

RINGKASAN HASIL INSPEKSI CPOB**INSPEKSI PT BIO FARMA**

**FASILITAS PRODUKSI BULK VAKSIN POLIO (GEDUNG 35 (AREA A) & GEDUNG 33 LANTAI 2 (L2A)),
VAKSIN POLIO (GEDUNG 33 (L2A)), BULK VAKSIN CAMPAK (GEDUNG 35 (AREA B) & GEDUNG 33
LANTAI 2 (L2B)), VAKSIN CAMPAK (GEDUNG 33 (L2B)), DAN BULK PERTUSIS (GEDUNG 36 (L3))**

Nomor Inspeksi	LI/01/24/130
Tanggal Inspeksi	9-11 Desember 2024
Ruang Lingkup Inspeksi	Inspeksi dalam rangka pendalaman pemenuhan CPOB: 1. Fasilitas produksi Bulk Vaksin Polio (Gedung 35 (Area A); Gedung 33 Lantai 2 (L2A)) 2. Fasilitas produksi Vaksin Polio (Gedung 33 (L2A)) 3. Fasilitas produksi Bulk Vaksin Campak (Gedung 35 (Area B); Gedung 33 Lantai 2 (L2B)) 4. Fasilitas produksi Vaksin Campak (Gedung 33 (L2B)) 5. Fasilitas produksi Bulk Pertusis (Gedung 36 (L3))
Cakupan Inspeksi	Area yang diinspeksi: 1. Fasilitas pembuatan DS dan DP Polio : Gedung 35 (Fasilitas Sectio Kera Bunting dan Neprotectomy), Fasilitas produksi Bulk dan DP Gedung 33 Lantai 2 (dari Koridor Visitor dan CCTV): Anteroom kelas C (dari celah passbox), Ruang kultur sel, Ruang Kultur Virus (tidak ada aktivitas), Ruang pencampuran dan formulasi, Ruang Filling, Ruang Freezer. 2. Fasilitas pembuatan DS dan DP Vaksin Campak: Gedung 35 (area Breeding Ayam) yang dilihat melalui CCTV); Fasilitas produksi Bulk MVB dan DP Vaksin Campak Gedung 33 Lantai 2 (L2B): Ruang Cell Culture I (dari visitor koridor), Freezer Room (tempat penyimpanan bulk MVB dan seed inokulasi), Pre-Washing Area (tempat pembekuan MVB); serta Ruang Cell Culture 2, Ruang Virus Culture, Mixing Room, Filling Room, dan Capping Room yang dilihat melalui CCTV. 3. Fasilitas produksi Bulk Pertusis Gedung 36 Lantai 3: Material Storage (untuk menyimpan bahan baku pembuatan media), Media Lab (Ruang pembuatan media), Ruang Seed Dilution, Ruang Fermentasi, Ruang Sampling dan Ruang Pooling. 4. 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 preparasi uji potensi bulk pertusis), pengujian in vitro 2 (uji aglutinasi), pengujian kimia fisika (uji thimerosal, EK, CCIT, pH, kadar sukrosa, dan moisture content) dan pengujian mikrobiologi (untuk uji sterilitas, uji endotoksin, uji biopositive dan uji GPT). 5. Laboratorium Pengujian Mutu Vaksin Virus (PMVV) (Gedung 33 Lantai 1): ruang pengujian menggunakan sel kultur (untuk uji potensi vaksin virus seperti Campak, Rubella dan Polio), ruang preparasi suspensi sel, ruang inkubator penyimpanan sel kultur, ruang penyimpanan sampel dan reference. 6. Gudang Bahan Baku dan Gudang Bahan Kemasan (Gedung 20) 7. Pengemasan Sekunder dan Penyimpanan Produk Jadi (Gedung 19 Lantai 1) 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. Catatan: Untuk sistem pelulusan produk, inspeksi diri dan audit pemasok, serta kegiatan alih daya mengacu pada hasil inspeksi 27-30 Agustus 2024.

Ringkasan Observasi	<u>Fasilitas Produksi Bulk dan DP Polio</u> Bangunan merupakan fasilitas legacy yang dibangun sejak tahun 1991 dengan bantuan pemerintah Jepang (JICA). Struktur bangunan masih terpelihara dengan sangat baik meskipun perlu upgrade dan renovasi untuk dapat memenuhi persyaratan CPOB terkini. Rencana strategis untuk perbaikan dan renovasi secara keseluruhan belum dapat dilakukan mengingat PT Bio Farma perlu melakukan produksi intens untuk stocking pile persiapan eradikasi polio tipe 1 dan tipe 3 yang direncanakan pada tahun 2030. Saat ini sudah dilakukan persiapan. Proses produksi vaksin polio melibatkan sejumlah peralatan utama yang berfungsi untuk mendukung aktivitas produksi secara aseptik dan memenuhi standar CPOB. Autoclave Sterilization digunakan untuk mensterilkan alat produksi dan pakaian personel sebelum memasuki area bersih, sementara Autoclave Desinfection berfungsi untuk mendekontaminasi alat dan pakaian yang telah digunakan. Proses aseptik dilakukan dalam Laminar Air Flow Unit, yang menyediakan area dengan standar kelas A untuk pengolahan steril. Inkubator digunakan untuk menginkubasi kultur sel dan virus pada suhu tertentu sesuai kebutuhan proses. Setelah proses selesai, produk bulk atau Polio Single Harvest (PSH) didinginkan secara cepat menggunakan Cryogenic Blast Freezer sebelum disimpan pada suhu rendah. Penyimpanan dilakukan dalam Freezer $\leq -60^{\circ}\text{C}$, dirancang untuk menjaga stabilitas PSH atau Bulk Monovalent (POL) hingga digunakan dalam tahapan berikutnya. Selain peralatan utama tersebut, kulturasi manual dengan cell factory digunakan ketika kultivasi DS polio. Seluruh peralatan secara umum dalam kondisi terpelihara dengan baik, dengan status kualifikasi yang memadai untuk mendukung proses produksi. <u>Fasilitas Produksi Bulk dan DP Vaksin Campak</u> Fasilitas breeding ayam SPF berada di Gedung 35 (Area B), namun saat ini telur ayam SPF in-house hanya digunakan untuk keperluan pengujian vaksin campak, sedangkan produksi bulk DS vaksin campak menggunakan telur ayam SPF dari vendor Charles River. Produksi bulk dan produk jadi vaksin campak dilakukan di fasilitas Gedung 33 Lantai 2 (L2B) yang merupakan legacy facility. Fasilitas pembuatan bulk dan produk jadi antara lain terdiri dari ruang cell culture 1 dan 2, ruang virus culture, ruang mixing untuk proses formulasi, ruang filling yang dilengkapi dengan alat liofilisasi, ruang capping, dan inspection room. Tersedia ruang freezer untuk menyimpan working seed dan bulk DS vaksin campak. Bulk DS vaksin campak dibekukan menggunakan bak berisi aseton yang prosesnya dilakukan di area pre washing. Kegiatan inspeksi visual dilakukan di Gedung 33 lantai 2. Proses produksi bulk vaksin campak dilakukan secara manual dan proses kultur menggunakan cell factory. Autoclave sterilisasi dan desinfeksi menggunakan autoclave yang berbeda dan telah dilakukan penggantian 3 autoclave sterilisasi dan 2 autoclave dekontaminasi. Tidak ada proses filtrasi akhir steril pada proses produksi vaksin campak sehingga proses produksi dilakukan secara aseptik di bawah LAFU dengan latar belakang ruangan kelas B. Proses kultur menggunakan alat centrifuge pada proses tripsinisasi dan inkubator untuk proses inkubasi kultur sel dan virus. Setelah proses klarifikasi, bulk DS campak di-filling ke dalam botol HDPE, lalu kemudian ditransfer keluar melalui ruang freezer untuk proses pembekuan cepat menggunakan aseton dan dry ice di area pre washing. Proses produksi vaksin campak berupa proses mixing, filling, liofilisasi, capping, dan inspeksi visual. Proses mixing, filling, dan capping dilakukan di dalam LAFU dengan latar belakang ruangan kelas B. Tersedia physical barrier yang dilengkapi
----------------------------	--

dengan gloves pada filling line. Proses transfer vial dari out feed filling ke freeze dryer dilakukan secara manual dengan bantuan alat simplified transfer cart dan transfer loading cart. Beberapa peralatan yang digunakan dalam pembuatan vaksin campak merupakan single use system (SUS), misal disposable filter dan koneksi steril.

Fasilitas Produksi Bulk Pertussis

Tidak ada perubahan bangunan dan layout pada fasilitas produksi bulk pertusis di Gedung 36 Lantai 3. Denah diperbarui berkaitan dengan perubahan setting perbedaan tekanan udara menjadi room to room, sebagaimana tercantum pada Denah Fasilitas Produksi Bulk Pertusis Gedung 36 Lantai 3 – Klasifikasi Ruang, Gambar No. 117-XXXVI-L3-FL-01 tanggal 16 Oktober 2024 dan Denah Fasilitas Produksi Bulk Pertusis Gedung 36 Lantai 3 – Setting Tekanan Ruang, Gambar No. 117-XXXVI-L3-AU-01 tanggal 16 Oktober 2024. Fasilitas pembuatan bulk pertusis antara lain terdiri dari: ruang timbang, pembuatan media, preparasi seed, kultivasi-inaktivasi, ruang sampling (collecting) dan ruang pooling. Kondisi bangunan bersih dan terawat.

Perubahan bermakna sejak inspeksi terakhir antara lain:

- a. Terkait Fasilitas Produksi Vaksin Polio, antara lain:
 - Pemasangan Physical Barrier (*acrylic wall*) pada area filling dan formulasi
 - Penggantian reference standar sebagai bagian dari CAPA invaliditas uji potensi
 - Penambahan vendor botol HDPE ex. Tarson
- b. Terkait Fasilitas Produksi Vaksin Campak, antara lain:
 - Pemasangan Physical Barrier (*acrylic wall*) pada area filling
 - Penggunaan Simplified Transfer Cart dan Transfer Loading Cart
 - Penggantian PW Generator yang menyuplai Gedung 33 Lantai 2. Saat ini sedang tahap kualifikasi kinerja fase 3.
 - Penambahan Mobile LAFU di area Ruang Filling Campak (114-LAFU-17 dan 114-LAFU-18) dan Penggantian Ceiling Mounted LAF area Cell Culture 1 (114-LAFU-07 menjadi 114-LAFU-14), area Cell Culture 2 (114-LAFU-08 menjadi 114-LAFU-15) dan area Virus Culture (114-LAFU-09 menjadi 114-LAFU-16).
 - Penggantian 3 autoclave sterilisasi (menjadi Otoklaf Fedegari 114-Otok-06, 114-Otok-07, dan 114-Otok-08), serta 2 autoclave disinfeksi (menjadi Otoklaf Steel Co 114-Otok-09 dan 114-Otok-10).
 - Perubahan tekanan ruangan room to general menjadi room to room.
 - Instalasi sistem GMS
- c. Terkait Fasilitas Produksi Bulk Pertusis, antara lain:
 - Perubahan pada proses produksi Pertussis Single Harvest pada tahap kultivasi Verwey, kultivasi inokulum, tahap kultivasi kultur, serta pembuatan media B2.

PT Bio Farma memiliki sistem mutu yang kuat dan secara umum semua aspek sistem mutu telah diimplementasikan antara lain QRM, CCS, PQR, penanganan penyimpangan, pengendalian perubahan, penanganan keluhan dan sistem recall, internal audit dan eksternal audit, sistem CAPA, personalia 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 Vaksin Polio (Gedung 35 (Area A) & Gedung 33 Lantai 2 (L2A)), Vaksin Polio (Gedung 33 (L2A)), Bulk Vaksin Campak (Gedung 35 (Area B) & Gedung 33 Lantai 2 (L2B)), Vaksin Campak (Gedung 33 (L2B)), dan Bulk Pertusis (Gedung 36 (L3)) tergolong baik .