

## SUPERANDO LOS RETOS DE LA MEDICINA DEL FUTURO

La medicina del futuro ya está aquí. Los medicamentos de terapia avanzada (ATMPs), que incluyen desde terapias celulares CAR-T hasta córneas bioingenierizadas, están transformando radicalmente el tratamiento de enfermedades hasta ahora incurables. Sin embargo, junto a su enorme potencial, surgen desafíos técnicos, regulatorios y logísticos que requieren innovación, colaboración y nuevas estrategias para garantizar un acceso seguro, equitativo y sostenible. Explorar cómo la ciencia, la tecnología y la regulación están dando forma a un nuevo paradigma clínico, hace que las promesas se conviertan en una realidad tangible.



**Núria Nieto**

*Especialista en Terapias Avanzadas de Klinea Biotech & Pharma Engineering*



**Jordi Gibert**

*Responsable de la Unidad de negocio Biotecnología de Klinea Biotech & Pharma Engineering*



**Ander Izeta**

*Jefe de Sección - Unidad de Terapias Avanzadas, Hospital Universitario Donostia*



Los medicamentos de terapia avanzada (ATMPs) están transformando la medicina moderna. Desde las terapias CAR-T<sup>[1]</sup>, que han convertido ciertos linfomas refractarios en enfermedades tratables, hasta los implantes de córnea bioingenierizados, que han conseguido restaurar la visión en

pacientes ciegos<sup>[2]</sup>, este tipo de tratamientos han dejado de ser experimentales para convertirse en opciones clínicas reales. En hospitales públicos europeos se producen y aplican CAR-T autólogas bajo esquemas de exención hospitalaria, ampliando su alcance sin depender únicamente de la industria<sup>[3]</sup>.

Sin embargo, esta revolución plantea retos complejos en toda la cadena de valor (Figura 1): desde la producción bajo Normas de correcta fabricación (GMP), la logística y el almacenamiento, hasta el acceso regulatorio y ético. La falta de armonización normativa, la formación especializada limitada y los altos

costes dificultan su escalabilidad. Al mismo tiempo, tecnologías emergentes como los sistemas dinámicos de cultivo, la inteligencia artificial y los biobancos abren nuevas oportunidades (Figura 2), aunque también generan incertidumbres regulatorias<sup>[4]</sup>.

### Desafíos técnicos y de fabricación

Uno de los principales obstáculos se encuentra en la transición desde entornos de investigación preclínica hacia sistemas de producción industrial (GMP). Este cambio no es lineal ni sencillo, e involucra obstáculos técnicos, logísticos y de cumplimiento normativo que afectan directamente la escalabilidad y a la equidad en el acceso<sup>[5]</sup>.

La naturaleza “viva”, heterogénea y personalizada de los ATMPs impone barreras únicas en comparación con los medicamentos convencionales.

En el caso de terapias autólogas, cada lote se fabrica a partir del material biológico de un único paciente, lo que transforma la producción en un proceso casi artesanal. La variabilidad celular entre individuos impide una estandarización efectiva, lo que complica el control de calidad y la consistencia entre lotes<sup>[4]</sup>.

Aunque la implementación de plataformas cerradas ha permitido avances hacia la automatización<sup>[6]</sup>, su adopción requiere inversiones sustanciales y personal altamente capacitado, limitando su integración efectiva en los hospitales públicos.

En la fase de producción, los desafíos comienzan con la



Figura 1. Cadena de valor y retos de los ATMPs

obtención de material biológico adecuado. El aislamiento de células viables del propio paciente es un proceso exigente y consume un tiempo crítico, estando afectado habitualmente por los múltiples tratamientos previos. Además, en terapias génicas, la producción de vectores virales es costosa y relativamente ineficiente, afectando la disponibilidad del producto y

representando otro impedimento en la aplicación de la terapia.

A esto se suman complejidades logísticas, como los traslados de células entre los centros de recolección y producción, que generan demoras significativas en la fabricación de los lotes, pudiendo retrasar el acceso a la terapia comercial en pacientes que tienen la terapia aprobada<sup>[4]</sup>.

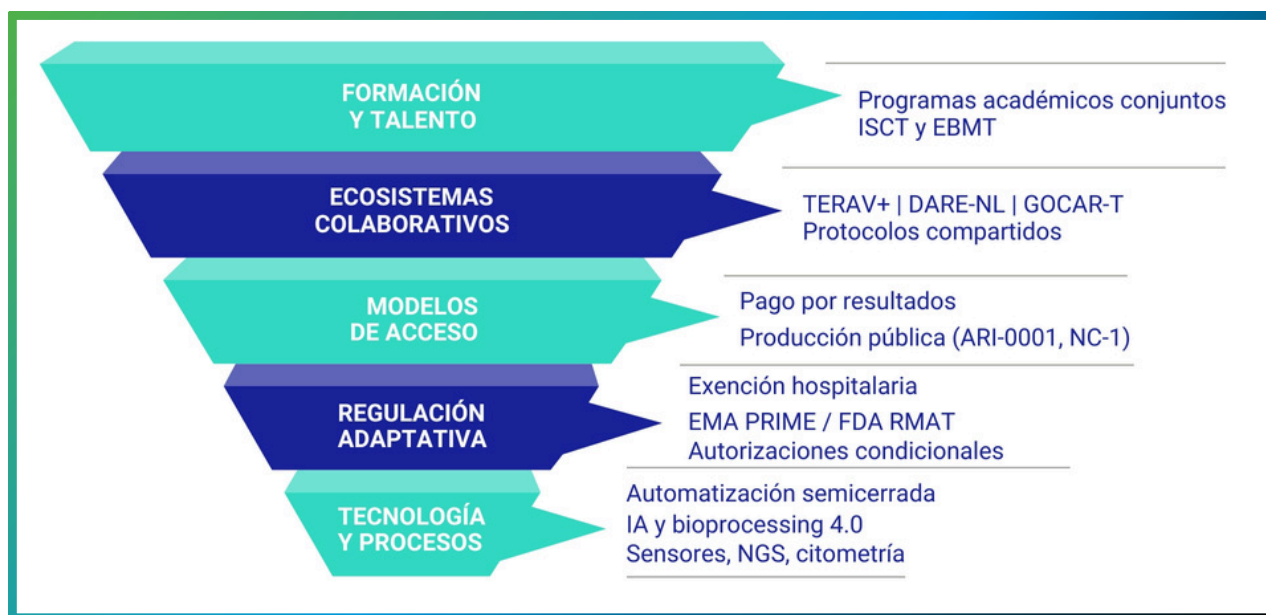


Figura 2. Soluciones emergentes y perspectivas futuras.

En la fase de distribución, los productos deben transportarse bajo condiciones criogénicas extremas, lo cual implica el uso de tecnologías de ultracongelación y agentes crioprotectores como el DMSO, que pueden afectar la viabilidad celular y conllevar toxicidad si no se manipulan correctamente<sup>[4]</sup>. Además, la administración clínica exige infraestructuras avanzadas para su manipulación estéril, trazabilidad “*vein to vein*”<sup>[4]</sup> y respuesta rápida ante los posibles efectos adversos. Todo ello limita la expansión de estas terapias a jurisdicciones cuyos sistemas de salud disponen de menor capacidad instalada.

Finalmente, los controles de calidad deben garantizar la esterilidad, viabilidad celular y estabilidad del producto, además de la ausencia de contaminantes microbianos o endotoxinas, requiriendo protocolos analíticos avanzados y procesos de validación rigurosos. En el caso de terapias basadas en células

pluripotentes también se deben mitigar riesgos específicos como la tumorigenicidad, lo cual requiere ensayos funcionales altamente sensibles<sup>[4]</sup>.

Esto exige ensayos avanzados, muchos de los cuales requieren validación cruzada entre entornos de GLP y GMP, representando un punto crítico de vulnerabilidad técnica y regulatoria.

### Desafíos regulatorios

A pesar de los avances regulatorios, como el Reglamento 1394/2007<sup>[7]</sup> en Europa, persiste una notable fragmentación normativa entre diferentes países. La falta de armonización internacional frena el desarrollo global de terapias y complica su aprobación multirregional. Casos como el de Holoclar®, autorizado por la European Medicines Agency (EMA) en 2015<sup>[8]</sup>, pero aún no aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)<sup>[9]</sup>, ejemplifican estas asimetrías.

Un punto crítico es la fabricación descentralizada. La exención hospitalaria, regulada por el reglamento europeo nº (CE) 1394/2007<sup>[7]</sup> y el Real Decreto 477/2014<sup>[10]</sup> en España, permite a hospitales producir ATMPs sin pasar por el procedimiento centralizado, bajo supervisión de su autoridad nacional. Aunque esta vía ha demostrado ser eficaz para terapias personalizadas y de bajo volumen, su implementación varía entre países de la UE<sup>[11]</sup>, lo que introduce cierta inseguridad jurídica, además de desigualdad de oportunidades para los desarrolladores públicos y dificultades de acceso a los pacientes de diferentes regiones<sup>[12]</sup>.

Por otro lado, el alto coste de estas terapias plantea un problema estructural. El precio de una terapia CAR-T comercial ronda entre los 300.000 y 400.000 euros por paciente, generando tensiones sobre sostenibilidad financiera y equidad a los sistemas públicos de salud<sup>[13]</sup>.

La respuesta ha sido parcial: modelos de pago por resultados se han adoptado en países como Italia y España, pero su adopción es limitada y además está acompañada de opacidad en los acuerdos burocráticos<sup>[14]</sup>. Mientras tanto, iniciativas público-académicas como ARI-0001 en el Hospital Clínic de Barcelona con costes <90.000€<sup>[15]</sup> o el NC-1 del Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda, demuestran que es posible ofrecer alternativas viables con costes menores y mayor control público<sup>[16]</sup>.

### Evidencia, predictibilidad y seguridad

El despliegue responsable de los ATMPs exige fortalecer la generación de evidencia y la vigilancia postautorización. Sin embargo, todavía no hay un sistema paneuropeo integral que recoja de forma sistemática datos longitudinales sobre seguridad, eficacia y resultados en salud para el conjunto de los ATMPs. Esta ausencia limita la capacidad de los reguladores para tomar decisiones basadas en datos reales. Una excepción destacable es el registro de la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), que actualmente incluye casi 15.000 tratamientos con células CAR-T y está cumpliendo una función esencial en la generación de evidencia clínica a largo plazo en este campo<sup>[17]</sup>.

Además, la falta de predictibilidad de los modelos preclínicos actuales, tanto *in vitro* como animales, conlleva altos índices de fracaso en fases clínicas, encareciendo el desarrollo. La inversión en organoides derivados de pacientes, modelos *organ-on-chip* y simulaciones *in silico*

basadas en inteligencia artificial es fundamental para mejorar la traslación clínica y reducir los fracasos tardíos en fases clínicas<sup>[4]</sup>. Un ejemplo de éxito en este sentido es el uso de organoides para predecir la eficacia del tratamiento personalizado en fibrosis quística<sup>[18]</sup>.

Otro reto creciente es la proliferación de terapias no reguladas, ofrecidas por clínicas privadas en entornos con escasa supervisión.

Estas pseudoterapias, carentes de validación científica, suponen un grave riesgo para los pacientes y debilitan la confianza en las terapias avanzadas.

El abordaje de este fenómeno exige una coordinación internacional entre autoridades regulatorias, sociedades científicas y organizaciones de pacientes, junto con estrategias de alfabetización biomédica<sup>[19]</sup>.

Finalmente, se evidencia una carencia estructural de profesionales capacitados en este campo<sup>[4]</sup>. La naturaleza interdisciplinaria de los ATMPs, que abarca desde la fabricación y la regulación, hasta la farmacovigilancia y la atención clínica, requiere perfiles integrados que hoy en día escasean.

Fomentar programas formativos conjuntos entre universidades, centros clínicos, agencias regulatorias e industria será fundamental para consolidar un ecosistema sólido.



### Soluciones emergentes y perspectivas futuras

La respuesta a estos retos está en marcha. La automatización de procesos con sistemas semicerrados permite escalar la producción con mayor seguridad y reproducibilidad<sup>[6]</sup>. La fabricación descentralizada bajo esquemas como la exención hospitalaria ha demostrado ser eficaz para terapias personalizadas y de bajo volumen, reduciendo costes y tiempos sin sacrificar eficacia ni seguridad, como ha demostrado el modelo ARI-000<sup>[15]</sup>.

Las tecnologías digitales y analíticas también están revolucionando el control de calidad.

Herramientas basadas en IA permiten monitorizar los procesos en tiempo real, predecir fallos y optimizar variables críticas del cultivo celular<sup>[20]</sup>, conceptos alineados con el *Bioprocessing 4.0*, en el que se pueden utilizar plataformas como biorreactores automatizados para simular procesos GMP<sup>[21]</sup>.

Paralelamente, el uso de sensores *in-line* y *at-line* y plataformas de análisis avanzadas, como la secuenciación de nueva generación o la citometría masiva, reemplazarán gradualmente los ensayos destructivos, ofreciendo un control más preciso y menos invasivo de la producción de ATMPs.

En el ámbito regulador, hay iniciativas de la EMA y la AEMPS para facilitar la interlocución temprana entre desarrolladores no comerciales y autoridades reguladoras y así acelerar el tránsito hacia ensayos clínicos y autorizaciones condicionales. Paralelamente, programas como PRIME de la EMA<sup>[22]</sup> y el RMAT de la FDA<sup>[23]</sup> priorizan el desarrollo de ATMPs destinados a enfermedades graves sin alternativas terapéuticas, ofreciendo vías aceleradas de evaluación y aprobación. Iniciativas de redes

colaborativas como la Red Española para Terapias Avanzadas<sup>[24]</sup> (TERAV+, en España), la Dutch infrastructure for cancer-specific ATMP Research<sup>[25]</sup> (DARE-NL, en los Países Bajos) o GoCAR-T<sup>[26]</sup> (a nivel Europeo) están creando ecosistemas compartidos que permiten escalar la producción en hospitales sin renunciar al control público<sup>[27]</sup>.

La construcción de registros interoperables, impulsados el EBMT, permitirá una farmacovigilancia proactiva y decisiones basadas en evidencia real. Por último, hay sociedades científicas, como International Society for Cell Therapy (ISCT) o el EBMT que están liderando la formación de profesionales a través de programas especializados y congresos, construyendo así el talento necesario para el futuro del campo<sup>[27]</sup>.

Los ATMPs han dejado de ser una promesa de futuro para convertirse en una realidad clínica tangible. Pero su impacto real dependerá de la capacidad para llegar de forma oportuna, segura y equitativa a quienes más lo necesitan. Para lograrlo, además de innovaciones técnicas, es necesario repensar y rediseñar los marcos institucionales que sustentan su desarrollo, aprobación y aplicación clínica.

Para que las terapias avanzadas sean parte estructural de la medicina del siglo XXI, se necesita sistemática, para pasar del caso excepcional al estándar de atención. Eso implica apostar por modelos descentralizados, regulaciones adaptativas, redes clínicas colaborativas y financiación alineada con valor y resultados.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Patel KK, et al. *From concept to cure: The evolution of CAR-T cell therapy*. Mol Ther. 2025;33(5):2123-40. doi:10.1016/j.ymthe.2025.03.005
- Medicina y Salud Pública. Desarrollan córnea de bioingeniería que devuelve la vista. <https://medicinaysaludpublica.com/.../15193>
- European Data Portal. <https://data.europa.eu/doi/10.2925/6644732>
- Abbasi Kakroodi F, et al. *Current challenges and future directions of ATMPs*. Reg Ther. 2025;30:358-70. doi:10.1016/j.reth.2025.06.017
- Priesner C, Hildebrandt M. *ATMPs and the Changing Role of Academia*. Transfus Med Hemother. 2022;49(3):158-62. doi:10.1159/000524392
- Melocchi A, et al. *Automated manufacturing of cell therapies*. J Control Release. 2025;381:113561. doi:10.1016/j.jconrel.2025.02.057
- Reglamento (CE) N° 1394/2007. <https://eur-lex.europa.eu/.../CELEX:32007R1394>
- EMA. Holoclar®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/holoclar>
- FDA. Holoclar®. <https://www.accessdata.fda.gov/.../cfgridkey=632218>
- RD 477/2014. <https://www.boe.es/.../BOE-A-2014-6277>
- Cuende N, et al. *Hospital exemption for ATMPs in Europe*. Cytotherapy. 2014;16(12):1597-600. doi:10.1016/j.jcyt.2014.08.007
- Bellino S, et al. *Cell-based medicinal products approved in EU*. Front Pharmacol. 2023;14:1200808. doi:10.3389/fphar.2023.1200808
- Izeta A, Cuende N. *Regulation of advanced therapies in Europe*. Cell Stem Cell. 2023;30(8):1013-16. doi:10.1016/j.stem.2023.07.004
- Sánchez-Guijo F, Jiménez S. *Terapia CAR-T en el SNS español*. Farm Hosp. 2025;49(2):59-61. doi:10.1016/j.farma.2025.02.004
- Trias E, et al. *Hospital exemption: CAR-T ARI-0001*. Bone Marrow Transplant. 2022;57(2):156-9. doi:10.1038/s41409-021-01463-y
- AEMPS. NC-1 ficha técnica. [https://www.aemps.gob.es/.../NC1\\_ficha\\_tecnica.pdf](https://www.aemps.gob.es/.../NC1_ficha_tecnica.pdf)
- EBMT Registry. <https://www.ebmt.org/registry>
- Bierlaagh MC, et al. *Centralized intestinal organoid generation*. J Cyst Fibros. 2024;23(4):703-6. doi:10.1016/j.jcf.2024.04.016
- HMA. Recently published. <https://www.hma.eu/about-hma/recently-published.html>
- Aguilar-Gallardo C, Bonora-Centelles A. *AI for Academic ATMPs*. Appl Sci. 2024;14:1303. doi:10.3390/app14031303
- ISPE. *AI's Promise in ATMPs*. <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/.../ais-promise-atmps>
- EMA. *PRIME - Priority Medicines*. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/.../prime-priority-medicines>
- FDA. *RMAT & Breakthrough Therapy*. <https://www.fda.gov/.../rmat-and-breakthrough-therapy-bt-designated-products>
- TERAV+. <https://www.redterav.es/>
- DARE-NL. <https://www.dare-nl.nl/>
- GoCAR-T Coalition. <https://thegocartcoalition.com/>
- Sánchez-Guijo F, et al. *Current challenges in cell and gene therapy*. Cytotherapy. 2024;26(7):681-5. doi:10.1016/j.jcyt.2024.02.007

# THERMOLABIL®

## Frigoríficos de Farmacia

Cumple con los requisitos de la **norma DIN 13277**



### NUEVA LÍNEA • TH-MED TH-MED315



Registros **automatizados** con puerto USB para **exportar datos**



Temperatura de refrigeración estable entre **2 °C - 8 °C**



**Alarmas acústicas y visuales:**  
Puerta abierta, MÁX/MÍN



**Pantalla digital** con indicadores de cada función



Puerta de cristal y **cerradura integrada** de seguridad



Refrigerante **ecológico** R600a sin CFC



Sistema de calefacción **anticondensación**



Equipos altamente **silenciosos**



**MEDICAL  
CARRIER®**

✉ [informacion@medicalcarrier.eu](mailto:informacion@medicalcarrier.eu)



91 651 5301



638 253 009

A **dft** Company