



DE LA REGULATORIA A LA PLANTA - CÓMO LA NORMATIVA EUROPEA RECONFIGURA LAS INSTALACIONES DE MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA (ATMPS)

La UE está desplegando un paquete normativo que redefine cómo se prueban, fabrican y abastecen medicamentos complejos como los ATPMs. Por su variabilidad biológica, la trazabilidad paciente-producto, la dependencia de materiales críticos y las exigencias de bioseguridad, estos cambios se trasladan directamente al diseño y operación de plantas: nuevas exigencias sobre datos, sostenibilidad y resiliencia industrial, con impacto en la gestión del agua, materiales de proceso, interoperabilidad de datos regulatorios y planificación de capacidad en la UE.

NÚRIA NIETO,

Advanced Therapy Lead de Klinea Biopharmaceutical Engineering.

JORDI GIBERT,

Responsable de la Unidad de Biotecnología de Klinea Biopharmaceutical Engineering.

ESTEVE TRIAS.

Todo ello se enmarca en una visión más amplia de política industrial europea. El informe Draghi (2024) identifica las terapias avanzadas como área estratégica donde Europa debe reforzar su autonomía tecnológica, subrayando que la soberanía sanitaria no se alcanzará solo mediante regulación, sino también con I+D+i como motor de autonomía industrial.

Este despliegue normativo responde a tres objetivos estratégicos: soberanía y resiliencia sanitaria; armonización y eficiencia en la toma de decisiones; y sostenibilidad del ciclo de vida. Frente a retos ya conocidos de los ATPMs, la nueva normativa aporta orden y previsibilidad. Este artículo traduce esa agenda a impactos concretos en las instalaciones.

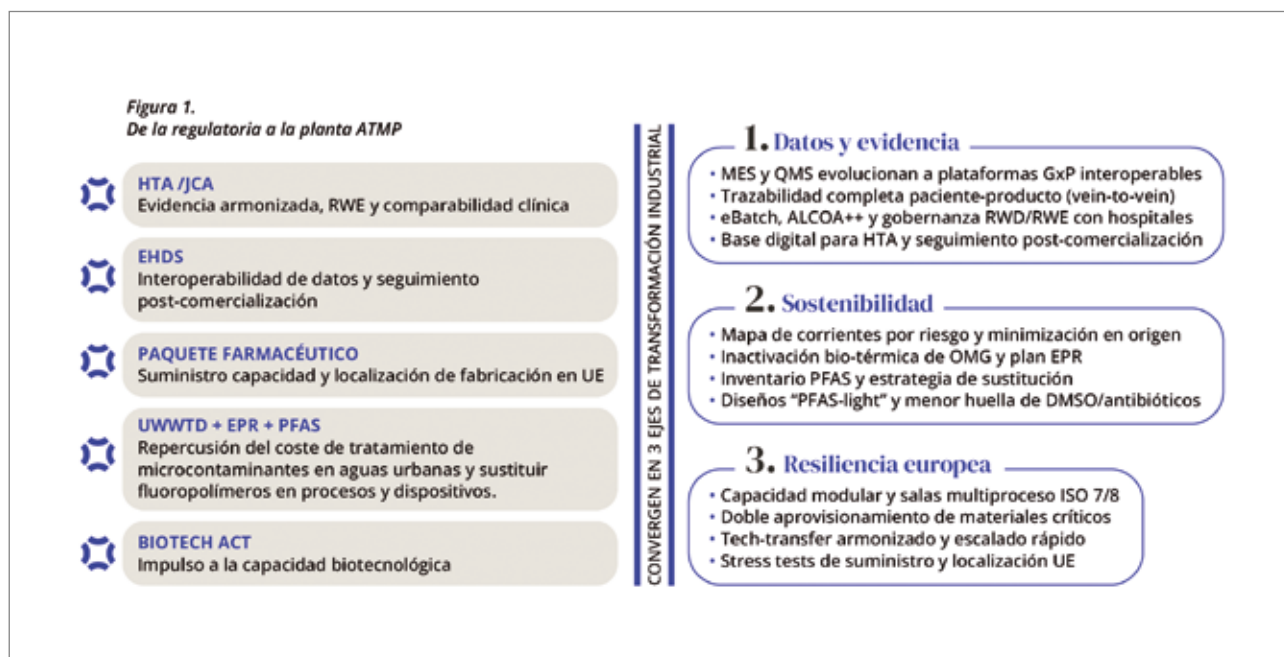
Mapa rápido

Evaluación de las Tecnologías Sanitarias (HTA, Regulation (EU) 2021/2282) ^[2]: ya en aplicación para

ATMPs y oncológicos desde enero de 2025. Establece Evaluaciones Clínicas Conjuntas (JCA) paneuropeas, exigiendo evidencia armonizada y datos del mundo real (RWE) para las decisiones de reembolso de los fármacos. Busca alinear las decisiones entre Estados miembros, reducir duplicidades y acelerar el acceso de los pacientes.

European Health Data Space Regulation (EHDS, Regulation (EU) 2025/327) ^[3]: entra vigor desde marzo de 2025, crea el mercado único de datos sanitarios. Su interoperabilidad permitirá el seguimiento post-comercialización de ATPMs y alimentará las JCA con RWE a partir de 2029. Busca habilitar el uso secundario seguro y armonizado de datos sanitarios en la UE para investigación, regulación y políticas de salud.

Paquete Farmacéutico (Reform of the EU pharmaceutical legislation, Comisión Europea) ^[4]: En negociación final, busca seguridad de suministro mediante obligaciones reforzadas y planes de capacidad en la UE. Impactará directamente en la localización de la fabricación. Su



finalidad es modernizar el marco farmacéutico europeo, reforzar la resiliencia industrial y garantizar el abastecimiento de medicamentos críticos. La reforma introduce un rediseño profundo de incentivos regulatorios, protección de datos, notificación de escasez y planes de prevención de desabastecimiento. En el ámbito de ATMP, esto puede traducirse en mayores exigencias de planificación industrial anticipada, diversificación de capacidad y transparencia en la cadena de suministro, reforzando la fabricación europea como elemento estratégico

Directiva de Aguas Residuales (UWWTD, Directive (EU) 2024/3019) ^[6]: Adoptada en 2024, introduce tratamiento "cuaternario" y Responsabilidad Ampliada del Productor (EPR), donde farmacéuticas financian al menos el 80 % de los costes de la eliminación de microcontaminantes a nivel de sistema. Su objetivo es reducir la contaminación farmacéutica en el ciclo urbano del agua y trasladar parte del coste ambiental al sector productor. Aunque no regula directamente la fabricación de ATMPs (cuyos residuos y efluentes se rigen por otros marcos), condiciona el entorno económico y ambiental en el que estas instalaciones operan. Transposición nacional entre 2027-2035.

Restricción per- y polifluoroalquilados (PFAS, European Chemicals Agency [ECHA]) ^[6]: En evaluación avanzada por la ECHA, con el calendario de adopción y posibles excepciones aún por definir. El escenario regulatorio apunta a una reducción progresiva del uso de fluoropolímeros en componentes críticos de single-use, especialmente en nuevas instalaciones y proyectos de inversión.

Ley Europea de Biotecnología (European Biotech Act, Comisión Europea) ^[7]: En preparación para 2025-2026,

simplificará el marco regulatorio y creará incentivos para inversión en capacidad de fabricación europea. Está orientada a fortalecer la competitividad biotecnológica de la UE y facilitar el escalado industrial de tecnologías críticas.

Traducción a la planta: los cuatro ejes de la transformación industrial

Eje datos y evidencia

Los sistemas MES y QMS deben evolucionar hacia plataformas GxP interoperables capaces de conectarse de forma segura con sistemas clínicos. Esto permite vincular cada lote o tratamiento con el paciente concreto y con su evolución clínica, manteniendo la trazabilidad completa. Gracias a esta conexión, los datos generados en fabricación pueden vincularse con datos clínicos y de resultados para contribuir a la generación de RWE para el seguimiento post-comercialización y, cuando corresponda, para apoyar las evaluaciones HTA.

Acciones: Implementar MES "EHDS-ready" con eBatch records, adoptar *Data Integrity by design* (ALCOA++), desarrollar gobernanza RWD/RWE con hospitales, y avanzar hacia liberación analítica en tiempo real.

Eje sostenibilidad

El uso de determinadas sustancias (DMSO, antibióticos, fluoropolímeros) adquiere un impacto económico creciente a lo largo de su ciclo de vida, tanto por los nuevos esquemas de EPR a nivel sectorial como por el endurecimiento

Normativa y regulación

de los requisitos ambientales y de vertido. Minimizar la huella ambiental es imperativo económico.

Acciones para agua/efluentes: Mapa de corrientes por riesgo, minimización en origen, pre-tratamiento con inactivación bio-térmica de OMG, y plan de cumplimiento EPR.

Acciones para materiales: Inventario completo de PFAS, estrategia de sustitución priorizando contacto directo, rediseño hacia configuraciones "PFAS-light", y planes de continuidad con proveedores.

Eje resiliencia: producir en y para Europa

La fragmentación actual debe evolucionar hacia redes resilientes que puedan escalar y transferir tecnología rápidamente dentro del mercado único.

Acciones: Adoptar capacidad modular (salas ISO7/8 multiproceso), establecer doble aprovisionamiento de materiales críticos, protocolos armonizados de *tech-transfer*, y realizar stress tests periódicos de suministro.

Eje innovación y evolución tecnológica

El entorno regulatorio europeo no solo condiciona el cumplimiento, sino que está acelerando una transformación tecnológica profunda en las ATMP. La presión combinada de eficiencia, sostenibilidad, acceso y competitividad está favoreciendo la transición hacia plataformas más escalables y modulares. Se observa una evolución desde modelos altamente personalizados hacia soluciones tecnológicas más estandarizadas, automatizadas y potencialmente administrables in vivo.

Acciones: diseñar instalaciones altamente flexibles permitiendo adaptaciones rápidas a nuevas modalidades terapéuticas y plataformas emergentes.

Implicaciones por tecnología

Vectores virales y edición génica se enfrentan a una triple presión regulatoria. En primer lugar, dentro del marco regulatorio de bioseguridad, se exige inactivación de efluentes con OMG y contención de aerosoles. En segundo lugar, el impacto de la restricción de PFAS es particularmente agudo en esta categoría, dado el uso extendido de fluoropolímeros en sistemas de single-use, lo que impulsa la priorización de diseños con menor dependencia de fluoropolímeros, incluyendo módulos de proceso cerrados en acero inoxidable cuando sea técnicamente viable. En el contexto del Paquete Farmacéutico, el énfasis creciente en la seguridad de suministro de medicamentos críticos está trasladándose también a los vectores virales como principios activos de ATMPs, impulsando una mayor atención a la planificación de capacidad y a la resiliencia de los modelos de producción

y almacenamiento. Por último, el control de calidad tiende a apoyarse cada vez más en métodos de liberación basados en potencia o en herramientas genómicas, así como en analítica avanzada y sensores in-line, con el objetivo de reforzar la consistencia del producto y generar datos analíticos robustos que faciliten la generación de RWE relevante para las evaluaciones HTA.

CAR-T autólogas, tanto en entornos hospitalarios como industriales, tienen desafíos singulares. El núcleo de su operativa es lograr una integración perfecta de la trazabilidad "*vein-to-vein*", vinculando de manera inequívoca la muestra del paciente con el producto final infundido y habilitando su interoperabilidad futura con los marcos EHDS. En el ámbito ambiental, la gestión de efluentes requiere una atención crítica, necesitando la segregación estricta de corrientes que contengan DMSO y antibióticos cuando así lo exijan la bioseguridad y los requisitos de vertido industrial, y para mitigar el impacto económico asociado a los nuevos esquemas ambientales y de tratamiento de aguas. Para abordar la demanda variable y garantizar la resiliencia, el modelo de capacidad debe basarse en unidades de producción cerradas, estandarizadas y repetibles que permitan un scale-out eficiente dentro de la red de fabricación europea.

Terapias celulares alogénicas, basadas en bancos maestros, requieren gobernanza de datos robusta y métodos avanzados de control y liberación para asegurar la calidad y trazabilidad de lotes destinados a múltiples pacientes. La criopreservación, paso crítico en su fabricación, se identifica como un área potencialmente impactada por la futura restricción de PFAS, dado el uso extendido de fluoropolímeros en bolsas criogénicas, tubuladuras y otros consumibles diseñados para operar a muy bajas temperaturas y en contacto con DMSO. Aunque no existe aún una prohibición regulatoria, esta dependencia material está impulsando evaluaciones tempranas de alternativas y estrategias de cualificación planificada. Asimismo, dada su dependencia de medios de cultivo y resinas de purificación especializadas, resulta cada vez más relevante desarrollar planes sólidos de contingencia de suministro para mitigar riesgos de desabastecimiento en el contexto de la reforma de la legislación farmacéutica de la UE.

Especificaciones para nuevos proyectos: qué pedir a tu ingeniería

Para los próximos proyectos de inversión o adaptación, las especificaciones técnicas deben reflejar las nuevas prioridades regulatorias. En agua y efluentes, se requieren diseños con segregación avanzada de corrientes, inactivación biológica validada y oxidación avanzada, optimizando además la recuperación energética del circuito

Normativa y regulación

para inyección (WFI).

En materiales y procesos, conviene avanzar hacia configuraciones "PFAS-light" y diseños cerrados cuando sea técnicamente viable, combinando acero inoxidable y/o single-use cualificado, y respaldándolo con una evaluación robusta de extractables y lixiviables (E&L) y de compatibilidad de materiales. En digitalización, es recomendable evolucionar hacia eBatch/MES GxP con trazabilidad completa y modelos de datos interoperables, capaces de integrarse con sistemas clínicos y registros para facilitar la generación de RWE en el marco de EHDS y HTA.

Desde el punto de vista de diseño, resulta cada vez más habitual arquitectura modular, con cleanrooms flexibles ISO 7/8, integración de single-use o sistemas cerrados y capacidad de scale-out. Asimismo, el diseño sostenible se consolida como un criterio transversal de ingeniería, incorporando auditorías de consumo de energía y agua, soluciones de recuperación de calor y sistemas HVAC con control basado en demanda real, en línea con los objetivos climáticos europeos y las estrategias corporativas de sostenibilidad. En este contexto, el reciente *concept paper* sobre la revisión del EU GMP Part IV para ATMPs^[8] refuerza, en línea con *EU GMP Annex 1 (2022)*^[9], un enfoque basado en riesgo que prioriza sistemas cerrados y reduce manipulaciones abiertas, identificando los sistemas cerrados como la opción preferente siempre que sea técnicamente viable. Esta convergencia regulatoria consolida el uso de arquitecturas modulares y procesos cerrados como una buena práctica de referencia en el diseño de instalaciones ATMP.

Conclusión

La excelencia operativa se convierte en un factor clave de competitividad, posicionando las plantas como nodos estratégicos en la red europea de fabricación. El futuro de las terapias avanzadas podría evolucionar hacia modelos menos dependientes de procesos ex vivo complejos, con vectores migrando a sistemas de delivery in vivo más eficientes y modalidades autólogas transformándose hacia plataformas administrables directamente al paciente.

Esta transición redefine la naturaleza de la infraestructura industrial hacia plantas más flexibles, multiproceso, capaces de adaptarse a nuevas plataformas vectoriales y tecnologías emergentes, con menor dependencia de manipulaciones abiertas y mayor integración digital. La ventaja competitiva no residirá únicamente en la capacidad instalada, sino en la adaptabilidad tecnológica y la velocidad de reconfiguración industrial. El futuro de la terapia avanzada en Europa será integrado, sostenible y resiliente. La oportunidad no es solo cumplir, sino liderar esa transformación.

La ventaja competitiva no residirá únicamente en la capacidad instalada, sino en la adaptabilidad tecnológica y la velocidad de reconfiguración industrial. El futuro de la terapia avanzada en Europa será integrado, sostenible y resiliente. La oportunidad no es solo cumplir, sino liderar esa transformación.

Referencias

- [1] The Draghi report on EU competitiveness. (s. f.). European Commission. https://commission.europa.eu/topics/strengthening-european-competitiveness/eu-competitiveness-looking-ahead_enThe
- [2] Access to European Union law. (2021, 15 diciembre). EUR-Lex. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj>
- [3] El acceso al Derecho de la Unión Europea. (2025, 11 febrero). EUR-Lex. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2025/327/oj>
- [4] Reform of EU pharmaceutical legislation. (2026, 5 marzo). Public Health. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en
- [5] El acceso al Derecho de la Unión Europea. (2024, 27 noviembre). EUR-Lex. <http://data.europa.eu/eli/dir/2024/3019/oj>
- [6] Sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas (PFAS) - ECHA. (s. f.). ECHA. <https://echa.europa.eu/es/hot-topics/perfluoroalkyl-chemicals-pfas>
- [7] Political Guidelines 2024-2029 | European Commission. (s. f.). European Commission. https://commission.europa.eu/document/e6cd4328-673c-4e7a-8683-f63ffb2cf648_en
- [8] Good manufacturing practice | European Medicines Agency (EMA). (2025, 24 febrero). European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-manufacturing-practice>
- [9] EudraLex - Volume 4. (2026, 5 marzo). Public Health. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en