ClinLot HepB inhouse (Gedung 16) 2. Sertifikasi Fasilitas Produksi Formulasi dan Filling vaksin Campak (Gedung 21) 3. Sertifikasi Fasilitas Produksi Formulasi dan Filling vaksin nOPV2 (Gedung 43 FL2) 4. Pendalaman Pemenuhan CPOB Fasilitas Produksi Bulk Anti Sera (Gedung Cisarua dan Gedung 40) 5. Pendalaman Pemenuhan Produk Antisera Formulasi Filling Antisera (Gedung 40) 6. Pendalaman Pemenuhan CPOB Fasilitas Produksi Formulasi dan Filling vaksin bakteri (Gedung 43 FL 1)
Cakupan Inspeksi	Area yang diinspeksi: 1. Fasilitas Produksi Bulk <i>Clinical Lot</i> Hepatitis B Inhouse (Gedung 16), yang diamati melalui jendela luar Gedung 16: Ruang purifikasi (16.L1.22), ruang pemecahan sel dan separasi (16.L.21), ruang fermentasi (16.L1.20); Kemudian dari koridor <i>Controlled Non Classified</i> (CNC) (16,L1,03) diamati ruangan: Filtrasi steril (16.L1.25), Insitu sterilisasi (16.L1.13), <i>wrapping room</i> (16.L1.11), <i>Washing Room</i> (16.L1.09). Terdapat beberapa ruangan yang tidak dapat diamati dari luar area <i>clean room</i>, namun diamati melalui <i>Closed-circuit Television</i> (CCTV) antara lain: Ruang preparasi media steril (16.L1.18), <i>Media Preparation</i> (16.L1.12) 2. Fasilitas Produksi Formulasi dan <i>Filling</i> Vaksin Campak (Gedung 21 Lantai 1), yang diamati melalui koridor CNC dan CCTV, antara lain meliputi ruang <i>washing</i> CNC, <i>Clean Material Storage</i>, <i>Washing</i> dan <i>Depyrogenation Room</i>, <i>Solution preparation room</i>, <i>Formulation & Filling Room</i> (area formulasi, area filling & <i>Stoppering</i>), area <i>Loading</i> dan <i>Unloading Freeze Dry</i>, <i>Capping Room</i>. 3. Fasilitas Produksi Formulasi <i>Filling</i> Vaksin Bakteri (Gedung 43 Lantai Dasar FL1), yang diamati melalui koridor CNC, antara lain meliputi area persiapan <i>excipient</i> kelas C, area filtrasi steril, area <i>bulk in</i>, area <i>filling</i> dan <i>capping</i>. 4. Fasilitas Pengemasan dan Inspeksi Visual (Gedung 43 Lantai 1) meliputi <i>Packaging Line</i> 1 dan 2, <i>visual inspection room (manual)</i>, dan area <i>external vial washer</i>. 5. Fasilitas Produksi Formulasi dan <i>Filling</i> Vaksin nOPV2 (Gedung 43 Lantai 2 FL2) yang diamati melalui koridor CNC dan CCTV, antara lain meliputi <i>tank room</i>, <i>formulation room</i>, <i>filling room</i>, <i>capping room</i>, <i>vial washing</i>, <i>external vial washer</i> 6. Fasilitas Produksi Bulk Anti Sera (Gedung Cisarua/Gedung 73) 7. Fasilitas Produksi Antisera (Gedung 40) yang diamati melalui koridor CNC dan CCTV antara lain <i>cold room</i>, <i>preparation of solution</i>, <i>diafiltration</i>, <i>purification</i>, <i>preparation of equipment</i>, <i>washing room</i>, <i>vial washing room</i>, dan <i>formulation</i>. 8. Fasilitas Produksi Media (Gedung 3 Lantai 2) yang diamati melalui koridor CNC: Ruang preparasi dan ruang cuci, ruang <i>filling</i> media dan buffer untuk pembuatan DS dan DP, ruang <i>filling</i> media untuk kebutuhan <i>Environmental Monitoring</i> (EM), area <i>unloading</i> autoklaf (LAFU), area tangki formulasi media dan buffer (hanya

	sebagian), area penerimaan bahan awal, ruang penyimpanan media dan <i>cold storage</i>. 9. Fasilitas Produksi Media (Gedung 33 Lantai 2) yang diamati melalui koridor CNC meliputi <i>Filtration Room</i> P-122 (termasuk area <i>filling</i> untuk kemasan botol dan <i>bag</i> 10 L dan 20 L), <i>Preparation Room</i> P-121, sebagian <i>Media Preparation Room</i> P-136, Ruang Penyimpanan Media P-117, <i>Cold Storage</i> P-139 dan P-140, Ruang <i>Washing</i> P-150; serta melalui CCTV, yaitu sebagian Ante Room P-137, sebagian <i>Media Preparation Room</i> P-136. 10. Sarana penunjang, meliputi: SPA Gedung 43 Lantai 6; sistem tata udara Gedung 43 FL 2; SPA dan sistem tata udara gedung 21 lantai 1; Buffer Tanki dan <i>Looping System Purified Water</i> (PW) dan <i>Water for Injection</i> (WFI), Sistem Tata Udara dan Pendingin serta Suplai Oksigen untuk Gedung 16. 11. Laboratorium Pengujian Mutu Vaksin Bakteri (PMVB), Pengujian Mutu Kimia Fisika (PMKF) dan Pengujian Mutu Mikrobiologi (PMM) (Gedung 19 Lantai 3 dan Gedung 3 Lantai 3): ruang pengujian in vitro 1 (untuk uji adsorpsi vaksin bakteri dan preparasi sampel pengujian potensi antisera), pengujian in vitro 2 (untuk uji identitas seperti flokulasi, aglutinasi), pengujian kimia fisika (untuk uji kadar protein, kandungan fenol, kandungan aluminium, kandungan thimerosal, pH) dan pengujian mikrobiologi (untuk uji sterilitas, uji endotoksin, uji biopositive dan uji GPT), ruang penyimpanan sampel dan ruang washing peralatan laboratorium. 12. Laboratorium Pengujian Mutu Vaksin Virus (PMVV) dan Laboratorium Patologi dan Toksikologi (Gedung 33 Lantai 1): ruang pengujian ELISA (untuk uji identitas, uji adsorpsi, uji potensi vaksin virus seperti Hepatitis B, IPV, Covid-19), ruang pengujian menggunakan sel kultur (untuk uji potensi vaksin virus seperti Campak, Rubella dan Polio), ruang preparasi suspensi sel, ruang uji PCR, ruang uji patologi dan toksikologi (untuk uji serologi dan monitoring kesehatan hewan), ruang inkubator penyimpanan sel kultur, ruang penyimpanan media, ruang penyimpanan sampel, ruang uji stabilitas dan ruang washing peralatan laboratorium. 13. Laboratorium Hewan untuk Pengujian Vaksin Virus dan Serum (Gedung 24A Lantai 1): ruang pengujian potensi secara in vivo untuk vaksin Hepatitis B dan antisera menggunakan hewan uji seperti mencit dan marmut, ruang pengujian pirogen menggunakan kelinci, ruang pengujian NVT vaksin Polio tipe 1 dan 3 menggunakan <i>Macaca fascicularis</i> dan ruang nekropsis. 14. Gudang Distribusi (Gedung 9) Inspeksi mencakup semua aspek CPOB antara lain sistem mutu, manajemen risiko mutu dan <i>contamination control strategy</i>, 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, inspeksi diri dan audit pemasok, dokumentasi, kegiatan alih daya, serta kualifikasi dan validasi.
Ringkasan Observasi	<u>Fasilitas Produksi Bulk Clinical Lot Hepatitis B Inhouse (Gedung 16)</u> Gedung 16 merupakan gedung <i>legacy</i> yang terakhir digunakan untuk memproduksi clinical lot DS Hep-B dengan surat persetujuan pembuatan obat uji klinik dari BPOM. Untuk dapat memenuhi persyaratan CPOB, Gedung 16 sudah direnovasi untuk tahap 1, renovasi tahap 2 akan dilakukan setelah tersertifikasi CPOB untuk pembuatan clinical lot Hep-B, dalam rangka pemenuhan desain fasilitas untuk pembuatan DS Hep-B dalam skala komersial terbatas. Pada saat kunjungan ke fasilitas, fasilitas dalam keadaan idle tidak memproduksi produk apapun. Kegiatan di area produksi hanya terbatas pada kegiatan pemantauan lingkungan. Peralatan untuk memproduksi protein HBsAg merupakan peralatan <i>existing</i> yang sudah terpasang sebelumnya, mencakup 2 (dua) buah fermentor (fermentor

inokulum dan fermentor produksi), sistem TFF dan *homogenizer*, *separator*, *ultrasentifugator*, sistem kromatografi penukar ion (IEC), sistem kromatografi *exclusion*, dan sentrifugasi kontinu.

Fasilitas Produksi Formulasi dan Filling Vaksin Campak (Gedung 21 Lantai 1)

Fasilitas Produksi Formulasi dan *Filling* Vaksin Campak merupakan gedung *legacy* untuk formulasi *filling liquid* dan liofilisasi. Peralatan utama berupa tangki formulasi, *vial washing machine*, *tunnel depyrogenation*, mesin *filling* dan *stoppering*, mesin *freeze dry*, mesin *capping*. Fasilitas juga dilengkapi dengan *mobile* LAF. Peralatan yang digunakan untuk memproduksi vaksin Campak merupakan peralatan *eksisting* yang sudah terpasang. Aktivitas dilakukan pada kelas kebersihan yang sesuai. Fasilitas secara umum dalam keadaan bersih dengan proses desinfeksi dilakukan secara berkala. Fasilitas Gedung 21 lantai 1 Departemen Formulasi dan Pengisian Vaksin 2 (FPV2) telah melaksanakan renovasi ruangan sepanjang Maret-September 2023.

Fasilitas Produksi Formulasi dan Filling Vaksin nOPV2 (Gedung 43 Lantai 2 FL2)

Fasilitas produksi FL 2 terletak di Lantai 2 Gedung 43, berada 1 (satu) lantai dengan *Filling Line* 3 dengan akses masuk yang sama hanya untuk menuju area CNC. Area dengan kelas kebersihan B mencakup area untuk kegiatan formulasi, *filling*, *capping*, dan *tank room*. Kegiatan formulasi tidak dapat dipantau langsung dari koridor CNC, namun tersedia CCTV untuk pengamatan kegiatan produksi. Sementara untuk kegiatan *filling* dan *capping*, seluruh kegiatan produksi dapat dipantau dari area tidak berkelas.

Proses produksi sebagian besar sudah menggunakan peralatan *closed system*, seperti penggunaan *single use system* untuk proses formulasi, CRABS untuk area *filling*, ORABS untuk area *capping*, penggunaan steril konektor dan/ atau BSC untuk pemasangan koneksi pada proses terbuka. Daftar Peralatan Produksi Utama mencakup: *Vial washing Machine*, *Depyrogenation Tunnel*, *Filling Machine*, *Capping Machine*, *Vial Washing External*, *Autoclave* Sterilisasi, *Autoclave* Dekontaminasi, dan *Biosafety Cabinet* (BSC). RABS dilengkapi dengan 4 (empat) unit CCTV

Fasilitas Produksi Media dan Buffer (Gedung 33 Lantai 2 dan Gedung 3 Lantai 2)

Fasilitas Produksi Media dan Buffer merupakan 2 (dua) fasilitas produksi yang digunakan untuk memenuhi kebutuhan produksi media dan *buffer* untuk produksi vaksin dan sera serta pembuatan media untuk kebutuhan pemantauan lingkungan (*environmental monitoring/ EM*). Gedung 3 Lantai 2 merupakan fasilitas pembuatan media yang baru untuk menambah fasilitas Gedung 33 yang sudah *over capacity*. Fasilitas produksi untuk pembuatan media Gedung 33 Lantai 2 merupakan fasilitas *legacy* yang sudah ada sejak tahun 1992. Fasilitas produksi untuk pembuatan media produksi dan pemantauan lingkungan di Gedung 3 Lantai 2 merupakan fasilitas yang masih baru dan selesai dikonstruksi pada tahun 2020.

Peralatan utama yang tersedia di fasilitas produksi media dan buffer (Gedung 33 Lantai 2 dan Gedung 3 Lantai 2) antara lain autoklaf untuk sterilisasi peralatan, timbangan untuk menimbang bahan baku media dan buffer, tangki *mixing*, LAFU untuk proses filtrasi dan *filling*, serta mesin *filling* ke dalam *bag*. Transfer media dan buffer hasil *mixing* dari ruang *media preparation* ke ruang *filtration* menggunakan sistem *piping* untuk kemudian difiltrasi di bawah LAFU dan di-*filling* ke dalam wadah botol, *disposable bag*, maupun cawan petri. Pengisian ke dalam wadah botol di Gedung 33 Lantai 2 dilakukan secara manual, sedangkan ke dalam *disposable bag* dilakukan menggunakan mesin *filling*. Di Gedung 3 Lantai 2, proses *filling* ke dalam kemasan *bag* dan cawan petri dilakukan menggunakan mesin dan dilakukan di ruangan terpisah yang dilengkapi LAFU. Proses *filling* kemasan *bag* menggunakan mesin *filling* yang dilengkapi dengan RABS.

Fasilitas Produksi Formulasi Filling Vaksin Bakteri (Gedung 43 Lantai Dasar FL1)

Pada saat kunjungan tidak ada proses produksi yang dilakukan. Validasi proses telah dilakukan untuk produk TT dan Td pada bulan Mei 2024, dan untuk produk DT dan DTP pada bulan Juni 2024. Setelah proses produksi DTP selesai diproduksi di awal Juli 2024, belum ada proses produksi lagi di fasilitas tersebut. Belum ada produksi produk Pentabio karena bahan baku HbsAg yang belum tersedia. Proses filtrasi telah menggunakan PUPSIT. Masih dilakukan optimasi untuk pelaksanaan PUPSIT terhadap *bulk* API.

Transfer hasil mixing ke mesin filling melalui piping. Mesin *filling* merupakan ORABS yang proses produksinya dapat dilihat dari area CNC. PCM tersedia di mesin, terletak di area kritikal termasuk di dekat filling nozzle. Akses ke mesin filling kelas A dilakukan menggunakan *gloves*.

Fasilitas Produksi Bulk Antisera (Gedung Cisarua)

Secara umum, fasilitas di Cisarua terdiri dari beberapa fasilitas istal kuda yang terbagi menjadi istal karantina dan istal kuda yang lolos karantina, lab plasmaferesis, gudang pakan, fasilitas *breeding* mencit, fasilitas *breeding* kelinci, fasilitas pemeliharaan ayam, kandang ayam, dan kandang domba. Tidak ada perubahan bermakna sejak inspeksi terakhir ke fasilitas tersebut pada tahun 2019.

Beberapa peralatan yang dimiliki di laboratorium plasmaferesis di fasilitas Cisarua antara lain *water bath*, LAF, *vacuum pump*, *orbital shaker*, *hematology analyzer* Hemavet, dan *blood rocker* (untuk homogenisasi sampel).

Fasilitas Produksi Bulk Antisera dan Formulasi Filling Antisera (Gedung 40)

Preparasi larutan untuk proses pemurnian dilakukan di ruang *Preparation of Solution* (40.1.C.05) yang dilengkapi dengan LAF kelas A dengan latar belakang kelas C. Salah satu kegiatan di ruang tersebut adalah proses pengumpulan endapan yang menempel pada filter cloth dari hasil filtrasi hari kedua. Selain itu ruangan juga digunakan untuk produksi larutan NaCl-Fenol dan larutan lain yang diperlukan untuk proses pemurnian. Di ruang *Purification* tersedia tangki pemurnian 400L #119MVES-04 yang telah digunakan sejak tahun 2022 dan alat filtrasi menggunakan filter press Johnson. Tersedia 2 (dua) set *filter press* yang digunakan untuk Filtrasi I dan Filtrasi II. Di ruang *Diafiltration* terdapat mesin *Tangential flow filtration* (TFF) baru yang belum digunakan, karena produksi masih menggunakan alat diafiltrasi lama yaitu Amicon Proflux.

Perubahan bermakna sejak inspeksi terakhir antara lain:

- a. Perubahan personel kunci Kepala Divisi Penjamin Mutu dan Regulasi
- b. Implementasi penggantian tangki pemurnian sejak Juli 2022 pada Fasilitas Produksi Formulasi Filling Antisera (Gedung 40)
- c. Fasilitas Produksi Bulk Clinical Lot HepB Inhouse (Gedung 16): Change over dari Vaksin RBD Sars-Cov-2 ke Vaksin HBsAG pada Mei 2023, dan dilakukan produksi DS Hep-B dengan menggunakan ijin penggunaan fasilitas.
- d. Fasilitas Produksi Formulasi dan Filling Vaksin Campak (Gedung 21 Lt 1):
 - Perubahan sistem tata udara, berupa penggantian AHU dan Pemisahan AHU Bio Positif dan AHU Bio Negatif, serta Penambahan exhaust unit
 - Pemisahan loop WFI dan penambahan checkvalve Pure Steam di area Bio positif
 - Perubahan kelas ruangan, serta pembongkaran chamber fumigasi di area dekontaminasi
 - Instalasi passbox floor
 - Pemasangan Partisi antara Capping Room dan Koridor
 - Instalasi GMP Management System (GMS)

	- Perubahan ID ruangan - Decommissioning fasilitas untuk produksi vaksin Covid-19 Sinovac e. Kualifikasi Integrated Packaging line 2 pada Fasilitas pengemasan Gedung 43 lantai 1 sudah selesai dilakukan dan telah dipergunakan untuk aktivitas komersial per Juni 2024 f. Tidak ada perubahan bermakna pada dan Fasilitas Produksi Formulasi dan Filling Vaksin nOPV2 (Gedung 43 Lantai 2 FL2) mengingat inspeksi ini merupakan inspeksi pertama. g. Tidak ada perubahan bermakna pada Gudang Distribusi Gedung 9, Fasilitas Produksi Formulasi Filling Vaksin Bakteri (Gedung 43 Lantai Dasar FL1), Fasilitas Produksi Bulk Anti Sera (Gedung Cisarua/Gedung 73 dan Gedung 40). h. Fasilitas pembuatan media di Gedung 3 dan 33 sudah cukup lama tidak diinspeksi sehingga tidak dilakukan pengamatan perubahan. 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. 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, masih diperlukan perbaikan yang berkesinambungan dan komprehensif terhadap semua defisiensi yang telah diuraikan di atas terutama terkait desain bangunan, fasilitas, dan peralatan, utamanya terkait legacy facility, pelaksanaan kualifikasi dan validasi, serta pengendalian proses produksi..
Kesimpulan	Berdasarkan hasil inspeksi, dapat disimpulkan bahwa pemenuhan CPOB di Fasilitas Produksi Bulk ClinLot HepB inhouse (Gedung 16), Formulasi dan Filling vaksin Campak (Gedung 21), Formulasi dan Filling vaksin nOPV2 (Gedung 43 FL2), Bulk Anti Sera (Gedung Cisarua dan Gedung 40), Produk Antisera Formulasi Filling Antisera (Gedung 40), dan Formulasi dan Filling vaksin bakteri (Gedung 43 FL 1) tergolong baik.