

FORIERO

Il trattamento del melanoma può quindi rappresentare degnamente quello che sta accadendo nella farmacologia oncologica da alcuni anni, ovvero la necessità di mettere ordine tra i numerosi nuovi farmaci approvati e entrati in uso, inseguendo le continue novità e innovazioni. Ad esempio, in questo senso, quando si parla di approcci terapeutici in oncologia è difficile e poco usato esprimersi in termini di “equivalenza terapeutica”, piuttosto si preferisce parlare di “terapie personalizzate”.

Pertanto, si è pensato di lavorare sulle linee guida internazionali e di interrogarle utilizzando i motori a base di LLM; sono state raccolte le LG più recenti disponibili nel trattamento farmacologico del melanoma ([link all'elenco delle LG utilizzate](#) NCCN, ESMO, AIOM eccetera) ed è stato chiesto a notebookLM (NLM) di fornire risposte a specifici quesiti che ci siamo posti. Sono state usate le funzionalità di NLM disponibili gratuitamente a utenti base di gmail.

BOX 1 - Cos'è NotebookLM? (overview IA)

Google NotebookLM (ora noto anche come Gemini Notebook) è un assistente di ricerca e di studio basato sull'intelligenza artificiale sviluppato da Google.

Lavora esclusivamente sui documenti e sulle fonti che l'utente carica personalmente.

Come funziona:

- **Caricamento delle fonti:** Puoi caricare file di testo, PDF, presentazioni, fogli di calcolo, link a siti web, video di YouTube o file audio.
- **Risposte con citazioni:** Puoi porre domande alle fonti caricate e ottenere risposte puntuali, corredate da citazioni precise che mostrano esattamente in quale punto del testo si trova l'informazione.
- **Niente "allucinazioni"** (o quasi): Poiché l'IA è vincolata solo al materiale fornito, non inventa informazioni esterne o non verificate presenti nei documenti.

A cosa serve (Funzionalità principali):

- **Riassunti e briefing:** Genera riassunti automatici, FAQ e schemi dei documenti complessi.
- **Panoramica audio** (Audio Overview): Una delle funzioni più note; trasforma i tuoi documenti in un podcast con due voci sintetiche in lingua inglese (o altre lingue supportate) che discutono e analizzano i contenuti caricati come se fosse una trasmissione radio.
- **Materiale di studio:** Può creare quiz, flashcard, mappe mentali e slide partendo dalle tue note.
- **Basi di conoscenza per team o scuole:** Ideale per studenti, ricercatori e professionisti che devono gestire grandi moli di documenti, manuali tecnici o dispense

Link a notebookLM

Di seguito, per ogni quesito, è riportata la risposta completa fornita da notebookLM, consultabile cliccando sul link e, in sintesi, un breve commento in rosso rispetto alle risposte ricevute e al lavoro effettuato dal motore LLM.

1

Immunoterapia di prima linea per malattia avanzata: Per i pazienti con melanoma in stadio III non operabile o stadio IV, l'uso di anticorpi anti-PD-1 in monoterapia (nivolumab o pembrolizumab) o in combinazione con anti-CTLA-4 rappresenta l'opzione preferenziale, raccomandata con il massimo grado (Livello di evidenza 1, Grado A), indipendentemente dallo stato mutazionale di BRAF o dall'espressione di PD-L1. **Verificare in quali e quante LG è confermata questa raccomandazione.**

[Risposta n. 1 clicca qui \(prima analisi\)](#)

[Risposta n. 2 clicca qui \(seconda analisi\)](#)

In sintesi: L'affermazione è sostanzialmente corretta e confermata dalle linee guida presenti nel notebook (in particolare ESMO, ASCO, SIGN, NCCN e AIOM), pur con alcune precisazioni sul sistema di classificazione dell'evidenza adottato dalle singole organizzazioni.

Riguardo alla sintassi specifica della classificazione, una linea guida (ESMO 2024) utilizza esplicitamente la designazione alfanumerica letterale "Level of Evidence I, Grade A" ([I, A]). Le restanti 4 linee guida (ASCO, SIGN, NCCN e AIOM) confermano pienamente la raccomandazione clinica utilizzando le rispettive scale di evidenza e raccomandazione di alto livello.

2

Come da punto precedente: **Come si è inserita la combinazione di Nivolumab + Relatlimab** nella scelta tra nivolumab o pembrolizumab nel melanoma metastatico o non operabile (Stadio III non operabile o IV) in 1 linea? **Verificare da LG, RCP e articoli scientifici.**

[Risposta n.2 clicca qui \(prima analisi\)](#)

[Risposta n. 2 clicca qui \(seconda analisi\)](#)

In sintesi: la combinazione a dose fissa Nivolumab + Relatlimab (anti-PD-1 + anti-LAG-3) si inserisce come opzione di intensificazione intermedia tra la monoterapia anti-PD-1 e la combinazione Nivolumab + Ipilimumab. La sua collocazione nell'algoritmo decisionale clinico si articola su tre livelli: evidenze scientifiche, inquadramento regolatorio (EMA/AIFA) e raccomandazioni delle linee guida internazionali.

3

Terapie a bersaglio molecolare (Target therapy) per melanoma avanzato: Nei pazienti con malattia non operabile o metastatica che presentano la mutazione BRAF V600, le diverse combinazioni disponibili di BRAF inibitore + MEK inibitore (dabrafenib+trametinib, vemurafenib+cobimetinib, encorafenib+binimetinib) condividono lo stesso grado di raccomandazione. **Verificare in quali e quante LG è confermata questa raccomandazione.**

[Risposta n.3 clicca qui.](#)

In sintesi: quattro delle cinque LG analizzate (AIOM, ESMO, ASCO e NCCN) confermano sostanzialmente lo stesso posizionamento delle tre combinazioni BRAF/MEK. SIGN è concordante sul ruolo della terapia target, ma meno direttamente utilizzabile per affermare una completa equivalenza del grado di raccomandazione tra le tre combinazioni.

4

A differenza del passato, oggi la **scelta tra immunoterapia e terapia a bersaglio nei pazienti con mutazione BRAF** non avviene più in totale assenza di trial di confronto diretto. Le linee guida più recenti si basano su importanti studi clinici di fase III e II (come il DREAMseq e il SECOMBIT) che hanno confrontato specificamente ("head-to-head") la migliore sequenza di somministrazione tra queste due classi di farmaci nei. Il trial DREAMseq ha stabilito un nuovo standard dimostrando che iniziare con l'immunoterapia di combinazione (nivolumab + ipilimumab) per poi passare alla terapia a bersaglio in caso di progressione garantisce una sopravvivenza globale a 2 anni significativamente superiore (71,8%) rispetto all'utilizzo della sequenza inversa (51,5%). **Verificare in quali e quante LG è confermata questa raccomandazione.**

[Risposta n.4 clicca qui.](#)

In sintesi: la raccomandazione di iniziare con l'immunoterapia di combinazione (nivolumab + ipilimumab) e passare alla target therapy in caso di progressione (basata sui dati di OS a 2 anni del trial DREAMseq: 71,8% vs 51,5%) è confermata e formalizzata in **4 linee guida su 5 (ASCO, ESMO, NCCN, SIGN)**. La linea guida **AIOM** riporta l'evidenza bibliografica dello studio lasciando la scelta alla personalizzazione clinica.

5

Approfondire questi lavori (DREAMseq e il SECOMBITo altri), sono indipendenti o sponsorizzati? Con quanto ritardo sono usciti questi studi rispetto alle prime indicazioni autorizzate? Chi è stato il promotore di questi studi?

[Risposta n.5 clicca qui.](#)

In sintesi: gli studi non sono del tutto indipendenti. SECOMBIT (fase II) è stato ideato da Paolo A. Ascierto e colleghi, sostenuto da contributi incondizionati di BMS e Pfizer. DREAMseq (fase III) è stato promosso da ECOG-ACRIN e National Cancer Institute (NCI/NIH), con supporto di BMS e Novartis per farmaci e raccolta dati. SECOMBIT è stato progettato nel 2015 e pubblicato a settembre 2022 (4 anni di ritardo dall'approvazione EMA di encorafenib+binimetinib del 2018). DREAMseq è stato avviato nel 2015 e pubblicato su JCO nel 2023 (9 anni di ritardo dall'approvazione regolatoria della combinazione dabrafenib+trametinib del 2014).

6

Nella scelta tra nivolumab e pembrolizumab nel setting adiuvante per il melanoma asportato ad alto rischio (stadi III e IV NED) le linee guida equiparano le due molecole raggruppandole nella classe degli anticorpi anti-PD-1, per la quale formulano un'unica raccomandazione come prima opzione terapeutica. **Verificare in quali e quante LG è confermata questa raccomandazione.**

[Risposta n.6 clicca qui](#)

In sintesi: Dall'analisi delle cinque Linee Guida (LG) presenti nei documenti, la raccomandazione di raggruppare nivolumab e pembrolizumab sotto un'unica raccomandazione di classe ("anti-PD-1") come prima opzione nel setting adiuvante (stadi III e IV NED) è confermata pienamente in una sola linea guida (AIOM), mentre le altre adottano approcci differenti o distinguono le singole molecole.

7

Quando ci sono farmaci raccomandati in neoadiuvante e poi anche adiuvante nelle linee guida? Verificare da LG, RCP e articoli scientifici (quali e cosa dicono).

[Risposta n.7 clicca qui](#)

In sintesi: i dati e le linee guida identificano due principali schemi sequenziali nel melanoma resecabile ad alto rischio: Pembrolizumab monoterapia (SWOG S1801): tre cicli neoadiuvanti + 15 cicli adiuvanti nello stadio IIIB-IIID resecabile. Rimborsato in Italia dal SSN ai sensi della L. 648/1996 (Determina AIFA n. 73/2025). Nivolumab + Ipilimumab Response-Driven (NADINA): due cicli neoadiuvanti di Nivo+Ipi seguiti da chirurgia e terapia adiuvante guidata dalla risposta patologica (RVT). I non-responder o responder parziali proseguono con 11 cicli di Nivolumab (o Dabrafenib+Trametinib se BRAF-mutati).

Rispetto al panorama generale, sono state individuate molte LG recenti in grado di rispondere ai quesiti proposti, alcuni dei quali attualissimi. Questa situazione non si verifica per molti altri ambiti oncologici; in generale, le linee guida NCCN sono quelle aggiornate più frequentemente, anche se è necessario tener conto del loro sviluppo specifico negli Stati Uniti. In ogni caso, l'aggiornamento delle LG, non sempre rapido e conseguente l'approvazione istituzionale di nuove farmaco-indicazioni, è una criticità e un limite di cui tener conto rispetto al quesito richiesto; in questi casi, in mancanza di LG, ci si chiede dove sia corretto andare a cercare le risposte relative agli interrogativi sui nuovi place in therapy.

È Interessante ad esempio che l'indicazione più restrittiva in ambito Europa di Nivolumab + Relatlimab (solo con PD-L1 <1% in ambito EMA/AIFA) non sia stata applicata anche dalle LG NCCN.

Nell'effettuare l'analisi delle LG, i motori LLM non sembrano avere molta dimestichezza con il termine equivalenza terapeutica, perché sicuramente poco utilizzato dagli stessi redattori delle LG. Le tabelle riassuntive, quando presenti all'interno delle LG, che esprimono i gradi di raccomandazione per singolo farmaco nei vari casi, aiutano rispetto al quesito sulla sovrapposibilità terapeutica e permettono di ottenere più facilmente una risposta.

Spesso le LG sembrano rimanere generiche rispetto alle opzioni terapeutiche raccomandate, senza fornire gerarchie di alcun tipo. In linea di massima, le LG prodotte in Europa sembrano fornire un percorso più gerarchico nelle opzioni, collegato alle popolazioni arruolate nei singoli trial regolatori.

Per quanto l'equivalenza terapeutica non sia spesso espressamente menzionata, la presenza di medesimi livelli di evidenza delle raccomandazioni suggerisce sicuramente l'esistenza delle alternative e la mancanza di trial di confronto. Talvolta tali trial di confronto vengono considerati oramai "inutili" nel testo stesso delle LG, riferendosi all'accertata simile efficacia e sicurezza proveniente da studi che però non hanno confrontato direttamente le opzioni; in questi casi quindi la personalizzazione della terapia diventa il muoversi del clinico tra le differenze in esiti secondari dei singoli trial, spesso in tossicità, che non consentono di parlare di vere e proprie alternative terapeutiche, proprio per la mancanza di trial di confronto tra i nuovi farmaci.

Da questi cortei circuiti si deduce che forse, rispetto alla situazione attuale, un maggior governo della ricerca condiviso, centralizzato e basato su quesiti basati sulle evidenze, si potrebbe tradurre in risposte più rilevanti nell'interesse di fasce ampie di pazienti.

In linea di massima si considera efficace e funzionale l'uso dei motori tipo notebookLM per la consultazione delle LG e la risposta a quesiti specifici.

Utilizzare i LLM per codificare specifici applicativi in python che integrano quesiti sensati e preimpostati, i potenti motori IA e documentazione affidabile (LG, EPAR, RCP, full text degli studi regolatori) è un ambito su cui il gruppo FORIERO sta lavorando e sperimentando.

App di questo tipo potrebbero essere di supporto soprattutto, ma non solo, ai farmacisti ospedalieri, chiamati a rimanere documentati, aggiornati e a doversi districare tra le continue nuove approvazioni di farmaci appartenenti a gruppi farmacologici simili e alle loro diverse applicazioni terapeutiche oncologiche; in tal modo, si chiariscono le idee sui posizionamenti terapeutici, tenuto conto di benefici e rischi nel quadro delle alternative disponibili.

Gli strumenti che ottimizzano e facilitano il lavoro di alto livello svolto in ambito sanitario, inteso come comprensione dei contesti, delle logiche e dei posizionamenti, sono uno sbocco auspicato che deriva dall'introduzione delle nuove tecnologie digitali. I quesiti possono essere personalizzabili e questi strumenti si propongono anche come potenzialmente idonei alla informazione scientifica individuale indipendente, basata su fonti di qualità.

Determinante rimane comunque l'esercitazione del pensiero critico e la scelta di quesiti rilevanti, ponendosi sempre dalla parte dei cittadini e del sistema sanitario.

L'elaborazione di questa newsletter è stata coordinata da Felice Musicco con la collaborazione di Marta Castronovo, Marta Ferrighi, Margherita Gigante, Eleonora Giona, Erica Maccari, Isabella Martignoni, Venera Viola, Francesco Vitiello.



🔔 **Vuoi approfondire?**

📖 **Scrivici per ricevere il nostro commento tecnico completo o per partecipare a momenti di formazione sul tema RWD/RWE.**

✉ **Contatti:** forierofarma@gmail.com

📧 **Iscriviti alla newsletter** <https://foriero.net>

💬 **Seguici su** [LinkedIn](#)