

RINGKASAN HASIL INSPEKSI CPOB
INSPEKSI PT BIO FARMA
FASILITAS PRODUKSI DRUG SUBSTANCE DAN DRUG PRODUCT ROTAVIRUS GEDUNG 40,
WAKSIN HPV DI GEDUNG 43 LANTAI DASAR FILLING LINE 1 SERTA OBAT UJI KLINIK WAKSIN
HEPATITIS B DAN WAKSIN KOMBINASI (DTP-HB-HIB-IPV) DI GEDUNG 19 LANTAI 2

Nomor Inspeksi	LI/P/01/25/028
Tanggal Inspeksi	14–17 April 2025
Ruang Lingkup Inspeksi	Inspeksi dalam rangka: 1. Sertifikasi CPOB Fasilitas Produksi Drug Substance dan Drug Product Rotavirus Gedung 40 2. Penambahan Aktivitas Produksi Waksin HPV di Gedung 43 Lantai Dasar Filling Line 1 3. Penambahan Aktivitas Produksi Obat Uji Klinik Waksin Hepatitis B dan Waksin Kombinasi (DTP-HB-Hib-IPV) di Gedung 19 Lantai 2
Cakupan Inspeksi	Area yang diinspeksi: 1. Fasilitas produksi bulk dan produk jadi Waksin Rotavirus Gedung 40: ruang material preparation, sterile material storage, seed preparation, cultivation and inactivation, formulation, filling and capping; yang diamati melalui viewing gallery. 2. Fasilitas produksi produk jadi Waksin HPV Gedung 43 Lantai Dasar Filling Line 1: ruang pencucian vial, bulk in-2, mixing storage tank, filling line dan capping; yang diamati melalui viewing gallery. 3. Fasilitas produksi Obat Uji Klinik Waksin Hepatitis B dan Waksin Kombinasi (DTP-HB-Hib-IPV) Gedung 19 Lantai 2: washing room, tank washing room, tank insitu sterilization, tank storage room, formulation room, filling room for vials, dan filling room for uniject; yang diamati melalui viewing gallery. 4. Fasilitas pengemasan Gedung 19 Lantai 1 dan Gedung 43 Lantai 1 (packaging line 1–4 dan ruang visual inspeksi). 5. Laboratorium Pengujian Mutu Waksin Virus (PMVV), Pengujian Mutu Kimia Fisika (PMKF) dan Pengujian Mutu Mikrobiologi (PMM) (Gedung 33 Lantai 1, Gedung 19 Lantai 3, dan Gedung 3 Lantai 3). Inspeksi mencakup semua aspek CPOB antara lain sistem mutu, manajemen risiko mutu dan <i>contamination control strategy</i>, pengendalian perubahan, penanganan penyimpangan, sistem pelulusan produk, pengkajian mutu produk, sistem CAPA, personalia, bangunan dan fasilitas, sarana penunjang, peralatan, produksi, pengawasan mutu, inspeksi diri dan audit pemasok, dokumentasi, serta kualifikasi dan validasi. Catatan: Untuk cara penyimpanan dan pengiriman obat yang baik, keluhan dan penarikan produk, dan kegiatan alih daya mengacu pada hasil inspeksi 24 - 26 Februari 2025.
Ringkasan Observasi	PT Bio Farma memiliki sistem mutu yang baik dan telah diimplementasikan dengan baik 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 transfer media, validasi proses, validasi metode analisis, validasi pembersihan, dan validasi desinfeksi telah didesain dan dilakukan.

Fasilitas Produksi Bulk dan Produk Jadi Rotavirus Gedung 40

Fasilitas produksi didesain dengan pemisahan area biopositif dan area bionegatif. Area bionegatif untuk proses pencucian, persiapan material, resusitasi dan kultivasi sel. Area bionegatif digunakan untuk proses penyiapan seed, inokulasi, panen, dan filtrasi bulk, serta formulasi, filling dan capping vaksin Rotavirus. Fasilitas produksi bulk didesain dengan kelas C, baik penyiapan sel maupun inokulasi dan panen. Proses filtrasi dilakukan di kelas B di dalam ruang formulasi, filling, dan capping. Tersedia BSC untuk penyiapan inokulum dan LAF untuk proses inokulasi dan filtrasi.

Fasilitas produksi vaksin Rotavirus didesain dengan kelas B yang dilengkapi LAF untuk proses formulasi dan LAF untuk proses filling dan capping. Terdapat partisi untuk memisahkan area filling dan area capping. Selain itu, terdapat barrier fisik yang memisahkan mesin filling dengan personel yang bekerja di area filling.

Peralatan untuk menunjang proses produksi bulk dan vaksin Rotavirus sudah tersedia dan status kualifikasinya sudah *up-to-date*. Peralatan sterilisasi dan dekontaminasi telah tersedia dan dikualifikasi. Sterilisasi peralatan dan baju kerja menggunakan otoklaf double door yang berada di area biopositif bulk Rotavirus. Dekontaminasi peralatan kotor dari area biopositif menggunakan otoklaf double door dengan proses unloading di koridor general untuk selanjutnya dicuci di area bionegatif. Vial dicuci dan didepirogenasi menggunakan oven yang berada di fasilitas Imunosera. Proses pengisian Imunosera saat ini tidak dilakukan di Gedung 40, tetapi di Gedung 19 Lantai 2, sehingga risiko campur baur vial dapat diminimalisasi.

Sistem tata udara telah didesain untuk memisahkan udara antara area biopositif dan area bionegatif, serta telah didesain agar udara mengalir dari area yang lebih bersih ke area yang lebih kotor, dengan sistem cascade dan bubble.

Sarana penunjang kritis mencakup sistem pengolahan air dan sistem udara bertekanan. Terdapat 1 (satu) sistem pengolahan WFI di Gedung 40 yang terbagi menjadi 2 (dua) loop terpisah untuk area bionegatif dan area biopositif. Sistem loop area bionegatif mencakup seluruh titik penggunaan di gedung 40 lantai 1, yaitu fasilitas Rotavirus dan fasilitas Imunosera. Titik penggunaan di area bionegatif Rotavirus berjumlah 2 (dua) titik yaitu di area pencucian dan media fermentation. Sistem udara bertekanan yang diklasifikasikan tingkat risikonya berdasarkan dampak terhadap produk.

Fasilitas Produksi Vaksin HPV Gedung 43 Lantai Dasar Filling Line (FL)1

Fasilitas produksi FL1 terletak di Lantai Dasar Gedung 43. Area kelas B mencakup area formulasi, filling, capping, dan mixing tank room. Aktivitas formulasi tidak dapat dipantau langsung dari koridor CNC, tetapi tersedia CCTV untuk pengamatan kegiatan produksi. Aktivitas filling dan capping dapat dipantau dari area tidak berkelas.

Proses produksi sebagian besar sudah menggunakan peralatan *closed system*, seperti penggunaan *alfa-beta* port untuk proses transfer menuju area formulasi, mixing tank, dan pipa transfer menuju mesin filling serta oRABS untuk area *filling* dan area *capping*. Sesuai daftar peralatan produksi utama, telah tersedia *Integrated Vial washing* dan *Depyrogenation Tunnel*, *Filling Machine*, *Capping Machine*, *Vial Washing External*, *Autoclave* Sterilisasi dan *Mixing Tank*. Peralatan yang digunakan untuk proses produksi merupakan alat

yang terdedikasi. Namun, terdapat pipa di mesin filling yang digunakan bersama dengan produk lainnya.

Fasilitas Produksi Clinical Lot Vaksin Hep B dan Hexavalent Gedung 19 Lantai 2 (DP)

Secara umum fasilitas produksi vaksin Hepatitis B dan Hexavalent menggunakan fasilitas yang sama dengan beberapa peralatan yang terdedikasi. Proses formulasi kedua vaksin menggunakan ruang yang sama sedangkan proses pengisian menggunakan ruang filling yang berbeda sesuai dengan bentuk sediaan vaksin tersebut. Secara umum tidak ada perubahan terkait fasilitas termasuk sarana penunjang kritis (sistem tata udara, sistem pengolahan air, dan sistem udara bertekanan) sejak inspeksi terakhir tanggal 27/02–01/03/2024. Proses pengemasan dilakukan secara manual termasuk inspeksi visual di Gedung 19 Lantai 1 atau Gedung 43. Area pengemasan sekunder di Gedung 19 antara lain Ruang Visual Inspeksi, Ruang Labelling dan Packing. Sedangkan area pengemasan sekunder di Gedung 43 terdiri dari Integrated Line 1, 2 dan Packaging Manual line 3 dan 4.

Hepatitis B

Fasilitas telah dilengkapi dengan peralatan yang menunjang proses produksi vaksin Hepatitis B, termasuk peralatan sterilisasi yang telah dikualifikasi. Peralatan utama yang digunakan terdiri dari tangki larutan PBS (tidak kontak bahan aktif, sharing dengan SII dan in-house), botol eksipien (sharing), tangki formulasi (sharing dengan HBsAg impor), botol Nalgene 50 L (terdedikasi untuk HBsAg in-house), dan mesin filling uniject dengan filling needle khusus.

Vaksin Hexavalent

Fasilitas telah memiliki peralatan yang menunjang proses produksi vaksin Hepatitis B, termasuk peralatan sterilisasi yang telah dikualifikasi. Peralatan utama yang digunakan terdiri dari botol gelas terdedikasi untuk masing-masing larutan, botol gelas untuk pembuatan larutan. Proses formulasi menggunakan botol gelas, tangki formulasi terdedikasi, botol Nalgen terdedikasi, dan *magnetic stirrer*. Aktivitas filling menggunakan mesin filling vial dengan filling nozzle vial yang terdedikasi. Peralatan lainnya mencakup otoklaf untuk sterilisasi material dan peralatan, oven untuk depirogenasi kemasan, mesin washing vial, mesin capping, alat bagi/filling nozzle, garment washer, garment dryer, ultrasonic cleaner, timbangan, dan peristaltic pump. Peralatan penunjang lain antara lain microbial air sampler, particle counter, continuous particle, integrity filter, pH meter. Secara umum, proses pencucian peralatan dan gowning menggunakan peralatan dan metode yang sama sebagaimana proses untuk vaksin Hepatitis B. Perbedaan terletak di peralatan pembersihan dan depirogenasi vial serta peralatan untuk filling vial.

Perubahan bermakna sejak inspeksi terakhir antara lain:

1. Fasilitas produksi bulk dan produk jadi Vaksin Rotavirus Gedung 40, antara lain:
 - a. Perubahan aktivitas pembuatan bibit kerja, penyiapan bibit, penyiapan substrat, inokulasi dan pemanenan, klarifikasi dan purifikasi, pengisian bulk Bets Uji Klinik (Upstream) dan aktivitas formulasi, pengisian, dan pembekuan kering Bets Uji Klinik (Downstream) menjadi proses pembuatan komersial DS dan DP Vaksin Rotavirus.
 - b. Penyekatan ruang formulasi, filling dan capping yang memisahkan antara filling dan capping.

	2. Fasilitas produksi Vaksin HPV Gedung 43 Lantai Dasar Filling Line 1, antara lain: a. Modifikasi tangki dengan penambahan jalur transfer produk melalui sistem filtrasi dan sistem peristaltic pump. b. Penambahan extended mobile LAF di area mesin filling di Ruang 43.GF.82. c. Penambahan kapasitas blower fan, kapasitas pendinginan, dan penambahan pemantauan tekanan <i>room to room</i> area Filling Line. 3. Tidak ada perubahan bermakna di fasilitas produksi Vaksin Hepatitis B dan Vaksin Kombinasi (DTP-HB-Hib-IPV) Gedung 19 Lantai 2, dan fasilitas pengemasan Gedung 19 Lantai 1 dan Gedung 43 Lantai 1. Namun demikian, masih diperlukan perbaikan yang berkesinambungan dan komprehensif terhadap semua temuan yang telah diuraikan di atas terutama terkait kesiapan fasilitas produksi di Gedung 40, Gedung 43 Lantai Dasar Filling Line 1, dan Gedung 19 Lantai 2 termasuk untuk uji klinik fase 1, 2, dan 3; ketersediaan dokumen dan implementasi kualifikasi dan validasi termasuk validasi/verifikasi metode analisis; serta efektivitas CAPA di area pengawasan mutu.
Kesimpulan	Berdasarkan hasil inspeksi, dapat disimpulkan bahwa pemenuhan CPOB di fasilitas Produksi Drug Substance dan Drug product rotavirus gedung 40, vaksin HPV di gedung 43 lantai dasar filling line 1 serta obat uji klinik vaksin Hepatitis B dan vaksin kombinasi (DTP-HB-HIB-IPV) di gedung 19 lantai 2 tergolong baik.