

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Panorama regulatorio de las vacunas personalizadas en cáncer en Colombia: perspectivas y futuro (insumo para *policy brief*)

Regulatory overview of personalized cancer vaccines in Colombia: perspectives and future (input for policy brief)

Nicolás Lalinde , Manuela Llano-León , María Alejandra Villota-Alava , Adriana Parra-González , Laura Clavijo-González , Daniela Moreno-Cruz , Carlos Alberto Parra-López 

Grupo de Inmunología y Medicina Traslacional, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 08/05/2025
Fecha de aceptación: 13/11/2025
Disponible en internet: 01/06/2026

Abstract

Technical and scientific progress in advanced medical therapies (AMTs) for cancer has outpaced their regulatory development in Colombia, hindering the timely adoption of innovative treatments for refractory tumors. This paper reviews national and international regulations on AMTs, with a focus on personalized cancer vaccines. In Colombia, biological medicines are regulated by the Ministry of Health and Invima, but there is no specific regulation or specialized body to oversee AMTs, which creates a significant regulatory gap. This lack of a regulatory framework restricts access to potentially beneficial therapies. Based on the review presented in this article, it is recommended that, given the complexity of AMTs, rather than seeking uniform regulation, interdisciplinary committees be established to guide analysis and promote the development of regulations to support the effective implementation of these therapies within the Colombian healthcare system.

Keywords: immunotherapy; advanced medical therapies (AMTs); antigens, neoplasm; cancer vaccines; health care coordination and monitoring

Resumen

El avance técnico-científico en terapias médicas avanzadas (TMA) contra el cáncer ha superado el ritmo del avance regulatorio de estas en Colombia, dificultando la implementación oportuna de tratamientos innovadores para tumores refractarios. En este trabajo se revisó la normativa nacional e internacional sobre TMA, con énfasis en vacunas personalizadas contra el cáncer. En Colombia, la regulación de medicamentos biológicos recae en el Ministerio de Salud y el Invima, pero no existe una reglamentación específica ni un ente especializado que supervise las TMA, lo que representa un vacío normativo significativo. Esta ausencia de marco regulatorio limita

Citación

Lalinde N, Llano-León M, Villota-Alava M, Parra-González A, Clavijo-González L, Moreno-Cruz D, et al. Panorama regulatorio de las vacunas personalizadas en cáncer en Colombia: perspectivas y futuro (insumo para *policy brief*). Rev Col Cancerol. 2026;30(2):134-54. <https://doi.org/10.35509/01239015.1114>

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Correspondencia

Carlos Alberto Parra López
Grupo de Inmunología y Medicina Traslacional,
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C.,
Colombia.

Correo electrónico:

<mailto:caparral@unal.edu.co>

el acceso a terapias potencialmente beneficiosas. Derivado de la revisión realizada en este artículo, se propone que, en lugar de buscar una regulación uniforme, dada la complejidad de las TMA, se conformen comités interdisciplinarios que orienten su análisis y promuevan el desarrollo de normativas para su implementación efectiva en el sistema de salud colombiano.

Palabras clave: inmunoterapia; terapias médicas avanzadas (TMA); antígenos de neoplasias; vacunas contra el cáncer; regulación y fiscalización en salud.

Introducción

El cáncer es un problema de salud pública a nivel mundial. Para el año 2022, se estimaron un total de 117 620 casos nuevos y 56 719 muertes por esta causa en Colombia (1). De manera general, los tratamientos antitumorales se concentran en tres pilares: la radioterapia, la quimioterapia y la cirugía. En las últimas décadas, se han explorado distintas estrategias de terapias médicas avanzadas (TMA) para la inmunoterapia que utilizan células inmunes (2-3), anticuerpos (4-5) y vacunas personalizadas (6), orientadas a activar el sistema inmune del paciente con cáncer contra el tumor y lograr una respuesta clínica favorable, con una alta especificidad y reducida toxicidad para los tejidos sanos. Los progresos en esta materia han convertido a la inmunoterapia en el cuarto pilar de tratamiento del cáncer. Además, la inmunoterapia genera inmunidad a largo plazo, brinda a los pacientes remisión parcial o completa del tumor y una buena calidad de vida sin mayores efectos adversos (7).

Existen diferentes tipos de inmunoterapia: (i) inmunoterapia celular, (ii) uso de vacunas basadas en proteínas/péptidos, (iii) ADN/ARN/vectores virales e (iv) inmunoterapia pasiva (7-8). Varias de estas opciones han sido analizadas y aprobadas en países como Estados Unidos (EE. UU.) y distintos países de la Unión Europea (UE), lo cual brinda a las personas con tumores refractarios a la quimio/radioterapia o tumores inoperables, nuevas alternativas de tratamiento; sin embargo, a pesar de que por 20 años, aproximadamente, el uso de nuevas modalidades de inmunoterapia (como las vacunas terapéuticas basadas en células dendríticas (9) o la transferencia adoptiva de linfocitos T (3) y más recientemente, el uso de vacunas 100 % personalizadas basadas en neoantígenos tumorales (10-11) se ha venido implementando en estos países para el tratamiento del cáncer; en Colombia, la implementación de las TMA representa un verdadero desafío, en parte debido a la falta de normas que reglamenten su uso (10).

En este contexto, resulta fundamental diferenciar estas tecnologías de los medicamentos convencionales. Las terapias avanzadas son medicamentos e intervenciones clínicas innovadoras que se distinguen por procesos de fabricación, distribución, uso y control regulatorio diferentes a los de fármacos químicos o biológicos tradicionales (12).

La búsqueda de información para el presente artículo evidenció que la implementación de vacunas personalizadas, aun en los países desarrollados, todavía representa un importante desafío para las políticas públicas, al punto de que, en la actualidad, la mayoría de las pautas reguladoras de TMA existentes en la UE y EE. UU. se limitan al uso de anticuerpos monoclonales (13). Así, generar lineamientos regulatorios en materia de TMA es de suma importancia para responder a la necesidad de garantizar la calidad, la seguridad de estos nuevos tratamientos y medir su eficacia antes de que se autorice su comercialización (14).

Este artículo se centra específicamente en los aspectos regulatorios relacionados con la investigación y el desarrollo (I+D) de las vacunas personalizadas contra el cáncer, abarcando fases preclínicas y ensayos clínicos iniciales, más que en procesos de producción industrial o autorización de comercialización. Esta delimitación es pertinente porque, como lo han señalado la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés: *European Medicines Agency*) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés: *Food and Drug Administration*), las terapias avanzadas requieren de marcos regulatorios flexibles en etapas tempranas de investigación, dado su carácter innovador y complejo, mientras que los lineamientos de fabricación y registro se consolidan en fases posteriores (15-17). Por lo anterior, se considera necesaria la revisión del estado del arte en materia de regulación y las consideraciones a ser tenidas en cuenta por los investigadores que trabajan en temas de TMA y los tomadores de decisiones sobre la implementación de estas en Colombia; además, en este documento se examina el panorama

regulatorio de las TMA, tomando como base el tema de las vacunas personalizadas contra el cáncer.

Métodos

Búsqueda preliminar: se realizó una búsqueda de definiciones específicas de vacunas personalizadas en cáncer en las siguientes agencias de referencia regional: la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Anmat, Argentina), la *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (Anvisa, Brasil), el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed, Cuba), y las agencias internacionales FDA (EE. UU.) y EMA (UE).

Búsqueda de términos relacionados: se efectuó una revisión preliminar de la regulación normativa existente que pudiera acoger las vacunas personalizadas en cáncer, que hizo evidente una gran variabilidad en cuanto a la definición y clasificación de este tipo de productos. Por ello, en una segunda búsqueda se limitaron los descriptores a los siguientes: «terapia génica y terapia celular», «banco de tejidos» y «componentes anatómicos», en la que además de las agencias previamente mencionadas, se tuvo en cuenta el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima, Colombia).

Definición de los puntos regulatorios a registrar por agencia: al tener en cuenta que la regulación sanitaria en los productos farmacéuticos se da a lo largo de su cadena de producción, se incluyó la búsqueda de normas y lineamientos en las etapas de: investigación y desarrollo, y ensayos preclínicos y clínicos. La información encontrada sobre «banco de tejidos» y «componentes anatómicos» se registró como obtención de materias primas.

Resultados

Definiciones

Medicamentos de origen biológico y biotecnológico. Los medicamentos de origen biológico comprenden una amplia variedad de fármacos que se obtienen a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Las fuentes y métodos de producción incluyen cultivos de células o de micro-

organismos, o la extracción a partir de tejidos o defluidos biológicos como la sangre (2-4). Los medicamentos biotecnológicos son un subconjunto de los de origen biológico; mientras que los de origen biológico se producen sin uso de información genética, los biotecnológicos usan células e información genética para luego convertirlas en medicamentos (18).

Tipos comunes de medicamentos biotecnológicos:

- **Anticuerpos monoclonales:** proteínas modificadas y diseñadas para actuar sobre una diana específica (4-5).
- **Proteínas recombinantes:** proteínas que se producen mediante la técnica de ADN recombinante y que pueden servir como hormonas, enzimas o factores de crecimiento (2).
- **Vacunas:** algunas vacunas utilizan tecnología biotecnológica para su producción (6-7).
- **Terapias avanzadas:** otros tratamientos innovadores que emplean la biotecnología para abordar diversas enfermedades (2).

TMA. Los productos de TMA buscan restaurar, regenerar o modificar funciones biológicas alteradas que resultan difíciles de abordar con terapias convencionales (2, 7-9). Estas terapias tienen el potencial de producir mejoras en una amplia gama de enfermedades e incluyen:

- **Terapias génicas:** que eliminan, introducen o modifican material genético.
- **Terapias con células somáticas:** en las que células manipuladas o seleccionadas se infunden en el paciente para generar un efecto terapéutico o preventivo.
- **Productos de ingeniería tisular:** que utilizan células para reparar o reemplazar tejidos dañados.

La aplicación clínica de terapias con células somáticas y de productos de ingeniería tisular se conoce habitualmente como medicina regenerativa. En el caso del cáncer, distintas modalidades de TMA han alcanzado un importante grado de desarrollo, lo que se traduce en diversas estrategias de inmunoterapia, que abarcan desde productos biotecnológicos hasta terapias génicas. Tanto en la [figura 1](#) como en la [tabla 1](#) se reseña el principio inmunológico que sustenta estos avances.

Modalidades de terapia médica avanzada

Inmunoterapia

Principio inmunológico

- Anticuerpos monoclonales dirigidos a tumores*
- Transferencia adoptiva de células
- Virus oncolíticos*
- Citocinas inmunoestimulantes*
- Anticuerpos monoclonales inmunomoduladores*
- Inhibidores del metabolismo inmunosupresor
- Agonistas de receptor de reconocimiento de patrones (RRP)*
- Inductores de muerte celular inmunogénica (MCI)*
- Uso de células dendríticas*
- Vacunas basadas en péptidos de antígenos asociados a tumor*

Ingeniería tisular/medicina regenerativa

- Terapia celular
- Terapia génica e ingeniería de tejidos
- Terapia con células CAR-T*, CAR-NK

Neoantígenos tumorales (vacunas personalizadas)

- Péptidos
- ADN
- ARN

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; CAR-T: células T con receptor de antígeno quimérico; CAR-NK: células NK (natural killer), con receptor de antígeno quimérico.

*: modalidades de inmunoterapia aprobadas para uso en pacientes con cáncer, por la FDA de EE. UU. o una agencia reguladora equivalente en todo el mundo.

Fuente: (19-56).

Figura 1. Principio inmunológico de modalidades de TMA base de la inmunoterapia del cáncer. Por su capacidad para promover la actividad antitumoral del sistema inmunitario, los anticuerpos monoclonales (*mAb*) dirigidos al tumor y la transferencia adoptiva de células T, incluidas las células CAR con actividad antitumoral intrínseca, son formas de inmunoterapia pasiva. Las demás modalidades de inmunoterapia se consideran ejemplos de inmunoterapia activa. Una clasificación alternativa de regímenes de inmunoterapia es la especificidad del antígeno, mientras las vacunas y los anticuerpos monoclonales contra antígenos del tumor se consideran específicas, las citocinas inmunoestimulantes o los bloqueadores de puntos de control activan respuestas inmunitarias de especificidad amplia no específica.

Tabla 1. Principio inmunológico de las terapias médicas avanzadas

Terapias médicas avanzadas	
Inmunoterapia	
Modalidad	Principio inmunológico
Anticuerpos monoclonales dirigidos a tumores	Son los agentes de inmunoterapia más ampliamente empleados en la clínica (19). Estos alteran funciones de señalización de receptores en la superficie de células malignas, neutralizan señales tróficas del microambiente tumoral (20) y reconocen selectivamente antígenos asociados a tumores (21).
Virus oncolíticos	Se emplean cepas virales no patógenas para células sanas que infectan eficientemente células tumorales y las destruyen (22). El efecto antineoplásico de estos virus obedece a su efecto citopático, resultado de una infección viral productiva. Estos virus pueden ser utilizados como vectores para inducir en la célula tumoral una actividad oncolítica, debido a productos génicos exógenos introducidos en el material genético del virus.

Terapias médicas avanzadas

Inmunoterapia

Modalidad	Principio inmunológico
Intervención basada en células dendríticas	Las células dendríticas (CD) son células presentadoras de antígeno (CPA) deficientes en el paciente con cáncer. Las CD primarias o derivadas de monocitos autólogos del paciente con cáncer se reinfunden al paciente luego de la exposición <i>ex vivo</i> de antígenos tumorales (lisado tumoral propio o heterólogo, péptidos, ARNm tumoral total, etc.) (23) o pueden ser transducidas con vectores recombinantes que los codifican. Las CD pulsadas restituidas activan respuestas inmunitarias antitumorales de linfocitos T en el paciente (24).
Citocinas inmunoestimulantes	La capacidad de las citoquinas debe impactar una amplia variedad de funciones biológicas, los interferones tipo I y tipo II, las citoquinas como <i>GM-CSF</i> , <i>G-CSF</i> y el factor de necrosis tumoral (<i>TNF-alfa</i> , según sus siglas en inglés: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>) y el <i>TGF-beta</i> , no se utilizan para revitalizar respuestas inmunes preexistentes en pacientes con cáncer. La IL-2 y los IFN- α 2a e IFN- α 2b han obtenido aprobación de la FDA y la EMA para el manejo de algunos tumores (25).
Anticuerpos monoclonales inmunomoduladores (inhibidores de punto de control inmune)	La activación de CTLA-4, PD1 y PDL-1 inhiben la respuesta antitumoral de linfocitos. El uso de anticuerpos inhibidores de estos puntos de control inmunitario en el manejo del cáncer representa uno de los más significativos avances de la inmunoterapia del cáncer (26). La activación de receptores agonistas de linfocitos T incluidos: TNFRSF4, TNFRSF9 (CD137 o 4-1BB) (27) y TNFRSF18 (GITR) (28); y la neutralización de los factores inmunosupresores, como el factor de crecimiento transformante β 1 (<i>TGFβ1</i> , según sus siglas en inglés: <i>Transforming Growth Factor-beta 1</i>), están siendo ampliamente utilizados en inmunoterapia del cáncer (29).
Inhibidores del metabolismo inmunosupresor	La enzima (indolamina 2,3-dioxigenasa) (IDO) cataliza la degradación del triptófano y favorece la acumulación de quinurenina, que ejerce efectos citotóxicos en las células inmunitarias y promueve la diferenciación de células Treg (30). Inhibidores de IDO1 e IDO2 provocan respuestas inmunitarias anticancerígenas (30). Los <i>mAb</i> , dirigidos a las enzimas CD39 o CD79, que bloquean la producción a partir de ATP de adenosina (una molécula inmunosupresora), mejoran la eficacia de otros agentes anticancerígenos (31).
Agonistas de receptor de reconocimiento de patrones (RRP)	La estimulación de RRP activa la inflamación vía NF- κ B y la secreción de IFN tipo I y <i>TNFα</i> , y respuestas inmunitarias anticancerígenas. El monofosforil lípido A (MPL) en Cervarix® (31); imiquimod, agonista del TLR7 (32); CpG-7909, Promune®, un ADN no metilado agonista del TLR9 (33); <i>PolyIC</i> (Ampligen™, rintatolimod), un ARN bicatenario sintético (34); y Hiltonol™, agonistas del TLR3 (35), son ampliamente utilizados en inmunestimulación en cáncer.
Inductores de muerte celular inmunogénica (MCI)	Algunos quimioterapéuticos convencionales inducen MCI y memoria inmunológica contra los tumores (36). Las antraciclinas, el oxaliplatino (37), la ciclofosfamida (38), las formas específicas de radioterapia (39), la terapia fotodinámica (40) y el bortezomib (un inhibidor proteasomal utilizado para el tratamiento del mieloma múltiple) (41) son terapias antitumorales aprobadas por la FDA que inducen MCI.
Vacunas basadas en péptidos	Péptidos sintéticos de entre 9 y 30 aminoácidos representativos de epítopos derivados de antígenos asociados a tumor (AAT), administrados con un adyuvante, son una valiosa opción de vacuna contra el cáncer. Las CD residentes (u otras CPA) presentan estos epítopos a linfocitos T CD4+ o CD8+, que responden a células tumorales que expresan los AAT (42). Mientras que péptidos de 8-12 aminoácidos pueden unirse directamente a las moléculas HLA en superficie de CPA, los péptidos de 25-30 residuos deben ser procesados y presentados por CPA para inducir respuestas de linfocitos T antitumorales protectoras en cánceres humanos (43).
Vacunas basadas en ADN (vectores virales)	Plásmidos recombinantes con minigenes que codifican AAT o antígenos específicos de tumores (AET) se expresan en CD u otras APC, y los antígenos tumorales cargados en moléculas HLA son presentados a los linfocitos T. Se espera que estos linfocitos destruyan a las células tumorales. Este tipo de vacuna es segura, bien tolerada, estable, fácil de producir en masa, rentable y fácil de almacenar y transportar. Este tipo de vacuna está en fase de investigación y aún no ha sido aprobada para uso humano (44).
Vacunas basadas en ARN	El desarrollo de las vacunas de ARNm durante la pandemia por COVID-19 ha permitido explorar las vacunas de ARNm para el tratamiento del cáncer y actualmente numerosos ensayos clínicos investigan vacunas de ARNm para el tratamiento de pacientes con cáncer. Aunque no se han aprobado, los resultados de los ensayos clínicos de las vacunas ARNm solas o en combinación con inhibidores del punto de control, son alentadores (45).
Vacunas personalizadas basadas en neoantígenos tumorales	Los avances en técnicas de secuenciación y desarrollo de algoritmos bioinformáticos permiten identificar todas las mutaciones de un tumor, conocidos como neoantígenos tumorales que son inmunogénicos y la base de vacunas personalizadas contra el cáncer (46). Estas vacunas pueden administrarse como péptidos sintéticos (47-48) y como vacunas de ADN (49) o ARN (50). Asimismo, la transferencia adoptiva de células T que expresan TCR, capaces de reconocer estos neoantígenos, ha mostrado un potencial terapéutico. Finalmente, la expansión de linfocitos T dirigidos contra neoantígenos tumorales se potencia con el uso de anticuerpos inhibidores de los puntos de control inmunitario. Una revisión reciente sobre el uso de neoantígenos para la inmunoterapia del cáncer puede consultarse en (51).

Terapias médicas avanzadas

Inmunoterapia

Modalidad	Principio inmunológico
Transferencia adoptiva de células	Consiste en la transferencia al paciente de linfocitos antitumorales autólogos del paciente, circulantes o infiltrantes de los tumores, luego de ser expandidos y activados <i>ex vivo</i> (52). Una variante de este tipo de inmunoterapia es la infusión de células madre hematopoyéticas de un individuo sano a pacientes con cánceres hematológicos, que reconstituye el sistema inmunitario del paciente con un sistema inmune sano y alogénico, con lo que se busca erradicar las células neoplásicas (53).
Células CAR-T	Las células CAR-T son células T que expresan en su superficie una molécula híbrida compuesta de dos dominios, un dominio externo de un anticuerpo que une un antígeno de superficie en células tumorales (54) y un dominio interno derivado de módulos de señalización y activación de células T (55). La eficacia clínica de la aplicación de células CAR-T en pacientes con malignidades hematológicas como leucemia y linfomas representa el éxito más importante de la inmunoterapia celular personalizada (56).

AAT: antígenos asociados a tumor; AET: antígenos específicos de tumor; ARNm: ARN mensajero; ATP: siglas en inglés para adenosín trifosfato; CD: células dendríticas; CPA: células presentadoras del antígeno; CpG-7909: dinucleótido de citocina guanina-7909; CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico; HLA: siglas en inglés para antígenos leucocitarios humanos; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa; IFN tipo I: interferón tipo I; IFN-a2a: interferón alfa-2a; IFN-a2b: interferón alfa-2b; IL-2: interleuquina-2; G-CSF: siglas en inglés para factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF: siglas en inglés de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; mAb: siglas en inglés para anticuerpos monoclonales; NF-κB: factor nuclear Kappa-B; PD1: siglas en inglés para muerte celular programada 1; PDL-1: siglas en inglés para ligando 1 de muerte programada; PolyIC: siglas en inglés para ácido poliinosínico-policitidílico; TCR: receptor para el antígeno de células T; TGF-beta: siglas en inglés para factor de crecimiento transformante beta; TGFβ1: siglas en inglés para factor de crecimiento transformante β1; TNFRSF4: factor de necrosis tumoral, miembro 4 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral; TNFRSF9: siglas en inglés para factor de necrosis tumoral, miembro 9 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, también conocido como CD137 o 4-1BB; TNFRSF18: siglas en inglés para miembro 18 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, también conocido como GITR; proteína relacionada con el receptor del TNF inducida por glucocorticoides; TNFα: siglas en inglés para factor de necrosis tumoral alfa; TLR3, TLR7 y TLR9: receptores-3, 7 y 9 similares a toll.

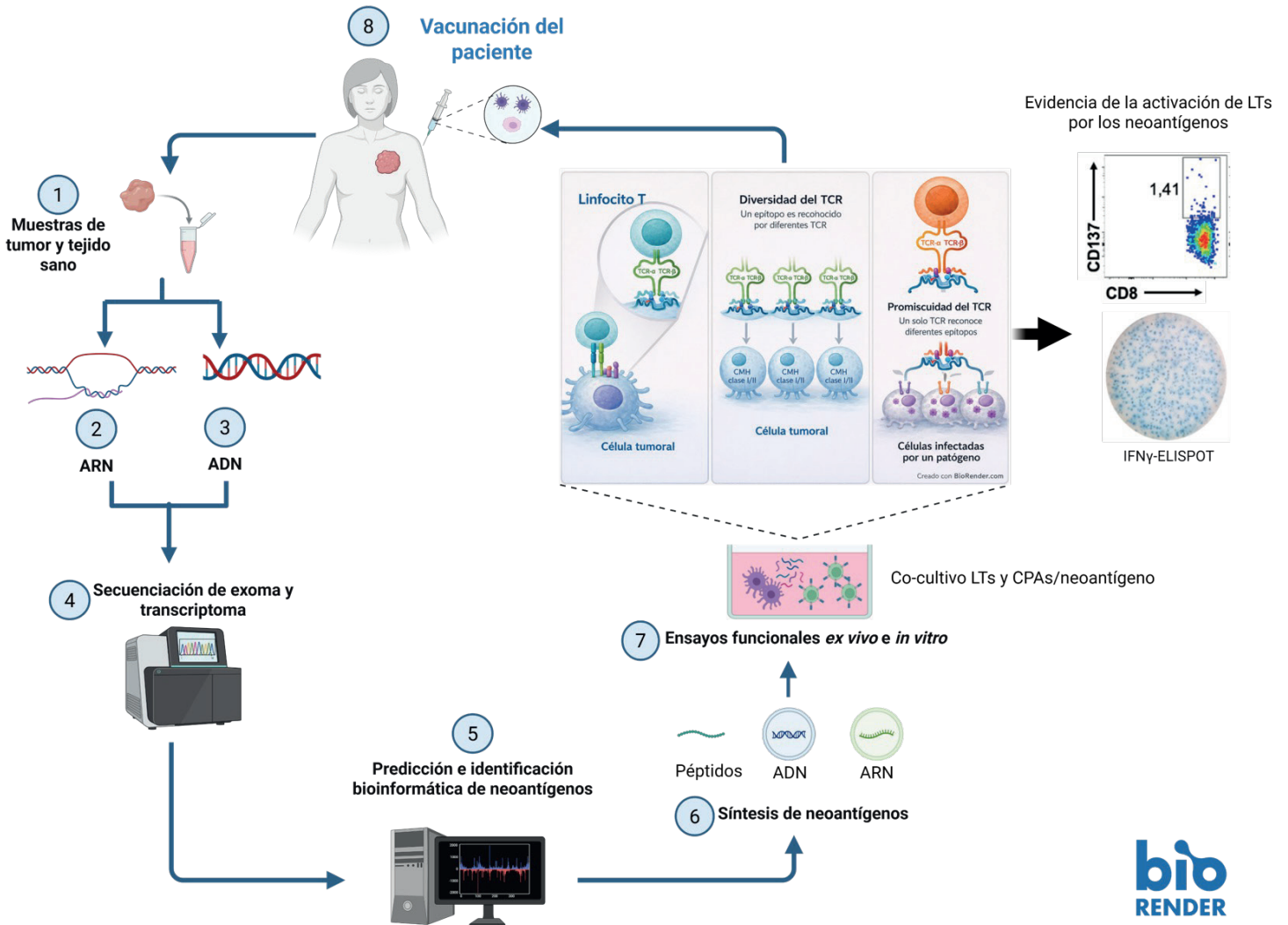
Vacunas personalizadas basadas en neoantígenos tumorales para la inmunoterapia de pacientes con cáncer

Estas vacunas representan un ejemplo destacado de la medicina de precisión en oncología (46-47, 57). Su diseño se fundamenta en mutaciones somáticas expresadas exclusivamente por las células tumorales, lo que garantiza una respuesta inmunológica altamente específica frente a las células malignas, sin afectar a los tejidos sanos.

La [figura 2](#) ilustra las etapas principales del desarrollo de una vacuna personalizada basada en neoantígenos. El proceso comienza con la obtención de una muestra del tumor y de tejido sano (usualmente una muestra de sangre periférica). Mediante la secuenciación de ácidos nucleicos de última generación, se establecen las secuencias del transcriptoma (ARN) del tumor y del exoma (ADN) del tumor y el tejido sano, que se comparan para identificar el conjunto de mutaciones exclusivas de las células tumorales y elaborar un listado de variantes (mutaciones). La secuenciación del transcriptoma tumoral permite cuantificar los transcritos que codifican las mutaciones

(neoantígenos), expresados en unidades de fragmentos por kilobase de transcripción por millón de lecturas de transcritos secuenciados (FPKM, por sus siglas en inglés: *Fragments Per Kilobase of transcript per Million mapped reads*) (58).

La información derivada de la secuenciación del exoma también permite realizar una tipificación de alta resolución del haplotipo del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y II (CMH clase I/II). Con estos datos, el análisis bioinformático predice los neoantígenos que se pueden unir a cada molécula del CMH de clase I/II del paciente. Esta predicción se apoya en herramientas *in silico* que predicen el procesamiento del neoantígeno por el proteasoma y su probabilidad de presentación dependiendo de la afinidad y estabilidad del complejo formado por el neoantígeno con moléculas CMH clase I/II (59-61). Estas herramientas se apoyan en métodos de inteligencia artificial y redes neuronales que evalúan todas las posibles combinaciones pareadas entre neoantígenos que se podrían generar en torno a cada mutación y su capacidad para unirse a las moléculas del CMH de clase I/II del paciente.



B2M: beta-2-microglobulina; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; TCR: siglas en inglés para receptor de células T.

Fuente: creado en BioRender. Florez Suarez, J. B. (2026). <https://BioRender.com/a8zuyhj>. Adaptado mediante edición asistida por inteligencia artificial utilizando ChatGPT (OpenAI).

Declaración de adaptación de figura con IA: la figura original fue creada en BioRender. El panel inserto fue modificado mediante edición asistida por inteligencia artificial utilizando ChatGPT (OpenAI).

Figura 2. Diseño de vacunas personalizadas basadas en neoantígenos tumorales. (1) A partir de muestras de tumor y de tejido sano del paciente, se extraen el ARN (2) y el ADN (3), seguido de (4) la secuenciación del exoma y el transcriptoma de estos tejidos. (5) Mediante un pipeline bioinformático, se establece el universo de mutaciones del tumor (neoantígenos) y la tipificación en alta resolución del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I /II del paciente, necesaria para seleccionar los neoantígenos tumorales que se unen a estas moléculas. (6) Una vez se tienen las mutaciones seleccionadas, los neoantígenos se pueden sintetizar en diferentes tipos de presentación (péptidos, ADN, ARN), que se utilizan en (7) ensayos funcionales ex vivo e in vitro en los que los Linfocitos T (LTs) del paciente son co-cultivados con células presentadoras de antígeno pulsadas con los neoantígenos (CPA/neoantígeno), con el fin de evidenciar mediante pruebas inmunológicas, como la citometría de flujo y el IFNγ-ELISPOT, si los neoantígenos activan los LTs del paciente. Una vez completado el proceso, una vacuna personalizada basada en neoantígenos tumorales es administrada al paciente.

Las mutaciones transcritas se someten a un análisis bioinformático que predice sus posibles interacciones con las moléculas del CMH expresadas por el paciente. Tras cotejar estas mutaciones con bases de datos, se obtiene información detallada de cada una, incluyendo el gen afectado, los transcritos asociados y el tipo de alteración genética (62). Finalmente, a partir de criterios de selección como los valores de afinidad de unión experimental (IC50), los niveles de expresión de *FPKM*, la relación de cambio entre el IC50 del complejo neoantígeno-CMH y el complejo antígeno

nativo-CMH, y la comparación de la vida media de los complejos formados tanto por la secuencia nativa como por la mutada del neoantígeno con la molécula del CMH a la que se une, se prioriza para hacer parte de la vacuna a un número reducido de neoantígenos, cuya capacidad de activación de Linfocitos T (LTs) aislados del tumor o de la sangre del paciente es evidenciada *in vitro* y *ex vivo* mediante distintas pruebas inmunológicas, como citometría de flujo e IFN γ -ELISPOT, antes y después de la vacunación.

Aspectos normativos de la definición de vacunas personalizadas en cáncer

De las agencias consultadas, únicamente en Cecmed, EMA y FDA se encontraron definiciones específicas (tabla 2).

Tabla 2. Resumen de definiciones asociadas a vacuna terapéutica contra el cáncer, en entidades regulatorias

Agencias	País o región	Categoría	Definición	Referencia*
Anmat	Argentina	No se encontró	ND	(63)
Anvisa	Brasil	No se encontró	ND	(64)
Cecmed	Cuba	Vacuna terapéutica	Inmunoterapia activa que induce una respuesta específica y que presenta ventaja frente a las terapias existentes contra el cáncer y el VIH.	(65)
EMA	UE	Compuestos inmunomoduladores incluyendo vacunas tumorales	Terapias que orientan a inducir inmunidad específica, innata y adaptativa, contra una enfermedad cancerígena existente.	(66)
FDA	EE. UU.	Vacunas terapéuticas en cáncer	Vacunas que tienen como propósito generar una respuesta inmune a un antígeno tumoral para el tratamiento de pacientes con diagnóstico previo.	(16)
Invima	Colombia	No se encontró	ND	(67)

Anmat: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Cecmed: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos; EMA: The European Medicines Agency; EE. UU: Estados Unidos de Norte América; FDA: Food and Drug Administration; Invima: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos; ND: no disponible; UE: Unión Europea; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

*Las páginas web de las agencias regulatorias fueron consultadas el 23 de septiembre de 2025.

EMA: no se encontró una definición en las normas generales de la agencia, sin embargo, dentro de la guía para la evaluación de productos medicinales en cáncer se halló la categoría «Compuestos inmunomoduladores incluyendo vacunas tumorales», como aquellas terapias que se orientan a inducir inmunidad específica, innata y adaptativa contra una enfermedad cancerígena existente. Se identificaron distintos tipos de producto relacionados con esta categoría

tales como: (i) péptidos sintéticos, (ii) proteínas recombinantes, (iii) partículas similares a virus, (iv) anticuerpos inmunomoduladores, (v) terapia génica y (vi) productos basados en células. Dada la variabilidad de los productos en esta categoría, la guía deja abierta la posibilidad de clasificarlos dentro de la terapia génica o terapia celular, ambas consideradas TMA (15).

FDA: al igual que en la EMA, en las normas generales no se identificó una definición de vacuna personalizada. No obstante, en la guía técnica sobre «Consideraciones para las vacunas terapéuticas contra el cáncer», desarrollada por la División de Tejidos Humanos, Oficina de Terapias Celulares, Tissulares y Genéticas (OCTGT, por sus siglas en inglés: *Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies*), se circunscribe la categoría de «vacunas terapéuticas en cáncer» dentro de las vacunas que tienen como propósito generar una respuesta inmune a un antígeno tumoral para el tratamiento de pacientes con diagnóstico previo de cáncer (16).

Cecmed: en el marco del tratamiento del cáncer y el sida, se encontró el uso del término «vacuna terapéutica» para referirse a inmunoterapia activa que induce una respuesta inmune específica, y que presenta ventajas frente a las terapias existentes, como la inducción de memoria inmunológica específica humoral y celular (68). Además, se establece que se trata de una modalidad de vacuna para el tratamiento de una enfermedad ya existente y se listan las siguientes clases: (i) vacunas de células completas (autólogas y alogénicas), (ii) vacunas de antígenos/adyuvantes (fragmentos de proteínas o péptidos y antígenos de células tumorales), (iii) vacunas de células dendríticas, (iv) vacunas de ADN y vectores virales y (v) vacunas idiotípicas (69).

Regulación normativa por agencia

Anmat: los productos de TMA son considerados productos biológicos y, por lo tanto, se hace aplicable la normatividad relacionada; sin embargo, la agencia desarrolló lineamientos específicos complementarios (Disposición 179/2018) que buscan enfocarse en la regulación de productos con manipulación sustancial. No se identifica un organismo específico dentro de Anmat para la evaluación de estos productos (70-71).

Anvisa: en el año 2012 se creó la Cámara para Terapia Celular Avanzada con la participación de miembros del Ministerio de Salud, sociedades científicas, el *Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)* y grupos de pacientes. Con este ente, se otorgó la potestad de establecer las regulaciones sobre terapias avanzadas de células y genes, incluyendo ensayos clínicos (72).

En relación directa con las TMA, continúa siendo de relevancia (en Brasil) la normatividad sobre: (i) extracción de componentes de origen humano para trasplante (Ley 9434/1997 (73);

(ii) centros de tecnología celular con fines de tratamiento e investigación clínica; (iii) organismos genéticamente modificados (74); (iv) investigación clínica en general (72); (v) investigaciones clínicas en el área de la terapia celular y genética y, recientemente (vi), la adopción de buenas prácticas en el uso de células humanas con fines terapéuticos e investigación clínica (75).

Cecmed: en la regulación cubana, la autorización de productos y la certificación de buenas prácticas de establecimientos para terapia celular o ingeniería de tejidos son responsabilidad del Consejo Técnico (CT) del Departamento de Medicamentos y Biológicos del Cecmed (Resolución 94 de 2016) (76).

EMA: en el marco general regulatorio de terapias avanzadas desarrollado por la EMA, se encuentra la Directiva 2001/83 CE (77) y el Reglamento (CE) n.º 1394/2007, donde las TMA son consideradas como productos medicinales de uso humano (78). Para las TMA se establece la necesidad de normatividad técnica, especialmente adaptada, aduciendo a la novedad, complejidad y especificidad técnica de este tipo de terapias. También se define la creación del Comité de Terapias Avanzadas (CAT, por sus siglas en inglés: *Committee for Advanced Therapies*), considerando que para su evaluación se requiere de conocimientos y experiencias que van más allá del ámbito farmacéutico tradicional. Entre sus funciones está emitir opinión sobre la autorización de TMA para el Comité de Productos de Medicamentos para Uso en Humanos (CHMP, por sus siglas en inglés: *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

FDA: los productos de TMA son regulados por la FDA a través del Centro para la Evaluación de Biológicos e Investigación (CBER, según sus siglas en inglés: *Center for Biologics Evaluation and Research*), en la Oficina de Tejidos y Terapias Avanzadas (OTAT, según sus siglas en inglés: *Office of Tissues and Advanced Therapies*) (79), por el Centro para la Evaluación e investigación de medicamentos (CDER, según sus siglas en inglés: *Center for Drug Evaluation and Research*), la Oficina de Productos Hematológicos y Oncológicos (OHOP, según sus siglas en inglés: *Office of Hematology and Oncology Products*) y la Oficina de Productos Biotecnológicos (OBP, según sus siglas en inglés: *Office of Biotechnology Products*). Particularmente, el CDER y la OTAT se encargan de la revisión de vacunas y productos basados en células (80).

Invima: la Comisión Revisora de Medicamentos, Cosméticos, Productos Alimenticios, Plaguicidas de uso doméstico y demás productos que inciden en la salud individual o colectiva, es el órgano asesor técnico-científico del Invima que emite conceptos técnicos sobre los distintos productos de vigilancia de la entidad. Aunque la comisión está conformada por seis salas especializadas, no existe una que se encargue de la evaluación de TMA.

Obtención de materias primas

La obtención de materias primas para las TMA está regulada por los lineamientos de donaciones o trasplantes de células y tejidos. Además, son necesarios para la obtención de células, todas las pruebas y los tamizajes que determinen la idoneidad de estas para su uso, así como la certificación de buenas prácticas de los laboratorios o entidades donde se obtengan; y se deben realizar por un médico o profesional de la salud certificado para tal tarea. En el caso del Invima, en el decreto que regula la donación/trasplante de órganos

y tejidos se hace una exclusión a la sangre y derivados sanguíneos ([tabla 3](#)).

En Colombia, la normatividad sobre componentes anatómicos y bancos de tejidos ([85](#)) constituye el marco regulatorio más cercano a la obtención de materias primas para vacunas personalizadas. Estas normas establecen requisitos de tamizaje, selección de donantes, trazabilidad y certificación de bancos, lo que garantiza estándares mínimos de calidad y seguridad en la manipulación inicial de células y tejidos humanos; sin embargo, en el caso de las vacunas personalizadas, el material biológico del paciente es, simultáneamente, la materia prima y el producto final de investigación, lo cual plantea nuevos retos regulatorios: (i) asegurar la trazabilidad completa desde la obtención hasta la administración; (ii) definir responsabilidades de bancos de tejidos, laboratorios de manufactura y centros de salud; y (iii) establecer estándares adicionales sobre manipulación y procesos de fabricación. Así, la regulación de componentes anatómicos representa un pilar inicial, pero requiere ser complementada con marcos específicos para terapias avanzadas y vacunas personalizadas.

Tabla 3. Resoluciones o decretos que regulan la donación de órganos o tejidos en las diferentes agencias consultadas

Agencia	Resolución o decreto	Referencia*
Anvisa	Ley 9434 /1997 Actualizada por: - Decreto 9175 de 2017 - RDC 338/2020	(73 , 75 , 81)
Anmat	Disposición 179/2018 y Ley 27447	(70-71)
Cecmed	No se encontró la normatividad	ND
EMA	Directivas 2004/23/EC y 2002/98/EC	(78 , 82)
FDA	Norma 21 CFR, parte 1271 y «La guía sobre elegibilidad de donantes de células, tejidos y productos basados en células y tejidos»	(83-84)
Invima	Decreto 2493 de 2004 y Resolución 5108 de 2005	(85-86)

Anmat: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Cecmed: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos; CFR: Código Federal de Regulación; EC: siglas en inglés para Comunidad Europea; EMA: The European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; Invima: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos; ND: no disponible; RDC: Resolução da Diretoria Colegiada.

*Las páginas web de las agencias regulatorias fueron consultadas el 23 de septiembre del 2025.

Investigación y desarrollo

Cecmed: a pesar de que no existen lineamientos generales para TMA, en la Resolución 27 de 2000 (66), actualizada por la Resolución 59 de 2010 (69), se establecen los criterios para la evaluación de ensayos clínicos de fases 1 y 2 de productos de investigación para cáncer y virus de inmunodeficiencia humana (VIH). También se identificaron las siguientes pautas técnicas a considerar en la investigación y el desarrollo de vacunas en cáncer: (i) se requiere la caracterización del banco celular empleado y otros materiales de partida; (ii) disponer de los certificados de análisis de mínimo dos lotes de principio activo y dos lotes del producto terminado; (iii) tener el certificado de liberación del banco de células; (iv) se pueden requerir otros certificados dependiendo del principio activo y (v) para verificar la estabilidad del producto, se acepta que se realice en un lote.

EMA: el CAT establece los lineamientos para la clasificación de dichas terapias y se pronuncia para casos específicos a solicitud de los interesados. En algunos casos, además, este comité brinda consejo científico para la formulación del plan de desarrollo del producto con base en avances y preguntas puntuales de los desarrolladores (87-88). En cuanto al proceso de manufactura del producto, se insta a los fabricantes de TMA a aplicar un enfoque basado en el riesgo. Estos riesgos se asocian con las características y el origen de las células, las características de los vectores y transgenes, la expresión de las proteínas, las propiedades de los materiales adyuvantes, entre otros (82, 89).

FDA: en cuanto a la manufactura de biológicos, existe una guía sobre terapia celular somática y terapia génica para fabricantes y evaluadores (90), la cual determina la necesidad de verificar la reproducibilidad, lote a lote, tanto del producto final como de materiales críticos. Adicionalmente, se le permite al fabricante definir si los ensayos propuestos son o no pertinentes y, en caso de no serlo, se da la posibilidad de presentar técnicas alternativas justificadas o consultar con el CBER.

Se sugiere, como aspecto indispensable, la información sobre los materiales y componentes de las células de partida: se debe indicar el tejido y el tipo de células, la manera en la que se obtienen del donante, si existe movilización o activación *in vivo* en el donante y los procesos de transporte e instituciones involucradas en la manufactura.

Además de las células, se debe dar información sobre los reactivos utilizados, tales como: anticuerpos, citoquinas, suero, proteínas, toxinas, antibióticos y otros, teniendo en cuenta que estos materiales pueden afectar la seguridad, potencia y pureza del producto terminado (90).

En cuanto a los procesos de manufactura, se debe esquematizar el proceso completo de fabricación, donde se incluyan las etapas de preparación de células, tiempo de procesamiento, almacenamiento intermedio y formulación final (83, 88). Además, se debe presentar información detallada sobre recolección, procesamiento y cultivo de células, incluyendo los controles del proceso, posible irradiación de células autólogas o alogénicas, obtención de las células y su preservación, si aplica. Los requisitos para la caracterización del producto incluyen: (i) identidad celular, (ii) potencia, (iii) viabilidad, (iv) pruebas de agentes adventicios, (v) pureza y (vi) pruebas en bancos de células que han sido congeladas (90).

Ensayos preclínicos y ensayos clínicos

Cecmed: para el caso de la inmunoterapia para el tratamiento del cáncer, es de gran importancia presentar información preclínica sobre: (i) actividad inmunológica, (ii) potencia del producto, (iii) niveles de anticuerpos generados y capacidad citotóxica sobre las células tumorales, (iv) cinética de generación de anticuerpos, (v) justificación de esquemas de tratamiento, (vi) evaluación de toxicidad de dosis única en modelo animal, (vii) evaluación de toxicidad de dosis repetidas para detectar efectos inmunotóxicos potenciales y (viii) tolerancia local. Se exige el cumplimiento de buenas prácticas a los laboratorios y clínicas que realicen ensayos clínicos, fundamentados en la información de seguridad, inmunogenicidad y efectos farmacológicos recopilados en la fase I (68).

EMA: en la guía para la evaluación clínica de productos se establece la necesidad de presentar estudios *in vitro* o de «prueba de concepto» para anticipar información sobre la dosis y los esquemas de tratamiento a usar en estudios fase I. El análisis de estos estudios debe realizarse empleando la aproximación de «nivel mínimo de efecto biológico anticipado» (MABEL, por sus siglas en inglés: *Minimal Anticipated Biological Effect Level*) y acompañarse de datos clínicos o no clínicos de compuestos relacionados (17).

Se propone realizar estudios en animales con antígenos homólogos o transgénicos para los ensayos farmacológicos y toxicológicos iniciales. También se debe presentar información sobre la expresión del antígeno blanco, tanto en el tumor humano como en el tejido sano. De no ser posible obtener esta información de modelos animales adecuados, se deben realizar ensayos *in vitro* en células humanas. Los diseños de estudios clínicos deben considerar pacientes con enfermedad limitada y medible, pero que hayan agotado tratamientos citotóxicos previos (17).

Adicionalmente, a través de la EMA se está consultando una propuesta de lineamientos de buenas prácticas clínicas (BPC) aplicadas a las TMA. Dentro de las posibles modificaciones se encuentran: ampliar el plazo de seguimiento de los ensayos después de su finalización; revisar el esquema de seguimiento después de la aprobación de la comercialización; y crear sistemas que aseguren trazabilidad y personalicen la selección del número de participantes, dependiendo de la prevalencia de la enfermedad (91).

FDA: propone el uso de un enfoque «caso a caso» para evaluar la seguridad de los productos de inmunoterapia y desarrollar los estudios preclínicos, con base en los datos científicos que se vayan obteniendo. Con esto, se busca recopilar la información suficiente sobre las características toxicológicas y farmacológicas que justifiquen la seguridad del producto en investigación para su uso en humanos.

Los ensayos preclínicos se deben llevar a cabo para: (i) identificar las células o tejidos que puedan ser blanco potencial de toxicidad y reversibilidad; (ii) determinar el nivel de dosis de inicio apropiada y el esquema de escalamiento a emplear en estudios llevados a cabo por primera vez en humanos e (iii) identificar los parámetros de seguridad y actividad a monitorear en humanos.

Algunos aspectos de seguridad específicos a considerar son: las reacciones locales inflamatorias, la toxicidad sistémica, los eventos adversos en el huésped y las respuestas autoinmunes que puedan ser causadas por impurezas, contaminantes u otros excipientes de la formulación de la vacuna (16, 80, 92).

Anmat: las TMA quedan sometidas a los mismos principios reglamentarios aplicables a los medicamentos obtenidos

por biotecnología y demás medicamentos, en lo relacionado al cumplimiento de BPC (Resolución 1480/2011) (93). Aunque se aclara la importancia de establecer requisitos técnicos específicos sobre aspectos preclínicos y clínicos, la Disposición 179/2018 no los menciona y le otorga a la Anmat la potestad para establecer la reglamentación o guías específicas necesarias para tal fin, con base en lineamientos internacionalmente reconocidos (70).

Anvisa: la aprobación de ensayos clínicos está sujeta a la revisión por comités de ética institucionales o por el *Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)*, cuando sea necesario. En el capítulo II de la Resolución RDC 260/2018 (72), se establecen las respectivas responsabilidades para el patrocinador, el investigador y el establecimiento. Todos los ensayos clínicos deben implementar y mantener las BPC, que incluyen reglamentación en cuanto a equipos, procedimientos, profesionales, entre otros.

Invima: a nivel nacional, el país cuenta con lineamientos generales para el desarrollo de investigación en humanos, contenidos en la Resolución 8430 de 1993 y la Resolución 2378 de 2008 (94-95). La primera define los principios generales en los que se incluye: proceso de consentimiento informado; consideraciones éticas; investigación en comunidades, en menores de edad o discapacitados y otras poblaciones vulnerables, aplicables a varios tipos de investigación y nuevos recursos terapéuticos, entre los que podrían contemplarse las TMA. Por otra parte, establece los requisitos generales para la investigación con microorganismos patógenos o material biológico que pueda contenerlos (85-86).

Por su parte, la Resolución 2378 define el estándar de BPC para la conducción de los estudios clínicos con medicamentos, presentando los lineamientos para centros de investigación, investigadores, patrocinadores y comités de ética. Adicionalmente, establece que los protocolos de investigación deben desarrollarse, previa autorización del Invima, en centros que cuenten con certificación de BPC, otorgada por esta misma institución (95).

En la [tabla 4](#) se resumen, basados en la revisión de las distintas entidades, los aspectos que se deben considerar para la planeación de ensayos clínicos de vacunas contra el cáncer.

Discusión

A través de una búsqueda exhaustiva de la regulación existente de las TMA a nivel nacional, regional e internacional, se encontró que las agencias respectivas han empezado a generar guías o normas que regulan su implementación; sin embargo, dada la complejidad y diversidad inherente a las TMA, la reglamentación de su uso evidencia un lento desarrollo, encontrándose que, a pesar del aumento del volumen de literatura científica que se genera en muchos de estos países, las guías regulatorias no tienen una actualización sustancial y, por ende, se prevé que en los próximos años será necesario dinamizar el diálogo de miembros de la comunidad científica y los entes de control de los Estados, en busca de normas claras que les permitan a los pacientes acceder a las TMA y sus beneficios.

En este sentido, muchas agencias han conformado comités especializados en la regulación y evaluación de eficacia/desempeño, seguridad y calidad de las TMA. Dependiendo de la agencia, los roles de los comités son variables; en el caso de la EMA y la FDA, el CAT y la OCTGT, respectivamente, además de establecer los lineamientos y las evaluaciones correspondientes para estas terapias, estos comités tienen mecanismos de consulta previa para fabricantes e investigadores, quienes discuten aspectos críticos de los programas de desarrollo y las fases regulatorias, así como la clasificación adecuada de dichas terapias. A diferencia de estos entes, los cuales son divisiones internas, en el caso de Anvisa, la conformación de la Cámara para Terapia Celular Avanzada es intersectorial y permite la participación ciudadana, de las sociedades científicas, del Comité de Ética Nacional y del Ministerio de Salud.

Tabla 4. Aspectos que se deben considerar para la planeación de ensayos clínicos de vacunas contra el cáncer

Aspectos	Descripción
Población	Se debe sopesar la selección de población con baja carga de enfermedad y la que presenta enfermedad metastásica, en la cual la posibilidad de respuesta del sistema inmune a la vacuna es mucho más baja. Si bien para ensayos tempranos se puede emplear población heterogénea, esto no será aceptable para la solicitud de licencia sanitaria donde se requiere información más precisa sobre la eficacia de la vacuna. Ott et al., en el año 2017, realizaron un estudio clínico en donde se demostró que una vacuna terapéutica basada en neoantígenos era más eficaz en pacientes con melanoma estadio IIIB o IV con baja carga tumoral o en escenarios adyuvantes (96).
Monitoreo de respuesta inmune	En las fases tempranas de estudios, el monitoreo inmune es exploratorio sobre la prueba del principio del efecto farmacológico propuesto y para mostrar la inmunogenicidad del antígeno administrado. Además, monitorear la respuesta inmune también puede ser útil para optimizar la dosis y el esquema de la vacuna, y ver si se da la inducción inmune esperada, evaluar la inmunotolerancia y documentar la prueba de concepto. Para ello, se recomienda implementar un programa integral de biomarcadores que combine técnicas funcionales, serológicas y genómicas, tal como se ha realizado en estudios de vacunas personalizadas con neoantígenos (97).
Medición de desenlaces	Se recomienda tener en cuenta las guías específicas sobre este aspecto para productos en cáncer y biológicos en general. Para ensayos de fase III se permite el uso de desenlaces que midan la percepción del paciente si se validan adecuadamente, sin embargo, no se recomiendan desenlaces basados en evaluaciones radiológicas del tumor en esta fase de ensayos. Hay evidencia que sugiere que las vacunas pueden tener un efecto en la supervivencia global más que en otros desenlaces, como el retraso de la progresión o en la respuesta radiológica del tumor (98).
Tiempo para medir progresión o recurrencia después de la administración	Se debe considerar un tiempo para el inicio de la respuesta inmune estimulada por la vacuna, antes de retirar el tratamiento en caso de progresión. Para esto se deben fijar parámetros de permanencia, tales como: el no deterioro del estado general del sujeto, que no se observe toxicidad o que esta se resuelva rápidamente (98).
Uso de terapias concomitantes	Se deben considerar los criterios de selección adecuados y los factores de estratificación que permitan minimizar el impacto del uso de terapias estándar en la detección de la actividad de la vacuna (98).

En Colombia, existen entes constituidos que regulan el uso de medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos, tanto en el Ministerio de Salud (Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud), como en el Invima (Direcciones de Medicamentos y Productos Biológicos y de Dispositivos Médicos); sin embargo, no se identificaron divisiones especializadas que asuman la evaluación de las TMA. En las agencias Anmat, *Anvisa*, *Cecmed*, *EMA* y *FDA*, se han generado regulaciones para productos de terapia celular, terapia génica y productos de ingeniería de tejidos, que se enmarcan en la clasificación de terapias avanzadas o de productos biológicos. Estas regulaciones, aunque tienen desarrollos y profundidades variables entre los países, abarcan aspectos a considerar en la investigación, la fabricación, la expedición de la autorización de comercialización y la vigilancia poscomercialización de estas terapias. En general, se promueve el enfoque basado en la gestión para minimizar el riesgo, el cual busca optimizar aspectos de calidad, seguridad y eficacia durante todas las etapas de la cadena del producto, incluyendo la fabricación, el transporte, la distribución y el uso a mediano y largo plazo.

En la UE se exige el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para terapias avanzadas y aún no se ha adoptado el borrador del documento de BPC para este tipo de productos. En el caso de EE. UU., se aplican las BPM para productos biológicos y productos en investigación. Por otro lado, Brasil ha desarrollado lineamientos específicos para ensayos clínicos en terapias avanzadas, donde se tiene en cuenta la clasificación por el grado de manipulación (tipo I y II), exigiendo a aquellas de mayor grado de manipulación (tipo II) el suministro de información previa más extensa sobre efectos biológicos y toxicológicos.

En el caso de Colombia, no existe regulación complementaria para las TMA, existen disposiciones generales que se centran en los requisitos de información necesaria para la evaluación de eficacia, seguridad y calidad, y el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos, los cuales son definidos por el Decreto 1782 de 2014 (99); sin embargo, las terapias celulares personalizadas no se encuentran reguladas bajo estas disposiciones.

La Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS) han sugerido, a los países de América Latina, la generación de un marco normativo para los productos médicos de origen humano,

adoptando el enfoque basado en riesgo, para lo cual se propone considerar el grado de manipulación de células o tejidos de partida en la fabricación e investigación de estos productos, así como la probabilidad de infección por contaminación de los insumos biológicos y las consecuencias para quienes se exponen a su uso, incluyendo personal de salud y cuidadores.

Actualmente, *EMA*, *FDA* y *Cecmed* no cuentan con lineamientos específicos para vacunas personalizadas contra el cáncer, más allá de las normas aplicables a terapias celulares y génicas; por lo que las recomendaciones se enfocan en la investigación, con énfasis en la fase preclínica, donde se sugiere evaluar la inmunogenicidad en células humanas *in vitro* para demostrar que los antígenos inducen respuestas contra células tumorales, pero no contra células sanas. En estudios con vacunas de neoantígenos, los investigadores han recurrido a modelos murinos con tumores humanos xenotrasplantados (100-101).

En el desarrollo de vacunas personalizadas se debe prestar especial atención a: (i) la identificación y validación de antígenos eficaces; (ii) la evaluación *in vitro* de inmunogenicidad mediante modelos adecuados; (iii) la confirmación clínica de los efectos terapéuticos o adversos, tanto a corto como a largo plazo.

Respecto a la fabricación de vacunas personalizadas, se destacan algunas particularidades de otras vacunas terapéuticas contra el cáncer en lo que tiene que ver con la fuente de las materias primas como: (i) la donación de material biológico del propio paciente; (ii) la participación de múltiples instituciones, como bancos de células y tejidos, laboratorios clínicos y de inmunoterapia, y hospitales o centros especializados para su administración; (iii) y la producción a pequeña escala, dado que se elabora específicamente para cada paciente. Estas vacunas deben cumplir las normas de buenas prácticas de elaboración (BPE), aunque no requieren registro sanitario, ya que no son productos de aplicación masiva.

En el caso de estudios clínicos, se hace énfasis en documentar la definición de la dosis de acuerdo con la toxicidad, la necesidad de definir claramente la población considerando el estadio de la enfermedad, así como el seguimiento de la eficacia (sobrevivencia global preferiblemente) y la seguridad en la aplicación.

Policy brief: necesidad de un marco regulatorio para el uso de las vacunas personalizadas en el manejo del cáncer en Colombia

El grupo de investigación al que pertenecen los autores de este artículo ha liderado dos estudios clínicos de fase I en medicina personalizada, en pacientes con cáncer de mama. El primer estudio (NCT03450044), en el que se administraron células dendríticas de las pacientes de manera concomitante con la quimioterapia, mostró que, como resultado de la quimioterapia, los tumores podrían ser fuente de antígenos tumorales propios y funcionar como «vacunas crípticas» (102). En el segundo estudio, con pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN), (NCT04105582) se mostró la seguridad e inmunogenicidad de vacunas completamente personalizadas, elaboradas a partir de neoantígenos propios del tumor de cada paciente, formuladas en células dendríticas autólogas; no obstante estos resultados, un nuevo estudio de fase I con estas vacunas (NCT06195618) no fue autorizado por el Invima, ya que esta entidad consideró que la formulación de péptidos sintéticos representativos de neoantígenos tumorales del tumor de la paciente en células dendríticas autólogas, no cumplía con los estándares de producción de medicamentos establecidos en la Resolución 2378 de 2008, por la cual se adoptaron las BPC para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos (95).

Las vacunas personalizadas contra el cáncer son un tipo de inmunoterapia activa basada en antígenos específicos del tumor de cada paciente. Al igual que ocurre con otras terapias avanzadas, su investigación preclínica y clínica, así como los procesos de fabricación, requieren consideraciones técnicas adicionales a las contempladas para la mayoría de los medicamentos y algunos biológicos. En Colombia (Ministerio de Salud e Invima), al igual que en agencias de Brasil (*Anvisa*) y Argentina (*Anmat*), no existen reglamentaciones específicas para vacunas personalizadas contra el cáncer.

Con la inminente llegada al país de la terapia con células CAR-T y las vacunas personalizadas, Colombia debe promover una modernización a fondo del marco regulatorio del Sistema General de Seguridad Social en Salud que permita el uso y acceso a las TMA a los pacientes que las necesitan, lo que va a demandar una revisión de la

Ley 1438 de 2011 «Capítulo IV. Medicamentos, Insumos y Dispositivos Médicos», al que se debe adicionar el capítulo de TMA y, dentro de él, las terapias autólogas (101, 103). Además, se debe actualizar el Decreto 1782 de 2014: capítulos II, III y IV (99), para establecer los requisitos y los procedimientos para la producción bajo BPM; la evaluación farmacológica y farmacéutica; el trámite del registro sanitario; el control de calidad y la seguridad de las TMA. Por el carácter individual de las vacunas personalizadas basadas en neoantígenos tumorales, estas deben estar exentas para su aplicación del requisito de expedición de un registro sanitario. Estas modificaciones deben ir acompañadas de ajustes a las normas sobre el cumplimiento de BPE y buenas prácticas de laboratorio (BPL) (104-105), de forma que se amplíe su cobertura a las TMA y a productos personalizados no estándar, como las vacunas personalizadas y otros biológicos o biotecnológicos personalizados o magistrales. En el caso de las vacunas personalizadas, la vigilancia debe centrarse en el proceso de elaboración y en establecer controles de calidad que garanticen la seguridad del paciente. En cuanto a la evaluación de las TMA en pacientes, además de ajustes a las Resoluciones 8430 de 1993 (94) y 2378 de 2008 (95), es necesario adaptar los lineamientos de los Decretos 677 de 1995 (106) y 2078 de 2012 (107), de forma que el Invima dinamice los estudios clínicos de fase I, con énfasis en productos personalizados de producción limitada como las vacunas personalizadas.

Al ser las células y los tejidos la base de la materia prima de algunas de las TMA, será necesario ampliar el alcance de la Resolución 5108 del 2005 (86), para establecer buenas prácticas en bancos de tejidos y de médula ósea, teniendo en cuenta en general las TMA cuyo fundamento dependen de bancos celulares y, en especial, terapias celulares autólogas como las células madre humanas y las células dendríticas, utilizadas como adyuvante natural para la entrega de neoantígenos tumorales como vacuna personalizada al propio paciente.

Para el ajuste de estas normas nacionales, se recomienda tener en cuenta como fundamento el Reglamento (CE) 1394/2007 (78) de la UE, que establece el marco legal para los medicamentos de TMA; el 21 CFR Part 1271 de la FDA de EE. UU. (108), que establece los requisitos para células, tejidos, productos celulares y tisulares humanos (*HCT/Ps*, por sus siglas en inglés: *Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products*). Además, en lo normativo,

se recomienda tener en cuenta el documento «*Guidelines on ATMPs – WHO TRS No. 1019*» del año 2019 de la OMS (109), fundamento normativo internacional en materia sanitaria, de investigación biomédica y de productos biológicos.

Conclusiones

Las investigaciones básica y clínica que buscan posicionar a las TMA como alternativa para el manejo del cáncer han avanzado significativamente durante las últimas décadas y continuarán haciéndolo en los años siguientes. A la par del desarrollo de estas nuevas terapias, se debe establecer la regulación y las políticas necesarias, involucrando en su creación el trabajo interdisciplinario de expertos en bioética, científicos, profesionales de la salud, pacientes, industria y Estado y, de esta manera, convertirlas en opciones reales de tratamiento para los pacientes con cáncer en países como Colombia y en general para países del sur global y no como un privilegio de los países con mayores ingresos.

La implementación por parte de nuestro grupo de investigación del diseño de vacunas personalizadas en Colombia está en marcha (110), sin embargo, se requiere de nueva normativa y revisión de la ya existente para medicamentos, que reglamente: (i) el debido manejo del material biológico del paciente; (ii) idoneidad de los establecimientos, como bancos de células y tejidos, laboratorios clínicos y laboratorios especializados en inmunoterapia, así como hospitales o centros especializados que estén involucrados en la fabricación de vacunas personalizadas; y (iii) normas del protocolo detallado necesario para la elaboración de vacunas individualizadas para cada paciente. Entre los lineamientos identificados está la necesidad de preservar los tumores, por lo que es necesario proponer actividades y políticas públicas orientadas a garantizar que los tumores se conserven adecuadamente, ya que son fuente primaria de antígenos a seleccionar, o de ácidos nucleicos que permiten la identificación de neoantígenos tumorales para el diseño de vacunas personalizadas, más allá de una regulación específica sobre el producto final. En etapas iniciales de la investigación en vacunas personalizadas, se recomienda al Invima y al Ministerio de Salud Pública y Protección Social trabajar conjuntamente en la creación de una sala especializada en TMA que pueda ser consultada durante la investigación y el desarrollo de vacunas y otros tratamien-

tos personalizados, tanto en lo referente al proceso de fabricación como a las características de los establecimientos involucrados. En todo caso, deben aplicarse las BPC en los centros donde se realicen los estudios clínicos con TMA, de acuerdo con las recomendaciones internacionales y en los que la evaluación de estas terapias tenga como prioridad la seguridad de los sujetos que participan en la evaluación clínica de estas.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Centro de Pensamiento «Medicamentos, Información y Poder» de la Universidad Nacional de Colombia por las valiosas discusiones y aportes que motivaron la realización de este trabajo. A Natalia Murillo por su valioso apoyo en el proceso de revisión editorial de este manuscrito.

Financiación

Este estudio fue financiado por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias, Convocatoria 920-2022, bajo el contrato No. 800 de 2023, y la Universidad Nacional de Colombia (Hermes 57494, 57457).

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Copier J, Bodman-Smith M, Dalgleish A. Current status and future applications of cellular therapies for cancer. *Immunotherapy.* 2011;3(4):507-16. <https://doi.org/10.2217/imt.11.18>
3. Waldman A, Fritz J, Lenardo M. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(11):651-68. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>
4. Pento J. Monoclonal antibodies for the treatment of cancer. *Anticancer Res.* 2017;37(11):5935-9. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.12040>
5. Kimiz-Gebologlu I, Gulce-Iz S, Biray-Avcı C. Monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Mol Biol Rep.* 2018;45(6):2935-40. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4427-x>
6. Sahin U, Türeci Ö. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science.* 2018;359(6382):1355-60. <https://doi.org/10.1126/science.aar7112>

7. Esfahani K, Roudaia L, Buhlaiga N, Del Rincon S, Papneja N, Miller W. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. *Curr Oncol*. 2020;27(supl. 2):S87-97. <https://doi.org/10.3747/co.27.5223>
8. Guo C, Manjili M, Subjeck J, Sarkar D, Fisher P, Wang X. Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future. *Adv Cancer Res*. 2013;119:421-75. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-407190-2.00007-1>
9. Wculek S, Cueto F, Mujal A, Melero I, Krummel M, Sancho D. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(1):7-24. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0210-z>
10. Ortiz-Aguirre J, Velandia-Vargas E, Rodríguez-Bohorquez O, Amaya-Ramírez D, Bernal-Estévez D, Parra-López C. Personalized neoantigen-based cancer immunotherapy: a literature review. *Rev Fac Med*. 2021;69(3):117-31. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v69n3.81633>
11. Schumacher T, Schreiber R. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015;348(6230):69-74. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4971>
12. Peipins L, Soman A, Berkowitz Z, White M. The lack of paid sick leave as a barrier to cancer screening and medical care-seeking: results from the National Health Interview Survey. *BMC Public Health*. 2012;12:520. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-520>
13. European Commission. Guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products [internet]. Bruselas: European Commission; 2019. [citado 2025 sept. 22]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/document/download/2d8842cb-e785-488f-bfd0-bf8f2dab1efe_en
14. Heelan B. Regulatory considerations for clinical development of cancer vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(11):3409-14. <https://doi.org/10.4161/21645515.2014.982999>
15. European Medicines Agency. Evaluation of anticancer medicinal products - Scientific guideline [internet]. European Medicines Agency. [citado 2025 sept. 22]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-scientific-guideline>
16. Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: clinical considerations for therapeutic cancer vaccines [internet]. Estados Unidos: Food and Drug Administration; 2011. [citado 2025 sept. 22] Disponible en: <https://www.fda.gov/files/vaccines,%20blood%20&%20biologics/published/Guidance-for-Industry--Clinical-Considerations-for-Therapeutic-Cancer-Vaccines.pdf>
17. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [internet]. Londres: European Medicines Agency; 2017. [citado 2025 sept. 22]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
18. Ministerio de Salud y Protección Social. ABECÉ sobre medicamentos biotecnológicos [internet]. Colombia: MinSalud; 2014. [citado 2025 sept. 22]. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/abc-biomedicamentos.pdf>
19. Vacchelli E, Eggermont A, Galon J, Sautès-Fridman C, Zitvogel L, Kroemer G, et al. Trial watch: monoclonal antibodies in cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2013;2(1):e22789. <https://doi.org/10.4161/onci.22789>
20. Ferrara N, Hillan K, Gerber H, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(5):391-400. <https://doi.org/10.1038/nrd1381>
21. Coulie P, Van den Eynde B, van der Bruggen P, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(2):135-46. <https://doi.org/10.1038/nrc3670>
22. Vacchelli E, Eggermont A, Sautès-Fridman C, Galon J, Zitvogel L, Kroemer G, et al. Trial watch: oncolytic viruses for cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2013;2(6):e24612. <https://doi.org/10.4161/onci.24612>
23. Blalock L, Landsberg J, Messmer M, Shi J, Pardee A, Haskell R, et al. Human dendritic cells adenovirally-engineered to express three defined tumor antigens promote broad adaptive and innate immunity. *Oncoimmunology*. 2012;1(3):287-357. <https://doi.org/10.4161/onci.18628>
24. Kandalaf L, Powell D, Chiang C, Tanyi J, Kim S, Bosch M, et al. Autologous lysate-pulsed dendritic cell vaccination followed by adoptive transfer of vaccine-primed ex vivo co-stimulated T cells in recurrent ovarian cancer. *Oncoimmunology*. 2013;2(1):e22664. <https://doi.org/10.4161/onci.22664>
25. García-Martínez E, Smith M, Buqué A, Aranda F, Ayala de la Peña F, Ivars A, et al. Trial watch: immunostimulation with recombinant cytokines for cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2018;7(6):e1433982. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2018.1433982>
26. Kaushik I, Ramachandran S, Zabel C, Gaikwad S, Srivastava S. The evolutionary legacy of immune checkpoint inhibitors. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(pt. 2):491-8. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.03.020>
27. Houot R, Kohrt H, Levy R. Boosting antibody-dependant cellular cytotoxicity against tumor cells with a CD137 stimulatory antibody. *Oncoimmunology*. 2012;1(6):957-8. <https://doi.org/10.4161/onci.19974>
28. Shevach E, Stephens G. The GITR-GITRL interaction: co-stimulation or contrasuppression of regulatory activity? *Nat Rev Immunol*. 2006;6(8):613-8. <https://doi.org/10.1038/nri1867>
29. Pickup M, Novitskiy S, Moses H. The roles of TGFβ in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(11):788-99. <https://doi.org/10.1038/nrc3603>
30. Favre D, Mold J, Hunt P, Kanwar B, Loke P, Seu L, et al. Tryptophan catabolism by indoleamine 2,3-dioxygenase 1 alters the balance of TH17 to regulatory T cells in HIV disease. *Sci Transl Med*. 2010;2(32):32ra6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000632>

31. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler C, Chow S, Apter D, *et al.* Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009;374(9686):301-14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61248-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61248-4)
32. Demaria S, Vanpouille-Box C, Formenti S, Adams S. The TLR7 agonist imiquimod as an adjuvant for radiotherapy-elicited *in situ* vaccination against breast cancer. *Oncoimmunology.* 2013;2(10):e25997. <https://doi.org/10.4161/onci.25997>
33. Murad Y, Clay T, Lyerly H, Morse M. CPG-7909 (PF-3512676, ProMune): toll-like receptor-9 agonist in cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7(8):1257-66. <https://doi.org/10.1517/14712598.7.8.1257>
34. Alexopoulou L, Holt A, Medzhitov R, Flavell R. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature.* 2001;413(6857):732-8. <https://doi.org/10.1038/35099560>
35. Ming C, Stephenson R, Salazar A, Ferris R. TLR3 agonists improve the immunostimulatory potential of cetuximab against EGFR+ head and neck cancer cells. *Oncoimmunology.* 2013;2(6):e24677. <https://doi.org/10.4161/onci.24677>
36. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:51-72. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100008>
37. Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, Kepp O, Martins I, Ghiringhelli F, *et al.* Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin. *Oncogene.* 2010;29(4):482-91. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.356>
38. Schiavoni G, Sistigu A, Valentini M, Mattei F, Sestili P, Spadaro F, *et al.* Cyclophosphamide synergizes with type I interferons through systemic dendritic cell reactivation and induction of immunogenic tumor apoptosis. *Cancer Res.* 2011;71(3):768-78. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-2788>
39. Hasumi K, Aoki Y, Wantanabe R, Mann D. Clinical response of advanced cancer patients to cellular immunotherapy and intensity-modulated radiation therapy. *Oncoimmunology.* 2013;2(10):e26381. <https://doi.org/10.4161/onci.26381>
40. Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Enlightening the impact of immunogenic cell death in photodynamic cancer therapy. *EMBO J.* 2012;31(5):1055-7. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.2>
41. Spisek R, Charalambous A, Mazumder A, Vesole D, Jagannath S, Dhodapkar M. Bortezomib enhances dendritic cell (DC)-mediated induction of immunity to human myeloma via exposure of cell surface heat shock protein 90 on dying tumor cells: therapeutic implications. *Blood.* 2007;109(11):4839-45. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-054221>
42. Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, Huber C, Parmiani G, Scholl S, *et al.* Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(9):509-24. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.111>
43. Kenter G, Welters M, Valentijn A, Lowik M, Berends-van der Meer D, Vloon A, *et al.* Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1838-47. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0810097>
44. Shariati A, Kheezrpour A, Shariati F, Afkhami H, Yarahmadi A, Alavimanesh S, *et al.* DNA vaccines as promising immunotherapeutics against cancer: a new insight. *Front Immunol.* 2025;15:1498431. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1498431>
45. Lorentzen C, Haanen J, Met Ö, Svane I. Clinical advances and ongoing trials on mRNA vaccines for cancer treatment. *Lancet Oncol.* 2022;23(10):e450-8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00372-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00372-2)
46. Blass E, Ott P. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(4):215-29. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00460-2>
47. Wu D, Jia S, Xing S, Ma H, Wang X, Tang Q, *et al.* Personalized neoantigen cancer vaccines: current progression, challenges and a bright future. *Clin Exp Med.* 2024;24(1):229. <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01436-7>
48. Hu Z, Leet D, Allesøe R, Oliveira G, Li S, Luoma A, *et al.* Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma. *Nat Med.* 2021;27(3):515-25. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01206-4>
49. Zhang X, Goedegebuure S, Chen M, Mishra R, Zhang F, Yu Y, *et al.* Neoantigen DNA vaccines are safe, feasible, and induce neoantigen-specific immune responses in triple-negative breast cancer patients. *Genome Med.* 2024;16(1):131. <https://doi.org/10.1186/s13073-024-01388-3>
50. Selmi A, Vascotto F, Kautz-Neu K, Türeci Ö, Sahin U, von Stebut E, *et al.* Uptake of synthetic naked RNA by skin-resident dendritic cells via macropinocytosis allows antigen expression and induction of T-cell responses in mice. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(9):1075-83. <https://doi.org/10.1007/s00262-016-1869-7>
51. Li J, Xiao Z, Wang D, Jia L, Nie S, Zeng X, *et al.* The screening, identification, design and clinical application of tumor-specific neoantigens for TCR-T cells. *Mol Cancer.* 2023;22(1):141. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01844-5>
52. Aranda F, Vacchelli E, Obrist F, Eggermont A, Galon J, Hervé W, *et al.* Trial Watch: adoptive cell transfer for anticancer immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2014;3(5):e28344. <https://doi.org/10.4161/onci.28344>
53. Jenq R, van den Brink M. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: individualized stem cell and immune therapy of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2010;10(3):213-21. <https://doi.org/10.1038/nrc2804>
54. Bao C, Gao Q, Li L, Han L, Zhang B, Ding Y, *et al.* The application of nanobody in CAR-T therapy. *Biomolecules.* 2021;11(2):238. <https://doi.org/10.3390/biom11020238>
55. Ahmad A. CAR-T cell therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4303. <https://doi.org/10.3390/ijms21124303>

56. Sun D, Shi X, Li S, Wang X, Yang X, Wan M. CAR-T cell therapy: a breakthrough in traditional cancer treatment strategies (review). *Mol Med Rep.* 2024;29(3):47. <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13171>
57. Luo W, Song D, He Y, Song J, Ding Y. Tumor vaccines for malignant melanoma: progress, challenges, and future directions. *Oncol Res.* 2025;33(8):1875-93. <https://doi.org/10.32604/or.2025.063843>
58. Trapnell C, Roberts A, Goff L, Pertea G, Kim D, Kelley D, et al. Differential gene and transcript expression analysis of RNA-seq experiments with TopHat and Cufflinks. *Nat Protoc.* 2012;7(3):562-78. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.016>
59. Jørgensen K, Rasmussen M, Buus S, Nielsen M. NetMHCstab - predicting stability of peptide-MHC-I complexes; impacts for cytotoxic T lymphocyte epitope discovery. *Immunology.* 2014;141(1):18-26. <https://doi.org/10.1111/imm.12160>
60. Karosiene E, Lundegaard C, Lund O, Nielsen M. NetMHCcons: a consensus method for the major histocompatibility complex class I predictions. *Immunogenetics.* 2012;64(3):177-86. <https://doi.org/10.1007/s00251-011-0579-8>
61. Nielsen M, Lundegaard C, Lund O, Keşmir C. The role of the proteasome in generating cytotoxic T-cell epitopes: insights obtained from improved predictions of proteasomal cleavage. *Immunogenetics.* 2005;57(1-2):33-41. <https://doi.org/10.1007/s00251-005-0781-7>
62. Pabinger S, Dander A, Fischer M, Snajder R, Sperk M, Efreanova M, et al. A survey of tools for variant analysis of next-generation genome sequencing data. *Brief Bioinform.* 2014;15(2):256-78. <https://doi.org/10.1093/bib/bbs086>
63. Ministerio de Salud. Anmat [internet]. Argentina: Ministerio de Salud. [citado 2025 sept. 23]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>
64. Ministerio da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa [internet]. Brasil: Ministerio da Saúde. [citado 2025 sept. 23]. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
65. Ministerio de Salud Pública. Regulación n.º 27-2000. Requerimientos para ensayos clínicos fase I y II con productos en investigación destinados al tratamiento de cancer y sida [internet]. Cuba: Ministerio de Salud Pública; 2000. [citado 2025 sept. 23]. Disponible en: <http://files.sld.cu/eticaeninvestigacion/files/2022/12/Regulaci%C3%B3n-27-2000-Requerimientos-para-ensayos-cl%C3%ADnicos-Fase-I-y-II-con-productos-en-investigaci%C3%B3n-destinados-al-tratamiento-de-c%C3%A1ncer-y-sida.pdf>
66. European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products [internet]. Amsterdam: EMA; 2019. [citado 2025 sept. 23]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
67. Invima. Medicamentos y productos biológicos [internet]. Colombia: Invima. [citado 2025 sept. 23]. Disponible en: <https://invima.gov.co/productos-vigilados/medicamentos-y-productos-biologicos>
68. Cecmed. Resolución CECMED n.º 38/2000 [internet]. Cuba: Cecmed; 2000. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/resolucion-cecmed-no-382000>
69. Cecmed. Resolución CECMED n.º 59/2010 [internet]. Cuba: Cecmed; 2010. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/resolucion-cecmed-no-592010>
70. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Técnica Médica. Disposición 179/2018 [internet]. Argentina: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; 2018. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposicion-179-2018-314546>
71. Poder Ejecutivo Nacional. Decreto 605/2023. Ley de Trasplante de Órganos, Tejidos y Células [internet]. Argentina: Ministerio de Justicia; 2019. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/decreto-605-2023-393618/texto>
72. Anvisa. Relatório de análise de impacto regulatório sobre registro de produtos de terapias avançadas no Brasil [internet]. Brasil: Anvisa; 2016. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/air/analises-de-impacto-regulatorio/2019/25351-494647_2015-91-relatorio-de-air-sobre-registro-de-produtos-de-terapias-avancadas-no-brasil.pdf
73. Presidência da República. Lei n.º 9.434, de 04 de fevereiro de 1997, dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências [internet]. Brasil: Presidência da República; 1997. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9434.htm
74. Presidência da República. Lei n.º 11.105, de 24 de março de 2005, regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB, revoga a Lei n.º 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória n.º 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei n.º 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências [internet]. Brasil: Presidência da República; 2005. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2004-2006/2005/lei/l11105.htm
75. Anvisa. Resolução da Colegiada - RDC n.º 338, de 20 de fevereiro de 2020, dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências [internet]. Brasil: Ministério da Saúde; 2020. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2020/RDC_338_2020.pdf

76. Cecmed. Resolución CECMED n.º 94/2016 [internet]. Cuba: Cecmed; 2016. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/content/00-270>
77. Unión Europea. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano [internet]. Unión Europea; 2001. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2001-82523>
78. European Union. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 [internet]. European Union; 2007. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/eng>
79. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Vaccines, Blood & Biologics [internet]. Estados Unidos: FDA. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics>
80. Vatsan R, Bross P, Liu K, Theoret M, De Claro A, Lu J, *et al.* Regulation of immunotherapeutic products for cancer and FDA's role in product development and clinical evaluation. *J Immunother Cancer.* 2013;1(1):5. <https://doi.org/10.1186/2051-1426-1-5>
81. Presidência da República. Decreto n.º 9.175, de 18 de outubro de 2017, regulamenta a Lei n.º 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, para tratar da disposição de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento [internet]. Brasil: Presidência da República; 2017. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2015-2018/2017/decreto/d9175.htm
82. Unión Europea. Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de enero de 2003, por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes y por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE [internet]. European Union; 2003. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/ALL/?uri=CELEX:32002L0098>
83. Center for Biologics Evaluation and Research. Eligibility determination for donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products [internet]. Estados Unidos: Food and Drug Administration; 2007. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/eligibility-determination-donors-human-cells-tissues-and-cellular-and-tissue-based-products>
84. U.S. Food and Drug Administration. CFR - Code of Federal Regulations title 21 [internet]. Estados Unidos: Food and Drug Administration; 2024. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>
85. Ministerio de Protección Social. Decreto 2493 de 2004, por el cual se reglamentan parcialmente las Leyes 9ª de 1979 y 73 de 1988, en relación con los componentes anatómicos [internet]. Diario oficial 45631; 2004. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=14525>
86. Ministerio de la Protección Social. Resolución 5108 de 2005, por la cual se establece el Manual de Buenas Prácticas para Bancos de Tejidos y de Médula Osea y se dictan otras disposiciones [internet]. Diario oficial 46154; 2006. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: https://minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/RESOLUCI%C3%93N%205108%20DE%202005.pdf
87. Hsu C-H, Cheng A-L. Clinical studies with curcumin. En: Aggarwal B, Surh Y, Shishodia S, editores. *Advances in Experimental Medicine and Biologolgy.* Boston: Springer; 2007. p. 471-80. https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_21
88. European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT) [internet]. EMA. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>
89. Unión Europea. Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos [internet]. European Union; 2004. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/ALL/?uri=celex:32004L0023>
90. Center for Biologics Evaluation and Research. Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) information for human somatic cell therapy Investigational New Drug Applications (INDs) [internet]. Estados Unidos: Food and Drug Administration; 2008. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-and-review-chemistry-manufacturing-and-control-cmc-information-human-somatic-cell-therapy>
91. EU Commission. Guidelines on good manufacturing practice specific to advanced therapy medicinal products [internet]. EU Commission; 2017. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/guidelines-on-good-manufacturing-practice-specific-to-advanced-therapy-medicinal-products>
92. Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: guidance for human somatic cell therapy and gene therapy [internet]. Estados Unidos: Food and Drug Administration; 1998. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-human-somatic-cell-therapy-and-gene-therapy>
93. Congreso de Colombia. Resolución 1480 de 2011, por medio de la cual se expide el Estatuto del Consumidor y se dictan otras disposiciones [internet]. Diario oficial 48220; 2011. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=44306>

94. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud [internet]. Colombia: Ministerio de Salud; 1993. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: https://normograma.invima.gov.co/compilacion/docs/resolucion_min_salud_r8430_93.htm
95. Ministerio de la Protección Social. Resolución 2378 de 2008, por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos [internet]. Diario Oficial 47033; 2008. [citado 2025 sept. 25]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Normatividad/Resoluciones/RESOLUCION%202378%20DE%202008.pdf>
96. Ott P, Hu Z, Keskin D, Shukla S, Sun J, Bozym D, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*. 2017;547(7662):217-21. <https://doi.org/10.1038/nature22991>
97. Rojas L, Sethna Z, Soares K, Olcese C, Pang N, Patterson E, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature*. 2023;618(7963):144-50. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06063-y>
98. Weber J, Carlino M, Khattak A, Meniawy T, Ansstas G, Taylor M, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *Lancet*. 2024;403(10427):632-44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02268-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02268-7)
99. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1782 de 2014, por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario [internet]. Diario oficial 49278; 2014. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=59505>
100. Ponomarev A, Shubina I, Sokolova Z, Baryshnikova M, Kosorukov V. Transplantable murine tumors in the studies of peptide antitumor vaccines. *Oncol Rev*. 2024;17:12189. <https://doi.org/10.3389/or.2023.12189>
101. Chandran S, Ma J, Klatt M, Dünder F, Bandlamudi C, Razavi P, et al. Immunogenicity and therapeutic targeting of a public neoantigen derived from mutated PIK3CA. *Nat Med*. 2022;28(5):946-57. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01786-3>
102. Bernal-Estévez D, Ortíz M, Ortíz-Montero P, Cifuentes C, Sánchez R, Parra-López C. Autologous dendritic cells in combination with chemotherapy restore responsiveness of T cells in breast cancer patients: a single-arm phase I/II trial. *Front Immunol*. 2021;12:669965. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669965>
103. Congreso de la República de Colombia. Ley 1438 de 2011, por medio de la cual se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones [internet]. Diario oficial 47957; 2011. [citado 2025 sept. 25]. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=41355>
104. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3619 de 2013, por la cual se expide el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, se establece la guía de evaluación y se dictan otras disposiciones [internet]. Diario oficial 49918; 2013. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%203619%20de%202013.pdf
105. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1160 de 2016, por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura [internet]. Diario oficial 49840; 2016. [citado 2025 sept. 24]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%201160%20de%202016.pdf
106. Ministerio de Salud. Decreto 677 de 1995, por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia [internet]. Diario oficial 41827; 1995. [citado 2025 sept. 25]. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=9751>
107. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 2078 de 2012, por el cual se establece la estructura del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), y se determinan las funciones de sus dependencias [internet]. Diario oficial 48577; 2012. [citado 2025 sept. 25]. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=66709>
108. US Federal Register. 21 CFR Part 1271 Human Cells, Tissues, And Cellular and Tissue-Based Products [internet]. Washington, DC: U.S. Government Publishing Office / eCFRv; 2025. [citado 2025 sept. 25]. Disponible en: <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/21-cfr-part-1271-human-cells-tissues-and-cellular-and-tissue-based-products>
109. World Health Organization. TRS 1019 - 53rd report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations [internet]. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2019. [citado 2025 sept. 25]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO_TRS_1019
110. Martínez L, Bernal-Estévez D, Alzate-Gutierrez D, Amaya-Ramírez D, Reyes-Cortés O, Parra-López C. Personalized medicine in triple-negative breast cancer: combining neoantigen vaccination and genomic profiling in a patient undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Front Oncol*. 2025;15:1623402. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1623402>