



# BIOTERAPIA. MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA Y ANEXO 1: ANÁLISIS DE SU APLICABILIDAD

La Asociación A3P ([a3p.org](http://a3p.org)) es una entidad clave de la industria farmacéutica y biotecnológica. Desde 1986, contribuye a mejorar el conocimiento de los procesos que intervienen en la fabricación de medicamentos y en el desarrollo de equipos e instalaciones en entornos asépticos, a través de su red de proveedores y fabricantes industriales, representados a partes iguales en su Consejo de Administración. Actualmente cuenta con miles de miembros que comparten su experiencia técnica, científica y regulatoria a través de eventos formativos y de networking, de CIG (Grupos de Interés Común), de la página web y de la revista La Vague, publicada trimestralmente. A3P tiene presencia internacional en filiales que son dirigidas por representantes locales. La red se impulsa mediante eventos (foros, jornadas técnicas, conferencias, talleres, exposiciones, visitas a centros farmacéuticos, etc.) organizados para responder a los temas que localmente son de más actualidad.

A continuación, A3P España, ha traducido un artículo publicado originalmente en su revista LA VAGUE.

GAËLLE CAPLAT,  
CellforCure by SEQENS en A3P.

SOPHIE MICHEL,  
SMichel Consulting en A3P.

Con la entrada en vigor de la última versión del Anexo 1, siguen existiendo dudas sobre su aplicabilidad a la producción de medicamentos de terapia avanzada (MTA). Entonces, ¿cómo seguir trabajando en este periodo de transición, a la espera de la revisión de la parte IV en 2026?

La gran diversidad de procesos, la rápida evolución de las tecnologías y el tamaño a veces reducido de los lotes de producción son las principales razones de la existencia de guías normativas específicas para la producción de medicamentos de terapia avanzada. La parte IV de las normas de correcta fabricación, que data de noviembre de 2017, es un texto considerado "autónomo" y que se basta por sí mismo.

Sin embargo, la revisión del Anexo 1, que entró en vigor el 25 de agosto del 2023, puede plantear dudas. Su ámbito de aplicación no menciona específicamente los ATMPs,

pero, sin embargo, estos son, en su gran mayoría, medicamentos inyectables estériles. La aplicación de algunos artículos de este anexo es complicada, por no decir imposible, en determinados procesos/productos. El anexo 2A del PIC/S, publicado en abril de 2021, había identificado los vínculos y las excepciones del anexo 1.

A la espera de la revisión oficial de la Parte IV, hemos aplicado un enfoque similar para intentar aclarar los elementos aplicables y los que lo son menos. Como era de esperar, varios requisitos del Anexo 1 ya estaban incluidos en la parte IV. Su aplicación se detalla y explica en dicha parte. El enfoque de análisis de riesgos es fundamental, tanto para el Anexo 1 como para la parte IV. Debe abarcar todos los temas y procesos, y está estrechamente relacionado con el sistema de calidad farmacéutica. Los requisitos en materia de locales, equipos y



# FARMABIOTEC

# FINANCIACIÓN

¿Tienes  
un nuevo  
proyecto?

DESDE FARMABIOTEC  
FINANCIACIÓN  
TE AYUDAMOS A  
BUSCAR LA MEJORES  
OPCIONES



**CONTACTA CON NOSOTROS Y CONVIERTE TU PROYECTO EN REALIDAD**



Marcos Muños Docampo  
✉ [marcos@farmabiotec.com](mailto:marcos@farmabiotec.com)  
☎ 672 050 625

EN COLABORACIÓN CON



# Normativa y regulación

Anexo 1	Parte IV	Comentarios
1.2.2	2	El enfoque de análisis de riesgos es primordial y se aplica a todo el proceso.
2.1.ii	3.2	El personal debe tener las cualificaciones adecuadas.
2.1.iii	3.2	Los procesos y sistemas de supervisión deben ser diseñados, validados y supervisados por personal con los conocimientos adecuados.
2.7	9.36	La ausencia de contaminación de los productos fabricados no debe basarse únicamente en un proceso final o en los controles de calidad realizados sobre el producto acabado.
3	1.2	El sistema de calidad farmacéutica debe tener en cuenta los requisitos específicos de la fabricación de los productos.
4.1	4.1, 3.1	Las instalaciones deben ser adecuadas para las operaciones que se vayan a realizar.
4.2	4.29	La organización debe permitir la separación de los flujos en el espacio o, en su defecto, en el tiempo.
4.4	4.3.2	Las operaciones de fabricación deben realizarse en instalaciones adecuadas.
4.5, 4.7	4.31	Los acabados de las salas limpias deben permitir reducir la liberación/acumulación de partículas.
4.6	4.32	Las rincones, recovecos y bordes difíciles de limpiar deben reducirse al mínimo.
4.8	4.33	Los techos deben estar sellados.
4.9	4.3.4	Los fregaderos y sifones están excluidos de las clases A y B. En las demás clases, deben estar equipados con sistemas antivólvulos.
4.10	5.20	El traslado de equipos debe evaluarse, limitarse y controlarse.
4.12	4.36	Los SAS deben diseñarse y utilizarse de manera que se reduzca la contaminación.
4.13	4.35	Las compuertas de transferencia y las esclusas deben estar equipadas con un sistema de bloqueo alternativo (interlock).
4.14	4.39, 4.62	Las salas deben estar sometidas a una cascada de presión que permita mantener los gradientes adecuados de limpieza.
4.23	4.39	Las salas limpias y los equipos ventilados con aire limpio (sistemas barrera) deben ser validados en reposo y en funcionamiento.
4.27, 4.28, 4.29	4.39	Las zonas limpias deben clasificarse de acuerdo con la norma ISO 14644-1.
4.35	4.42	Los desinfectantes utilizados en las clases A y B deben ser estériles.
5.3	5.19	Las operaciones de mantenimiento y conservación no deben suponer ningún riesgo para el producto.
5.4	5.18	Los procedimientos de limpieza de los equipos en contacto directo o indirecto con el producto deben ser validados.
5.6	5.15, 5.17	Todos los equipos deben estar validados y ser objeto de supervisión y mantenimiento.
6.1	2.16	La estrategia de control de servicios se basa en un análisis de riesgos.

Anexo 1	Parte IV	Comentarios
6.2	9.3	Más información sobre los servicios de alto riesgo en el Anexo 1.
6.6	4.34	Las tuberías presentes en la sala blanca deben permitir su limpieza y desinfección.
6.16, 6.17	9.3.3	Detalles sobre el vapor limpio.
6.18 a 6.20	9.27 a 9.29	Indicaciones sobre los gases.
7.1	3.10, 3.11	Detalles sobre el personal.
7.3	3.14, 3.18	Detalles sobre la formación.
7.7	3.20, 3.32	Detalles sobre la higiene, la limpieza y el estado de salud del personal que entra en la sala blanca.
7.8	3.29	Detalles sobre el control de los riesgos de contaminación cruzada relacionados con los desplazamientos del personal.
7.13, 7.14	3.25, 3.26	Detalles sobre la ropa de protección que se debe llevar según el grado de clasificación de las salas.
7.16	3.26	Los guantes deben desinfectarse regularmente. Los guantes y la ropa deben cambiarse inmediatamente si están dañados.
9.1, 9.2	4.43	Vigilancia de las condiciones ambientales.
9.3	11.27	Los datos de vigilancia medioambiental deben utilizarse en la liberación de lotes.
9.4 a 9.26, 9.30 a 9.31	4.3.3	Monitorización de las condiciones ambientales.
9.28, 10.11	2.40, 10.49	Uso y validación de métodos rápidos para la monitorización de las condiciones ambientales.
9.32, 9.34 a 9.49	9.5.2	Simulación y validación del proceso aseptico.
10.2	7.14, 7.24	Detalles sobre las especificaciones de las materias primas (carga microbiana, partículas y endotoxinas/pirógenos).
10.7	2.41	La liberación puede realizarse antes de obtener los resultados del ensayo de esterilidad.
10.9	7.12	Detalles sobre los ensayos de promoción de crecimiento de los medios de cultivo.
10.10	4.49	Establecimiento de un procedimiento que describa las medidas que deben adoptarse en caso de que se superen los límites de los datos de monitorización de las condiciones ambientales.

vigilancia medioambiental también presentan numerosas similitudes, aunque el Anexo 1 es mucho más preciso. Otros temas pueden resultar más confusos: uso de RABS y aisladores, frecuencia de las APS, control de integridad al 100 %, inspección visual, etc. Dependiendo del proceso de fabricación de los ATMPs, la aplicación puede resultar insuperable. No obstante, deben aplicarse dos principios fundamentales:

- Cuanto más se acerque el proceso de fabricación de los ATMPs a un proceso estándar de bioterapia, más importante será la aplicación del Anexo 1.
- Se deberá identificar cualquier desviación y los métodos de control de riesgos deberán documentarse y justificarse mediante un análisis de riesgos.

El artículo se divide en tres partes. La primera enumera los puntos cubiertos por el anexo 1 y la parte IV, la segunda detalla los puntos del anexo 1 que serían aplicables a las ATMPs, mientras que la última expone los puntos que podrían considerarse opcionales. Para facilitar la lectura y las referencias cruzadas, los datos se presentan

en forma de tablas, en las que se muestra la correspondencia entre los números de los artículos del anexo 1 y de la parte IV, acompañados de nuestros comentarios.

## Puntos en común

Ambos textos tienen por objeto garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos mediante el establecimiento de normas de fabricación rigurosas. Hacen hincapié en la importancia de los sistemas de gestión de la calidad, incluida la validación de los procesos, el control de calidad y la garantía de calidad. Se destacan los estrictos requisitos de higiene para evitar cualquier contaminación, tanto del personal como de los productos.

## Los puntos aplicables del Anexo 1

Lo El anexo 1 hace hincapié en la importancia de adoptar un enfoque sistemático para identificar y evaluar los riesgos potenciales a lo largo del ciclo de vida del



*media partner  
líder del sector*



***energética***



***grupo-omnimedia.com***

📍 Pollensa, 2 - Ed. Artemisa, Of. 12 • 28290 Las Rozas (Madrid) ☎ +34 916 308 591

✉ info@grupo-omnimedia.com 🌐 grupo-omnimedia.com

# Normativa y regulación

Anexo 1	Parte IV	Comentarios
2.1.iv	7.15	El Anexo 1 especifica que las materias primas y los materiales de acondicionamiento primario deben someterse a controles de carga biológica y endotoxinas/pirrogénicos.
2.2	4.1, 6.1, 9.70, 9.71	La gestión del riesgo de calidad incluye el diseño, los procedimientos y los sistemas de supervisión.
4.11	9.50, 9.51, 9.52	La entrada y salida de materiales y componentes debe realizarse mediante sistemas separados y unidireccionales. De lo contrario, deben separarse en el tiempo mediante procedimientos adecuados.
4.15	/	Se deben realizar y registrar estudios de visualización del flujo de aire.
4.16	/	Se deben instalar indicadores de presión, junto con un sistema de alarma y un procedimiento relacionado con las alarmas.
4.17	/	Las instalaciones deben estar diseñadas para permitir la observación de las actividades desde fuera de las zonas de clase A y B.
4.24, 4.25, 4.26	4.39	La cualificación de las salas limpias debe ser independiente de la supervisión y debe incluir la detección de fugas y el control de la integridad de los filtros, la medición del flujo de aire y la presión diferencial, la visualización del flujo de aire, la determinación de la contaminación microbiana (aire y superficies), el control de la temperatura y la humedad relativa, los test de recuperación de clase y la prueba de detección de fugas de contención.
4.30	/	La velocidad del aire suministrado por las unidades de flujo de aire unidireccional debe estar debidamente justificada y medida en el protocolo de cualificación.
4.31	4.40	En cuanto a la cualificación de las salas, mientras que la parte IV menciona únicamente la medición de la carga microbiana en operación, el anexo 1 también la exige en reposo.
4.32	10.12	La revalidación periódica de las salas clasificadas debe cumplir los requisitos del anexo 1.
4.33	4.42	Mientras que la parte IV y el anexo 1 coinciden en que la limpieza y desinfección de las salas deben realizarse con varios tipos de desinfectantes, el anexo 1 añade los siguientes requisitos: - Un programa escrito de limpieza y desinfección. - El uso periódico de un especificidad. Se especifica la supervisión de la eficacia del programa de desinfección (incluido en el punto 4.43 de la parte IV).
4.34, 4.36	4.42, 4.15, 9.35	La parte IV se limita a verificar la eficacia de los desinfectantes, mientras que el anexo 1 exige la validación del proceso de desinfección y fumigación/desinfección con vapor, si se utilizan. La parte IV menciona la validación de la descontaminación para controlar los riesgos de contaminación cruzada, en el marco de una instalación multi-producto.
5.1	10.20	El Anexo 1 especifica la necesidad de una descripción escrita y detallada del equipo, incluyendo diagramas de principio e instrumentación, verificada en la cualificación.
5.2	10.17	El Anexo 1 especifica que los requisitos de monitorización de los equipos, deben incluirse en las URS y que las alarmas deben ser objeto de estudios de tendencias.
5.5	/	Las piezas que estén en contacto directo e indirecto con el producto deben esterilizarse.
5.7	/	El mantenimiento no planificado de un equipo crítico debe ser objeto de una evaluación de impacto documentada.

Anexo 1	Parte IV	Comentarios
5.8	/	Los cintas transportadoras, si se utilizan, no deben atravesar zonas de clase inferior, salvo que se esterilicen de forma continua.
6.3, 6.4, 6.5	9	El Anexo 1 detalla los puntos de control de los servicios (diseño, cualificación, análisis de tendencias), mientras que la parte IV solo menciona el mantenimiento y la estrategia de control.
6.7 à 6.15	9.3.1	Se deben aplicar todas las especificaciones del Anexo 1 sobre el control de los sistemas de agua, si se utilizan.
6.21, 6.22	/	Los principales elementos asociados a los sistemas hidráulicos y de calefacción/refrigeración deben estar situados fuera de la sala de distribución (y otras salas cuando el proceso sea aseptico). Cualquier fuga debe ser detectable.
7.2	3.31	Se debe reducir el número de personas en las salas blancas. El número máximo de personas en la sala blanca debe documentarse y estar respaldado por las cualificaciones en operación y durante las APE.
7.4	3.16	El Anexo 1 especifica los puntos de vigilancia para el control microbiológico de los operarios de clase A y B.
7.5	3.16	El personal no cualificado no debe entrar en las zonas de clase A e B. Si es necesario, debe ir acompañado y el acceso debe registrarse y evaluarse.
7.6	/	Disposiciones relativas a la descalificación del personal
7.9	3.28	El Anexo 1 proporciona detalles sobre la entrada y el uso de dispositivos electrónicos en salas limpias.
7.10	3.27	El Anexo 1 especifica que el lavado de manos y el uso de ropa deben realizarse según un procedimiento escrito.
7.11, 7.12	3.23, 3.24	El Anexo 1 proporciona detalles sobre la verificación y la cualificación de los trajes para salas blancas.
7.15	/	El Anexo 1 especifica que el operador de clase A/B debe llevar vestimenta limpia y esterilizada cada vez que entre y que la duración máxima de uso debe definirse durante la cualificación de la vestimenta.
7.16	3.26	Los guantes deben desinfectarse regularmente. Los guantes y la vestimenta deben cambiarse inmediatamente si están dañados.
7.17	/	Precisiones sobre la limpieza/esterilización de los uniformes reutilizables para salas blancas
7.18	3.30	Detalles sobre las técnicas asepticas y revisión de los estudios de visualización de los flujos de aire en la formación sobre prácticas asepticas.
8.1 à 8.6	/	La mayoría de los ATMPs no pueden esterilizarse en la fase terminal, pero, en caso necesario, deberán aplicarse los requisitos del anexo 1.
8.7 a 8.22, 8.27 a 8.29, 8.31 a 8.33	2.2, 9.5.1	El Anexo 1 aporta complementos a la parte IV sobre el control del proceso aseptico.

producto, así como en la necesidad de garantizar que los datos generados a lo largo del proceso de fabricación sean precisos, completos y fiables. Estos elementos, aunque implícitos en la parte IV, requieren una atención especial para garantizar la conformidad de los ATMPs. En general, se deben seguir las recomendaciones relativas a tecnologías/técnicas específicas cuando se utilicen (puntos 4.18 a 4.22, capítulo 8).

De lo contrario, la implementación de un análisis de riesgos debe permitir definir y justificar la eficacia de los medios alternativos utilizados para controlar los riesgos.

## Los puntos opcionales

Algunos requisitos relativos a los equipos y las infraestructuras pueden no ser pertinentes para los medicamentos de terapia avanzada, que, en algunos casos, requieren instalaciones específicas adaptadas a procesos y métodos de fabricación únicos. Del mismo modo, los requisitos estandarizados para la fabricación de productos comerciales pueden no ser directamente aplicables a los ATMPs, que requieren una mayor flexibilidad en los métodos y protocolos de producción. Los procedimientos tradicionales de control y garantía de calidad pueden

Anexo 1	Parte IV	Comentarios
8.34 à 8.78	9.5.3	El Anexo 1 aporta complementos a la parte IV sobre el control de los procesos de esterilización.
8.79 a 8.86, 8.91 a 8.95	9.67 à 9.69	El Anexo 1 aporta complementos a la parte IV sobre el control de los procesos de filtración esterilizante (véase la siguiente tabla si el ATMP no puede esterilizarse).
8.88 à 8.90	9.29	Detalles sobre la filtración de gases críticos
8.127 à 8.130	9.35	Detalles sobre el control de los sistemas cerrados
8.131 à 8.139	9.35, 9.49	Detalles sobre el control de los sistemas de un sólo uso
9.27	/	Las muestras de control medioambiental, si son tomadas por el personal de producción, deben ser controladas periódicamente por el departamento de control de calidad.
9.29	/	Los métodos y el material de muestreo y los equipos de monitorización ambiental deben entenderse por completo.
9.33	9.5.2	Detalles sobre la validación del proceso aséptico (APS): consideración de las etapas asépticas, uso de aire en los procesos con gas inerte, etc.
10.1	/	Presencia de personal con formación y experiencia en microbiología, garantía de esterilidad y conocimiento de los procesos.
10.8	/	Cualquier procedimiento utilizado para descontaminar las superficies de las muestras no debe afectar a la sensibilidad de la prueba.

Anexo 1	Parte IV	Comentarios
2.3, 2.5 y 2.6	/	La Estrategia de Control de la Contaminación es un documento que resume los puntos críticos de control y el conjunto de medidas de control. Aunque resulta útil para obtener una visión general, especialmente en lo que respecta a los procesos asépticos, no parece que se utilice para los fabricantes de ATMP, siempre que los documentos de control de la contaminación se describan y justifiquen en diferentes documentos, particularmente de forma aditiva.
2.4	4.25, 9.32, 10.29	Es posible que no se evalúe el efecto selectivo de las medidas de control de la contaminación microbiana, de partículas, endotoxinas y príons, siempre que se evalúe cada medida individualmente.
2.5.1, 4.3, 8.29 y 8.9	/	No se es un tema genérico, reducir a niveles los procesos de fabricación de los ATMPs sin requisitos o controles técnicos estrictos para los que el uso de SMI o similares resulta complejo. Por lo tanto, el uso de células de seguridad microbiológica es un riesgo relevante.
5.9	/	Debido al uso de CSB (Cámaras de Seguridad Biológica) para la clase A, se debe dar prioridad al uso de contenedores tipo, reduciendo el riesgo de los PSM. Si son de contenedores reutilizables puede dificultar el cumplimiento de la norma de un modo para la longitud del tubo, ya que es difícil sustituirlos después del flujo por razones de espacio.
8.23 à 8.25	9.76	Desde que la forma de muestreo para controlar la integridad de los envases finales se describe, resulta particularmente importante aplicar la precaución sanitaria a un pequeño escala. Por lo tanto, será fundamental realizar un análisis aséptico y control de los materiales de acondicionamiento primario, utilizando sus especificaciones y el control de los generadores, así como llevar a cabo análisis complementarios y periódicos para validar la integridad del sistema de cierre.
8.28	/	Cuando la desinfección aséptica es manual o semi-automática y se realiza en una celda de seguridad microbiológica, incluir la etapa de sellado o un lugar expuesto puede suponer un riesgo adicional de contaminación. Por lo tanto, se debe analizar y documentar la relación beneficio-riesgo de cada solución para determinar cuál es la más segura.
8.30	9.80	La inspección visual de algunos ATMPs puede resultar compleja. Líquido o plástico opaco, envases flexibles que no se puede manipular sin riesgo de destruir los volúmenes, solución de arroparar que limita la duración de la inspección antes de la refrigeración... Todas estas particularidades hacen que sea aún más importante contar con una base de datos que resuma los errores detectados y sus causas para documentar y justificar los riesgos, así como el uso de inspección visual final.
8.33	/	La aplicación de los principios estadísticos sobre los defectos detectados no puede aplicarse cuando las condiciones de producción son cambiantes, tanto en términos de cantidad de unidades del lote como de número de lotes producidos. Cada defecto detectado deberá atribuirse a la base de datos de defectos para determinar todos los datos que permitan garantizar la integridad del proceso.
8.79 à 8.87	9.69	Algunos ATMPs, como los de terapia celular no pueden esterilizarse en su etapa final, ni siquiera mediante a una filtración esterilizante, ya que se corrige el riesgo de destruir el producto. Otros, aunque pueden someterse a filtración esterilizante, no producen un control de las propiedades que hacen que el PUPBT sea complejo, o incluso imposible. Entre particularidades deberán analizarse y documentarse para controlar los riesgos, tal y como mencionados al artículo 4.65.
8.38	9.5.2	Para los ATMPs, los APS deben abarcar todo el proceso si el producto no puede esterilizarse. Es posible definir una cuenta (definición de procesos/APS general) que permita realizar un único APS aplicable a todos ATMPs. En caso de producción por lotes, en lugar de un APS cada 4 meses, se puede realizar un APS justo antes de la producción, siempre que se justifique mediante un análisis de riesgos. Sin embargo, el uso de un APS superior a 1 año, no garantiza 1.8PS satisfactorios.
10.1	/	La determinación de la carga biológica debe realizarse en cada lote de productos asépticos, pero en ocasiones puede resultar imposible debido a la cantidad insuficiente de producto. Los ensayos tomados deben ser representativos del lote más desfavorable.
10.4	/	Detalles sobre la filtración paracelular, que se aplican a los filtros.
10.6, 10.8	2.39	En ocasiones, puede resultar imposible realizar la prueba de esterilidad del producto acabado debido a la cantidad insuficiente de producto. En tal caso, deberá adoptarse la estrategia relativa a la garantía de esterilidad.



El uso de herramientas de análisis de riesgos y el establecimiento y registro de datos científicos deben permitir demostrar la solidez de los procesos utilizados para preservar la asepsia.

la especificidad de los procesos, las tecnologías y los productos hace que, en ocasiones, su aplicación sea imposible. Estas diferencias reflejan la naturaleza única de la producción de terapias innovadoras, que a menudo requiere métodos personalizados y enfoques flexibles en comparación con los estándares de fabricación tradicionales. Es fundamental que las autoridades reguladoras y los fabricantes adapten las buenas prácticas en consecuencia, manteniendo al mismo tiempo la seguridad y la eficacia de los productos.

La EMA ha anunciado que el grupo de trabajo de inspectores se reunirá con el CAT (Comité de Terapias Avanzadas) y la Comisión Europea a partir del último trimestre de 2026 para estudiar la necesidad de revisar las directrices a la luz del nuevo Anexo 1: Fabricación de medicamentos estériles. Mientras tanto, el uso de herramientas de análisis de riesgos y el establecimiento y registro de datos científicos deben permitir demostrar la solidez de los procesos utilizados para preservar la asepsia.

adaptarse a las terapias avanzadas debido a la naturaleza evolutiva y experimental de estos productos.

### En conclusión

Muchos de los artículos del Anexo 1 son aplicables y útiles para la fabricación de ATMPs estériles. Sin embargo,