

Más allá del titular

¿Hasta qué punto debe tomarse en serio el avance de la «vacuna contra el melanoma» personalizada de ARNm de Moderna y Merck?

Evaluación científica y clínica crítica de intismeran autogene más pembrolizumab tras los resultados positivos del ensayo de fase III INTerpath-001

José M. López, BSc, MD, PhD, LLD (C)

20 de agosto de 2026

Estado de la evidencia. Este artículo incorpora el anuncio de los resultados principales positivos de fase III publicado por Moderna y Merck el 19 de agosto de 2026. En el momento de redactarlo, los datos numéricos completos de eficacia y seguridad de INTerpath-001 aún no se habían presentado ni sometido a revisión por pares.

Resumen

El 19 de agosto de 2026, Moderna y Merck anunciaron que el ensayo de fase III INTerpath-001 de intismeran autogene (anteriormente mRNA-4157/V940) más pembrolizumab había alcanzado su criterio de valoración principal de supervivencia libre de recurrencia y un criterio de valoración secundario clave de supervivencia libre de metástasis a distancia en pacientes con melanoma cutáneo en estadio IIB-IV completamente resecado. El anuncio tiene una gran trascendencia clínica: se trata de los primeros resultados positivos de fase III de una terapia individualizada con neoantígenos y de una terapia oncológica basada en ARNm, y llega tras un programa aleatorizado de fase IIB cuyo beneficio se ha mantenido evidente a lo largo de cinco años de seguimiento. Sin embargo, la expresión pública «vacuna contra el melanoma» puede ocultar tanto como revela. Intismeran no es una vacuna profiláctica para personas sanas, ni se ha demostrado que cure el melanoma metastásico establecido como tratamiento único. Es una inmunoterapia terapéutica individualizada que se fabrica a partir del perfil mutacional del tumor de cada paciente y que, en este estudio pivotal, se evaluó como complemento del bloqueo de PD-1 ya establecido tras la resección quirúrgica completa. Este artículo examina el fundamento biológico, el diseño del ensayo, la solidez estadística, la relevancia regulatoria, las implicaciones para la fabricación y las principales cuestiones sin resolver. La evidencia actual justifica tomarse muy en serio el programa de Moderna y Merck. Todavía no justifica afirmar que una vacuna de ARNm haya «curado el melanoma». La conclusión más defendible es también la más importante: los neoantígenos individualizados, seleccionados computacionalmente y administrados mediante ARNm, han cruzado el umbral que separa un concepto plausible de inmunología de precisión de una estrategia oncológica con resultados positivos de fase III.

Palabras clave: melanoma; intismeran autogene; mRNA-4157; V940; terapia individualizada con neoantígenos; pembrolizumab; vacuna contra el cáncer; inmunoterapia; oncología de precisión; INTerpath-001

PUNTOS CLAVE

- El resultado de fase III es realmente importante: INTerpath-001 es un ensayo amplio, aleatorizado, doble ciego y con comparador activo, no un estudio de prueba de concepto no controlado.
- El término «vacuna» solo es científicamente válido si se entiende como vacuna terapéutica e individualizada contra el cáncer; la intervención no previene el melanoma en personas sanas.
- El comunicado de prensa de fase III confirma que se alcanzaron los criterios de valoración de SLR y SLMD, pero aún no se han divulgado los hazard ratios (HR), los beneficios absolutos, los datos por subgrupos ni los resultados maduros de supervivencia global.
- Si el conjunto de datos detallado confirma un beneficio absoluto sustancial con una toxicidad aceptable, el resultado podría marcar la transición de la selección de fármacos de precisión hacia la creación de fármacos específicos para cada paciente.

1. Por qué este anuncio merece atención, pero también prudencia

Los titulares sobre vacunas contra el cáncer llevan décadas apareciendo, a menudo en fases de desarrollo en las que el entusiasmo obedecía más a la posibilidad biológica que a una evidencia clínica definitiva. El anuncio de Moderna y Merck es diferente. El 19 de agosto de 2026, las compañías comunicaron que un análisis intermedio preespecificado de INTerpath-001 había alcanzado tanto su criterio de valoración principal de supervivencia libre de recurrencia (SLR) como un criterio de valoración secundario clave de supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD). El estudio incluyó a 1.137 pacientes con melanoma cutáneo en estadio IIB, IIC, III o IV completamente reseccionado y comparó intismeran más pembrolizumab con pembrolizumab más placebo en un diseño aleatorizado, doble ciego y con comparador activo (Moderna & Merck, 2026).

Ese es el contexto probatorio en el que debe juzgarse la palabra «avance». Ya no se trata de un experimento en ratones, de un primer estudio de inmunogenicidad en humanos ni de una pequeña serie no controlada. Es un ensayo pivotal positivo frente a una inmunoterapia establecida. Al mismo tiempo, aún no se ha divulgado el conjunto detallado de datos de fase III. Los promotores no han comunicado públicamente los hazard ratios de SLR o SLMD, las tasas absolutas de eventos, los intervalos de confianza, las estimaciones de supervivencia en puntos temporales de referencia, los efectos por estadio, el perfil completo de acontecimientos adversos ni el análisis maduro de supervivencia global. Por tanto, la respuesta correcta no es ni el rechazo ni la celebración sin matices. Es una atención disciplinada.

Un ensayo de fase III positivo es un acontecimiento probatorio de primer orden. Un comunicado de prensa de fase III positivo todavía no equivale a un conjunto de datos de fase III plenamente evaluable.

2. ¿Es realmente una «vacuna»? Sí, pero no en el sentido preventivo habitual

La terminología es una de las principales fuentes de confusión pública. Una vacuna no tiene por qué ser profiláctica. El National Cancer Institute clasifica las vacunas de tratamiento del cáncer como inmunoterapias destinadas a ayudar al sistema inmunitario a reconocer y destruir las células malignas en personas que ya padecen cáncer (National Cancer Institute, n.d.). Con arreglo a esa definición, describir intismeran como una vacuna terapéutica contra el cáncer es científicamente legítimo.

Lo que sí sería engañoso es permitir que el significado habitual de la palabra en el ámbito de las enfermedades infecciosas se traslade a este contexto. Intismeran no se administra a poblaciones sanas para evitar que aparezca el melanoma. Los pacientes de INTerpath-001 ya habían desarrollado melanoma y se habían

sometido a una resección quirúrgica completa. El objetivo terapéutico es adyuvante: reducir la probabilidad de que la enfermedad residual microscópica provoque más adelante una recurrencia local, regional o a distancia.

La distinción cobra aún más importancia cuando el lenguaje de los medios pasa de «vacuna» a «vacuna contra el melanoma que previene el cáncer» o «vacuna que cura el melanoma». Ninguna de las dos afirmaciones describe con exactitud la evidencia actual. El ensayo plantea si añadir una terapia individualizada con neoantígenos a pembrolizumab tras la cirugía mejora los resultados en comparación con pembrolizumab en monoterapia. No demuestra una prevención a escala poblacional, ni tampoco que intismeran por sí solo erradique la enfermedad metastásica establecida.

3. Qué hace realmente intismeran autogene

Intismeran autogene, designado anteriormente mRNA-4157 o V940, es una terapia individualizada con neoantígenos basada en ARNm. Se utilizan una muestra tumoral y material normal de comparación para identificar mutaciones somáticas específicas del cáncer de cada paciente. A continuación, métodos computacionales priorizan los neoantígenos candidatos, es decir, péptidos mutados que, según las predicciones, serán procesados y presentados por las moléculas HLA del paciente y podrán inducir respuestas de linfocitos T terapéuticamente útiles. Se fabrica un producto de ARNm sintético específico para cada paciente que codifica hasta 34 neoantígenos seleccionados (Khattak et al., 2026; Moderna & Merck, 2026).

Tras su administración intramuscular, las secuencias codificadas se traducen y se incorporan a las vías normales de procesamiento y presentación de antígenos. La consecuencia buscada no es una estimulación inespecífica de la inmunidad, sino un repertorio de linfocitos T dirigidos contra rasgos moleculares que distinguen el tumor del paciente del tejido normal. Se trata de una estrategia de selección de dianas biológicamente elegante, ya que los verdaderos neoantígenos derivados de mutaciones son específicos del tumor y, en principio, deberían conllevar un menor riesgo de tolerancia inmunitaria central que los autoantígenos compartidos.

Pembrolizumab aporta un mecanismo complementario. Al bloquear la señalización de PD-1, reduce una vía inhibidora que puede frenar la función antitumoral de los linfocitos T. Por tanto, la lógica terapéutica es combinatoria: el producto de ARNm individualizado pretende ampliar o crear el reconocimiento inmunitario específico del tumor, mientras que el bloqueo de puntos de control trata de preservar la actividad de esos linfocitos frente a la señalización inhibidora. Los análisis mecanísticos respaldan ya directamente ese modelo. Los trabajos traslacionales a cinco años de KEYNOTE-942 demostraron un aumento de la clonalidad del receptor de linfocitos T y la expansión de nuevos clonotipos, mientras que otros análisis de 2026 mostraron respuestas de linfocitos T específicas de neoantígenos, duraderas y policlonales, dirigidas contra las dianas codificadas por la vacuna (Khattak et al., 2026; Sullivan et al., 2026).

4. Por qué el melanoma era una enfermedad racional para poner a prueba el concepto

El melanoma es excepcionalmente adecuado para las primeras pruebas rigurosas de la vacunación individualizada con neoantígenos. El melanoma cutáneo presenta con frecuencia una elevada carga de mutaciones somáticas asociadas a la radiación ultravioleta, lo que amplía el universo potencial de neoantígenos específicos del tumor. Es también una de las neoplasias malignas en las que el bloqueo de puntos de control inmunitario ya ha demostrado que la inmunidad antitumoral endógena puede tener un gran efecto clínico cuando se eliminan las vías inhibidoras.

Esto es importante al interpretar la trascendencia más amplia del resultado. Un ensayo de fase III con éxito en melanoma valida un principio terapéutico importante, pero no valida automáticamente la misma magnitud de beneficio en todos los tumores sólidos. Los cánceres difieren en carga mutacional, competencia para la presentación de antígenos, infiltración de células inmunitarias, arquitectura estromal, heterogeneidad clonal y

grado de inmunosupresión de su microentorno. El melanoma es un terreno de prueba especialmente favorable. La verdadera prueba de la generalización de la plataforma vendrá de otros tipos de tumores.

Las raíces científicas del enfoque son también anteriores al actual programa de Moderna y Merck. En 2017, estudios iniciales independientes demostraron que la vacunación personal con neoantígenos —mediante enfoques basados en péptidos o en ARN— podía generar respuestas amplias de linfocitos T específicas de cada paciente en el melanoma (Ott et al., 2017; Sahin et al., 2017). Esos estudios establecieron la viabilidad y la inmunogenicidad. La trascendencia de INTerpath-001 radica en que el campo ha pasado de una primera prueba biológica en humanos a una estrategia aleatorizada con resultados positivos de fase III.

5. La evidencia de fase IIb: por qué era prometedora, pero insuficiente por sí sola

El programa pivotal de fase III se basó en KEYNOTE-942, un ensayo de fase IIb aleatorizado y abierto en el que participaron 157 pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo en estadio IIIB-IV completamente resecado. Los pacientes se asignaron en proporción 2:1 a recibir intismeran más pembrolizumab o pembrolizumab en monoterapia (Weber et al., 2024). En el análisis principal, se había producido recurrencia o muerte en el 22,4 % del grupo de la combinación y en el 40,0 % del grupo de pembrolizumab en monoterapia. Las tasas estimadas de SLR a 18 meses fueron del 78,6 % y del 62,2 %, respectivamente.

El hazard ratio de recurrencia o muerte fue de 0,561 (IC del 95 %: 0,309-1,017). La SLMD mostró una señal más intensa, con un hazard ratio de 0,347 (IC del 95 %: 0,145-0,828) (Weber et al., 2024). Son efectos clínicamente interesantes. Pero el resultado de SLR ilustra también por qué importa la cultura estadística. El valor de P bilateral fue de aproximadamente 0,053 y el intervalo de confianza del 95 % superaba ligeramente el valor 1,0. El estudio cumplió su marco estadístico preespecificado, pero el resultado no era el tipo de conjunto de datos confirmatorio, amplio y convencional a partir del cual pudiera declararse un nuevo tratamiento de referencia sin replicación.

Había otras limitaciones. El grupo control solo incluía 50 pacientes y el estudio era abierto. Nada de ello privaba de valor informativo a KEYNOTE-942. Simplemente situaba el ensayo en la categoría que le correspondía: una sólida señal aleatorizada de fase II que requería una confirmación de fase III más amplia y con enmascaramiento. Por tanto, INTerpath-001 no fue un mero trámite. Abordaba precisamente la incertidumbre residual que persistía tras KEYNOTE-942.

6. El seguimiento a cinco años reforzó sustancialmente los argumentos

En junio de 2026, la maduración de KEYNOTE-942 se había convertido en uno de los elementos más convincentes de la trayectoria de desarrollo. Con una mediana de seguimiento planificado de 60,3 meses, el hazard ratio de SLR se mantuvo en 0,510 (IC del 95 %: 0,294-0,887) y el de SLMD fue de 0,411 (IC del 95 %: 0,200-0,843). El análisis exploratorio de supervivencia global (SG) favoreció numéricamente a la combinación, con un HR de 0,471, pero su intervalo de confianza era amplio (IC del 95 %: 0,165-1,345), reflejo del escaso número de muertes, lo que impide afirmar de forma definitiva un beneficio en supervivencia (Khattak et al., 2026).

La durabilidad es importante en la inmunoterapia adyuvante. Una separación precoz y transitoria de las curvas de recurrencia puede resultar clínicamente interesante y, sin embargo, acabar decepcionando si el beneficio se erosiona con el tiempo. Los datos a cinco años no mostraron ese patrón. Por el contrario, la señal clínica siguió siendo evidente mucho después de finalizado el tratamiento. Esa persistencia aumentó sustancialmente la probabilidad a priori de que un ensayo confirmatorio más amplio reprodujera un efecto biológico real.

Tabla 1. Evolución de la evidencia antes y después del anuncio de fase III

Nivel de evidencia	Estudio / fuente	Hallazgo principal	Peso interpretativo
Viabilidad biológica	Ott et al.; Sahin et al. (2017)	La vacunación personalizada con neoantígenos puede inducir respuestas de linfocitos T específicas de cada paciente en el melanoma.	Sólida prueba de concepto; no confirma la eficacia.
Fase IIb aleatorizada	KEYNOTE-942 (2024)	SLR: HR 0,561; SLMD: HR 0,347 frente a pembrolizumab en monoterapia.	Señal convincente, pero estudio pequeño y abierto.
Durabilidad a largo plazo	KEYNOTE-942, actualización a 5 años (2026)	SLR: HR 0,510; SLMD: HR 0,411; tendencia en SG no concluyente.	Refuerza la credibilidad biológica y clínica.
Fase III confirmatoria	INTerpath-001, resultados principales (19 ago. 2026)	Se alcanzaron el criterio principal de SLR y el criterio clave de SLMD en el análisis intermedio preespecificado.	Resultado pivotal positivo; la magnitud detallada aún no está disponible.

7. INTerpath-001 cambia el nivel de evidencia

INTerpath-001 es el ensayo que cambia la situación del programa. ClinicalTrials.gov lo describe como un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo y comparador activo, de intismeran más pembrolizumab en adyuvancia frente a placebo más pembrolizumab en el melanoma resecao de alto riesgo (ClinicalTrials.gov, 2025). El anuncio de los promotores del 19 de agosto de 2026 indica que la población final incluida alcanzó los 1.137 pacientes, aleatorizados en proporción 2:1 tras la resección quirúrgica completa (Moderna & Merck, 2026).

El criterio de valoración principal es la SLR. Entre los criterios de valoración secundarios clave figuran la SLMD, la supervivencia global, la seguridad, la tolerabilidad y la calidad de vida. Es fundamental señalar que pembrolizumab no es un comparador débil. Es un tratamiento adyuvante establecido en el melanoma resecao, respaldado por evidencia de fase III que incluye KEYNOTE-716 en la enfermedad en estadio IIB/IIC (Luke et al., 2024). Esto eleva el listón clínico: la cuestión pertinente no es si intismeran es mejor que la ausencia de tratamiento adyuvante, sino si aporta un beneficio adicional al del bloqueo activo de PD-1.

Según el comunicado de resultados principales, el análisis intermedio preespecificado demostró mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes tanto en la SLR como en la SLMD, sin que se comunicaran nuevas señales de seguridad. El estudio seguirá evaluando otros criterios de valoración secundarios clave, incluida la supervivencia global (Moderna & Merck, 2026). Si el análisis completo es coherente con el titular, se trata exactamente del tipo de evidencia confirmatoria que el campo necesitaba.

8. Qué demuestra el anuncio de fase III y qué no permite todavía cuantificar

Tras el anuncio de un ensayo de fase III positivo existe la tentación de considerar secundarios los detalles numéricos restantes. En oncología no lo son. Un tratamiento puede alcanzar un criterio de valoración estadístico y, aun así, ofrecer una ganancia clínica absoluta modesta; a la inversa, un hazard ratio aparentemente similar puede tener gran trascendencia en una población con un riesgo basal considerable. La magnitud del beneficio determina si un resultado es simplemente positivo o si realmente cambia la práctica clínica.

A 20 de agosto de 2026, Moderna y Merck no han comunicado públicamente los hazard ratios de fase III para la SLR ni para la SLMD, los intervalos de confianza correspondientes, el número de eventos, las estimaciones

de supervivencia en puntos temporales de referencia, las reducciones del riesgo absoluto ni el número necesario a tratar. Tampoco disponemos aún de datos detallados de eficacia en función del estadio, el estado de BRAF, la expresión de PD-L1, la carga mutacional tumoral, el ADN tumoral circulante u otros posibles biomarcadores. Las compañías han indicado que los datos se presentarán en un congreso médico internacional y se compartirán con las autoridades reguladoras (Moderna & Merck, 2026).

Esta distinción debería orientar una comunicación científica responsable. Podemos afirmar que INTERpath-001 es un ensayo de fase III positivo porque se comunicó que se habían alcanzado los criterios de valoración preespecificados. Todavía no podemos juzgar de forma independiente la magnitud exacta, la consistencia ni la eficiencia clínica de ese beneficio. La expresión «clínicamente relevante» procede, por ahora, de los promotores; solo podrá evaluarse de forma independiente cuando se disponga del conjunto de datos numéricos.

9. Riesgo relativo, beneficio absoluto y el peligro de las matemáticas de titular

La comunicación sobre tratamientos oncológicos suele condensar los hazard ratios en expresiones como «reduce la recurrencia en un 50 %». Esta forma abreviada puede ser útil, pero se malinterpreta con facilidad como si significara que la mitad de los pacientes se curan o que se previene la recurrencia en uno de cada dos pacientes tratados. Un hazard ratio es una medida relativa de tiempo hasta el evento. No equivale directamente a una reducción del riesgo absoluto ni es una fracción de curación.

Esto es especialmente pertinente en INTERpath-001, porque el ensayo abarca desde el estadio IIB hasta el melanoma en estadio IV completamente reseccionado. Los riesgos basales de recurrencia difieren sustancialmente a lo largo de este espectro. Por tanto, una misma reducción relativa del riesgo puede traducirse en ganancias absolutas muy diferentes. Para los clínicos, los pacientes y los financiadores, las próximas tasas absolutas de eventos por estadio pueden ser al menos tan importantes como el hazard ratio del titular.

10. La supervivencia global sigue siendo la cuestión clínica sin respuesta más difícil

La SLR es un criterio de valoración clínicamente relevante y aceptado en el melanoma en adyuvancia, y la SLMD tiene una importancia particular porque la recaída a distancia suele representar la transición a una enfermedad sistémica potencialmente mortal. Aun así, la supervivencia global sigue siendo el resultado más definitivo. INTERpath-001 continúa para evaluarla, lo que significa que todavía no se ha demostrado un beneficio en SG (Moderna & Merck, 2026).

El análisis de KEYNOTE-942 a cinco años apunta en una dirección alentadora, pero no constituye una prueba. Su hazard ratio de SG de 0,471 se acompañó de un amplio intervalo de confianza del 95 %, de 0,165 a 1,345 (Khattak et al., 2026). Ese intervalo incluye holgadamente la ausencia de ventaja en supervivencia. Por tanto, las afirmaciones de que ya se ha demostrado que la nueva pauta «salva vidas» o prolonga la supervivencia global irían por delante de la evidencia. Un efecto así es plausible; todavía no está demostrado.

11. La seguridad y la ética particular del tratamiento adyuvante

El cálculo de riesgo-beneficio tras la resección tumoral completa es distinto del que se aplica en la enfermedad metastásica no controlada. Es posible que los pacientes no tengan un cáncer detectable radiológicamente, y algunos nunca sufrirían una recurrencia aunque no recibieran tratamiento adicional. Por tanto, el tratamiento adyuvante expone a toda una población de riesgo a la toxicidad para prevenir eventos futuros en un subgrupo. Cuanto mayor sea la tasa basal de curación, con más cuidado deben sopesarse la toxicidad incremental y el beneficio absoluto.

En el programa anterior KEYNOTE-942, se notificaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior a los aproximadamente tres años en el 25 % de los pacientes que recibieron la combinación y en el 20 % de los que recibieron pembrolizumab en monoterapia. Entre los acontecimientos frecuentes atribuidos al producto de ARNm figuraban fatiga, dolor en el lugar de inyección y escalofríos (Moderna & Merck, 2023c). El análisis a cinco años siguió describiendo el perfil de seguridad como manejable y sin nuevas señales de seguridad (Khattak et al., 2026). El comunicado de resultados principales de fase III tampoco notifica nuevas señales de seguridad, pero siguen siendo necesarios las tablas completas de acontecimientos, las tasas de interrupción y los datos de toxicidad inmunomediada para poder valorar el balance beneficio-riesgo en cada grupo de estudio.

Por eso tampoco debería hablarse de la combinación como si el componente de ARNm existiera de forma aislada. INTerpath-001 evalúa intismeran más pembrolizumab. Pembrolizumab puede causar por sí mismo toxicidades inmunomediadas graves y, en ocasiones, potencialmente mortales. Por tanto, la propuesta clínica es el beneficio incremental y la carga incremental de la combinación frente al bloqueo de PD-1 en monoterapia.

12. Relevancia regulatoria: alentadora, pero no equivalente a una aprobación

El programa ya ha recibido una atención regulatoria inusualmente intensa. La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) concedió la designación de terapia innovadora (Breakthrough Therapy Designation) a mRNA-4157/V940 más pembrolizumab en febrero de 2023, y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) le concedió posteriormente acceso al programa PRIME (Moderna & Merck, 2023a, 2023b). Estas designaciones son importantes porque facilitan la interacción con las autoridades reguladoras y se reservan para programas que muestran un potencial inicial suficiente en enfermedades graves.

No deben presentarse erróneamente como respaldos previos de la eficacia. La propia FDA afirma que la designación de terapia innovadora tiene por objeto agilizar el desarrollo y la evaluación cuando la evidencia clínica preliminar indica una mejora sustancial respecto al tratamiento disponible en un criterio de valoración clínicamente significativo (U.S. Food and Drug Administration, n.d.). No es una autorización de comercialización. En la fecha de corte de la evidencia de este artículo, intismeran sigue siendo un producto en investigación; Moderna y Merck han indicado que tienen intención de abordar con las autoridades reguladoras la presentación de solicitudes tras el resultado de fase III (Moderna & Merck, 2026).

13. El modelo de fabricación puede ser tan disruptivo como la biología

El reto farmacéutico es fácil de subestimar porque la inyección en sí parece familiar. Intismeran no se fabrica como millones de dosis idénticas a partir de una única secuencia fija. Cada paciente requiere una muestra tumoral, análisis genómico y transcriptómico, identificación de mutaciones, clasificación computacional de neoantígenos, selección de un conjunto de dianas específico del paciente, síntesis de la construcción de ARNm individualizada, formulación, control de calidad, liberación y envío de vuelta al centro de tratamiento.

Esto crea algo cercano a un paradigma de fabricación N de 1 dentro de un entorno GMP industrial. El desarrollo farmacéutico convencional busca la reproducibilidad produciendo el mismo medicamento para todos los pacientes elegibles. La terapia individualizada con neoantígenos busca la reproducibilidad de un proceso cuyo resultado es deliberadamente distinto para cada paciente. Por ello, el objeto regulatorio pasa a ser en parte el producto y en parte la plataforma validada que crea repetidamente productos únicos.

Si el beneficio clínico es sustancial, esto planteará cuestiones exigentes a los sistemas sanitarios: plazo de producción aceptable, infraestructura de secuenciación y bioinformática, idoneidad de la muestra tumoral, tasas de fallo de fabricación, cadena de identidad, liberación de lotes, logística transfronteriza, coste, reembolso y equidad en el acceso. Un tratamiento puede ser científicamente transformador y, al mismo

tiempo, estar limitado operativamente si la producción individualizada no puede escalarse con suficiente rapidez y fiabilidad.

14. La discreta centralidad de la computación, y por qué esto es más que una historia de ARNm

El ARNm es la marca tecnológica visible, pero la plataforma de fondo es una cadena que va de la genómica al algoritmo y del algoritmo a la fabricación. La selección de neoantígenos es un problema de inferencia. No toda mutación no sinónima produce un péptido estable; no todo péptido se procesa; no todo péptido procesado se une a las moléculas HLA del paciente; no todo péptido unido a HLA se presenta en cantidad suficiente; y no todo neoantígeno presentado genera una respuesta de linfocitos T terapéuticamente útil. Por tanto, la calidad de la selección de dianas depende tanto de la biología computacional como de la química del ARN sintético.

Por esa razón, un programa de fase III con éxito validaría algo más que un vehículo de administración. Validaría la premisa de que la secuenciación tumoral individualizada, la priorización algorítmica de antígenos y la fabricación rápida pueden integrarse con la fiabilidad suficiente para generar un beneficio clínico reproducible. En la historia más amplia de la oncología de precisión, esto representa un cambio sutil pero importante. La medicina de precisión tradicional suele preguntarse qué fármaco existente se ajusta mejor al tumor de un paciente. La terapia individualizada con neoantígenos se pregunta si el propio medicamento puede crearse en torno al tumor del paciente.

La transición conceptual va de la selección de fármacos de precisión a la creación de fármacos de precisión.

15. ¿Valida esto la terapia oncológica con ARNm en general? Solo con matices

Es razonable describir INTerpath-001 como la primera validación positiva de fase III de una terapia oncológica basada en ARNm, como hacen Moderna y Merck. Sería menos exacto concluir que «el ARNm funciona contra el cáncer» en un sentido genérico. El ARNm es una modalidad de transmisión de información, no una garantía de eficacia. La instrucción biológica codificada, el contexto de la enfermedad, la selección de dianas, la formulación, la dosis, el entorno inmunitario y el fármaco con el que se combina determinan el resultado terapéutico.

La inferencia defendible es más acotada y más potente: una construcción de ARNm específica del paciente que codifica neoantígenos tumorales seleccionados computacionalmente, administrada en el contexto adyuvante y combinada con el bloqueo de PD-1, puede al parecer mejorar resultados clínicamente relevantes en el melanoma cutáneo de alto riesgo resecao. Si la misma plataforma puede aportar un valor comparable en tumores con menor carga mutacional o con microentornos más inmunosupresores sigue siendo una cuestión empírica.

16. ¿Está justificada la palabra «avance»?

El periodismo biomédico califica habitualmente de avances hallazgos preliminares, lo que ha desvirtuado el término. Aquí, sin embargo, hay argumentos defendibles para utilizarlo con cautela. La evidencia comprende ya un mecanismo biológicamente coherente, eficacia aleatorizada de fase II, un seguimiento duradero a cinco años, datos mecanísticos sobre linfocitos T y un ensayo de fase III positivo, amplio y con enmascaramiento frente a un tratamiento estándar activo. Esto es cualitativamente distinto de un anuncio preclínico o de fase inicial.

Por tanto, la formulación correcta no es «una vacuna ha curado el melanoma», sino que la terapia personalizada con neoantígenos basada en ARNm ha logrado una validación histórica de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma de alto riesgo resecado. Que ese resultado sea lo bastante grande como para cambiar la práctica de forma generalizada dependerá del conjunto de datos numéricos. Que resulte históricamente transformador dependerá de su generalización a otros tipos de tumores y de la viabilidad de proporcionar productos individualizados a la escala de los sistemas sanitarios.

Tabla 2. Afirmaciones justificadas hoy y afirmaciones que no lo están

Respaldo por la evidencia actual	No establecido por la evidencia actual
INTerpath-001 es un ensayo de fase III positivo en el melanoma en adyuvancia.	Que la pauta prevenga la aparición del melanoma en personas sanas.
Añadir intismeran a pembrolizumab mejoró la SLR y la SLMD en un análisis intermedio preespecificado.	Que intismeran por sí solo produzca el beneficio observado en fase III.
Intismeran puede describirse legítimamente como una vacuna terapéutica individualizada contra el cáncer / terapia con neoantígenos.	Que la vacuna cure el melanoma metastásico establecido.
El enfoque tiene un mecanismo coherente y una actividad demostrada de linfocitos T específicos de neoantígenos.	Que ya se haya mejorado la supervivencia global.
Los datos de fase IIb a cinco años muestran un beneficio duradero en SLR y SLMD.	Que se obtenga la misma eficacia en otros tipos de cáncer.

17. Qué debe responder la presentación completa de fase III

La próxima presentación científica debería juzgarse menos por los adjetivos con que se describa el ensayo que por un conjunto relativamente breve de preguntas cuantitativas. Los hazard ratios de SLR y SLMD y sus intervalos de confianza establecerán el tamaño del efecto y su precisión. Las tasas absolutas de recurrencia y las estimaciones de supervivencia en puntos temporales de referencia determinarán la magnitud clínica. Los resultados por estadio mostrarán si el beneficio es consistente desde el estadio IIB hasta la enfermedad en estadio IV resecada. Los datos detallados de toxicidad y de interrupción del tratamiento definirán la carga incremental que supone añadir la terapia individualizada.

Otras preguntas son más tecnológicas que estadísticas, pero no menos importantes: qué proporción de los pacientes incluidos recibió efectivamente un producto individualizado fabricado; cuánto tiempo llevó la producción; con qué frecuencia el material tumoral fue insuficiente; si los retrasos afectaron al inicio del tratamiento; y si determinados biomarcadores moleculares o inmunológicos permiten identificar grupos con un beneficio mayor o menor. Los datos de calidad de vida y, en su momento, los análisis de economía de la salud tendrán gran importancia en un tratamiento que combina la inhibición de puntos de control con una fabricación a medida.

Y, por último, está la supervivencia global. La SLR y la SLMD pueden respaldar decisiones regulatorias y clínicas, pero la SG madura determinará si la prevención de la recurrencia se traduce en una prolongación demostrable de la vida en una época en la que los pacientes que recaen pueden recibir múltiples tratamientos de rescate eficaces.

18. Conclusión

El anuncio de Moderna y Merck debe tomarse en serio, muy en serio. Está respaldado por un mecanismo biológico coherente, evidencia aleatorizada de fase II, un seguimiento duradero a cinco años, evidencia mecanística directa de respuestas de linfocitos T específicas de neoantígenos y, ahora, un ensayo de fase III positivo, amplio y doble ciego. Esa combinación distingue INTerpath-001 de la larga historia de titulares sobre «vacunas contra el cáncer» basados en evidencia preliminar.

Sin embargo, la seriedad científica exige resistirse a la exageración en ambas direcciones. Descartar el resultado porque la palabra vacuna suena promocional sería un descuido intelectual. Declarar que una vacuna de ARNm ha curado el melanoma sería un descuido igual de grave. La evidencia respalda una conclusión más precisa: intismeran autogene parece representar la primera validación con éxito en fase III de una estrategia de neoantígenos con ARNm específica de cada paciente, capaz de añadir una actividad antitumoral clínicamente relevante a la inmunoterapia anti-PD-1 establecida tras la resección completa del melanoma cutáneo de alto riesgo.

La magnitud de ese beneficio, su valor absoluto en los distintos estadios de la enfermedad, su repercusión en la supervivencia global, su perfil de seguridad completo y la viabilidad práctica de la fabricación individualizada aún deben establecerse a partir del conjunto de datos completo y de la posterior evaluación regulatoria. No son salvedades menores; son las preguntas que determinan cómo un ensayo positivo se convierte en un tratamiento de referencia.

Si los resultados completos de INTerpath-001 muestran una reducción absoluta sustancial de la recurrencia y de las metástasis a distancia con una toxicidad aceptable —y si principios comparables se reproducen posteriormente en cánceres biológicamente distintos—, la importancia histórica de este programa irá mucho más allá del melanoma. El logro de fondo sería la demostración de que un tumor individual puede secuenciarse, interpretarse computacionalmente y convertirse en un medicamento a medida con la rapidez y la fiabilidad suficientes para cambiar los resultados clínicos. Ello no representaría simplemente otra inmunoterapia con éxito, sino una nueva arquitectura industrial para la oncología de precisión.

Nota del autor y límites de la evidencia

Esta es una evaluación crítica independiente de información científica, regulatoria y corporativa de dominio público. No es una guía de práctica clínica ni sustituye a la toma de decisiones médicas individuales. La fecha de corte de la evidencia es el 20 de agosto de 2026. En esa fecha, se habían anunciado los resultados numéricos detallados del análisis intermedio de fase III de INTerpath-001, pero aún no se habían presentado íntegramente en un congreso científico ni publicado en un manuscrito revisado por pares. Las conclusiones relativas al tamaño exacto del efecto, la consistencia entre subgrupos, la seguridad detallada y la supervivencia global deberán actualizarse cuando esté disponible el conjunto de datos completo.

Referencias

- ClinicalTrials.gov. (2025, September 24). A clinical study of intismeran autogene (V940) plus pembrolizumab in people with high-risk melanoma (V940-001) (NCT05933577). U.S. National Library of Medicine.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05933577>
- Hu, Z., Ott, P. A., & Wu, C. J. (2018). Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer. *Nature Reviews Immunology*, 18, 168-182. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.131>
- Khattak, A., Carlino, M. S., Meniawy, T., Ansstas, G., Taylor, M. H., Kim, K. B., McKean, M., Long, G. V., Sullivan, R. J., Faries, M., Tran, T. T., Cowey, C. L., Pecora, A., Medina, T., Atkinson, V., Krepler, C., Jemielita, T., Mao, H., Chow, J., ... Mehnert, J. M. (2026). Intismeran autogene plus pembrolizumab versus pembrolizumab alone in high-risk resected melanoma: 5-year update of the randomized Phase IIb KEYNOTE-942 study. *Journal of Clinical Oncology*. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1200/JCO-26-00835>

- Luke, J. J., Ascierto, P. A., Khattak, M. A., de la Cruz Merino, L., Del Vecchio, M., Rutkowski, P., Spagnolo, F., Mackiewicz, J., Chiarion-Sileni, V., Kirkwood, J. M., Robert, C., Grob, J.-J., de Galitiis, F., Schadendorf, D., Carlino, M. S., Wu, X. L., Fukunaga-Kalabis, M., Krepler, C., Eggermont, A. M. M., & Long, G. V. (2024). Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma: Final analysis of distant metastasis-free survival in the Phase III KEYNOTE-716 study. *Journal of Clinical Oncology*, 42(14), 1619-1624. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02355>
- Moderna, Inc., & Merck & Co., Inc. (2023a, February 22). Moderna and Merck announce mRNA-4157/V940, an investigational personalized mRNA cancer vaccine, in combination with KEYTRUDA (pembrolizumab), was granted Breakthrough Therapy Designation by the FDA for adjuvant treatment of patients with high-risk melanoma following complete resection. <https://www.merck.com/news/moderna-and-merck-announce-mrna-4157-v940-an-investigational-personalized-mrna-cancer-vaccine-in-combination-with-keytruda-pembrolizumab-was-granted-breakthrough-therapy-designation-by-the/>
- Moderna, Inc., & Merck & Co., Inc. (2023b, April 6). mRNA-4157/V940, an investigational personalized mRNA cancer vaccine, in combination with KEYTRUDA (pembrolizumab), receives PRIME scheme designation from the European Medicines Agency for adjuvant treatment of patients with high-risk stage III/IV melanoma following complete resection. <https://www.merck.com/news/mrna-4157-v940-an-investigational-personalized-mrna-cancer-vaccine-in-combination-with-keytruda-pembrolizumab-receives-prime-scheme-designation-from-the-european-medicines-agency-for-adjuva/>
- Moderna, Inc., & Merck & Co., Inc. (2023c, December 14). Moderna and Merck announce mRNA-4157 (V940) in combination with KEYTRUDA (pembrolizumab) demonstrated continued improvement in recurrence-free survival and distant metastasis-free survival in patients with high-risk stage III/IV melanoma following complete resection versus KEYTRUDA at three years. <https://www.merck.com/news/moderna-and-merck-announce-mrna-4157-v940-in-combination-with-keytruda-pembrolizumab-demonstrated-continued-improvement-in-recurrence-free-survival-and-distant-metastasis-free-survival-in-pa/>
- Moderna, Inc., & Merck & Co., Inc. (2026, August 19). Merck and Moderna announce Phase 3 INTerpath-001 trial of intismeran autogene plus KEYTRUDA met endpoints of recurrence-free survival and distant metastasis-free survival in patients with completely resected stage IIB-IV melanoma. <https://news.modernatx.com/merck-and-moderna-announce-phase-3-interpath-001-trial-of-intismeran-plus-keytruda-met-endpoints-of-rfs-and-dmfs-in-melanoma>
- National Cancer Institute. (n.d.). Cancer treatment vaccines. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/cancer-treatment-vaccines>
- Ott, P. A., Hu, Z., Keskin, D. B., Shukla, S. A., Sun, J., Bozym, D. J., Zhang, W., Luoma, A., Giobbie-Hurder, A., Peter, L., Chen, C., Olive, O., Carter, T. A., Li, S., Lieb, D. J., Eisenhaure, T., Gjini, E., Stevens, J., Lane, W. J., ... Wu, C. J. (2017). An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*, 547, 217-221. <https://doi.org/10.1038/nature22991>
- Sahin, U., Derhovanessian, E., Miller, M., Kloke, B.-P., Simon, P., Löwer, M., Bukur, V., Tadmor, A. D., Luxemburger, U., Schrörs, B., Omokoko, T., Vormehr, M., Albrecht, C., Paruzynski, A., Kuhn, A. N., Buck, J., Heesch, S., Schreeb, K. H., Müller, F., ... Türeci, Ö. (2017). Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*, 547, 222-226. <https://doi.org/10.1038/nature23003>
- Sullivan, R. J., Carlino, M. S., Khattak, M. A., Long, G. V., Gainor, J. F., Patel, M. R., Clarke, J. M., Ouspenskaia, T., Sedimbi, S. K., Araya, J., Krishna, V., Tacettin, C., Laino, A., Aubin, R., Yee, S., & Mehnert, J. M. (2026). Intismeran autogene to induce de novo neoantigen-specific T cells as adjuvant therapy in melanoma [Conference abstract 9564]. *Journal of Clinical Oncology*, 44(16_suppl), 9564. https://doi.org/10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.9564
- U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). Breakthrough therapy. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>
- Weber, J. S., Carlino, M. S., Khattak, A., Meniawy, T., Ansstas, G., Taylor, M. H., Kim, K. B., McKean, M., Long, G. V., Sullivan, R. J., Faries, M., Tran, T. T., Cowey, C. L., Pecora, A., Shaheen, M., Segar, J., Medina, T., Atkinson, V., Gibney, G. T., ... Zaks, T. (2024). Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): A randomised, phase 2b study. *The Lancet*, 403(10427), 632-644. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02268-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02268-7)