



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttrice Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
FARMACIA**

La gestione integrata della sclerosi multipla nell'era delle disease-modifying therapies (dmts): nuovi paradigmi terapeutici e ruolo strategico del farmacista tra ospedale e territorio.

Relatore: Stefano Govoni

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di

Sofia Di Simone

Anno Accademico 2025/2026

Indice Generale

Riassunto

Introduzione (pag. 6)

- Inquadramento della Sclerosi Multipla come patologia cronica e invalidante ad alto impatto sociale.
- L'evoluzione del setting assistenziale: dalla gestione puramente ospedaliera al modello di cura integrato.

Capitolo 1: L'Evoluzione del Panorama Terapeutico della Sclerosi Multipla (pag. 9)

- 1.1 Fisiopatologia e target terapeutici: Breve richiamo sui meccanismi immunologici ed immunopatologici.
- 1.2 La rivoluzione dei Disease-Modifying Therapies (DMTs):
 - Farmaci di prima linea vs Terapie ad alta efficacia (High-Efficacy Therapies).
 - Focus sulle small molecules orali e sugli anticorpi monoclonali di ultima generazione.
 - I biosimilari
- 1.3 La medicina di precisione nella SM: Biomarcatori di risposta terapeutica e personalizzazione del trattamento.

Capitolo 2: La Gestione del Rischio e la Farmacovigilanza Attiva (pag.23)

- 2.1 Il profilo di sicurezza dei nuovi DMTs: Gestione delle reazioni avverse severe (infezioni opportunistiche, tossicità d'organo, progressiva leucoencefalopatia multifocale - PML).
- 2.2 La Farmacovigilanza guidata dal Farmacista: Strategie per il monitoraggio attivo e la segnalazione delle reazioni avverse da farmaci biologici e biosimilari.
- 2.3 Piani di Gestione del Rischio (RMP) e registri di monitoraggio AIFA: Strumenti operativi per la sostenibilità e la sicurezza.

Capitolo 3: Il Farmacista nei Percorsi Assistenziali (PDTA) e il Counseling Terapeutico (pag.35)

- 3.1 La transizione delle cure (Ospedale-Territorio): Il problema della *discontinuità terapeutica* e il ruolo della Farmacia di Comunità.
- 3.2 Il counseling farmaceutico al paziente con SM:
 - Educazione all'auto-somministrazione (es. farmaci iniettabili).
 - Gestione delle interazioni farmacologiche (politerapia nel paziente anziano o con comorbidità).
 - Stili di vita e nutraceutica di supporto.

Capitolo 4: Aderenza Terapeutica e Digital Health: Le Nuove Frontiere di Monitoraggio (pag.48)

- 4.1 La mancata aderenza nella SM: Cause, impatto clinico ed economico sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN).
- 4.2 Metodi di valutazione dell'aderenza: Dai metodi indiretti (tassi di rinnovo delle prescrizioni) ai metodi diretti.
- 4.3 Digital Health e Telemedicina:
 - App di monitoraggio, *smart pillboxes* e dispositivi indossabili per il tracciamento dei sintomi e dell'assunzione del farmaco.
 - Il Farmacista come facilitatore digitale e supervisore dei dati di aderenza da remoto.

Conclusioni (pag.63)

- Sintesi dei traguardi terapeutici raggiunti.
- Prospettive future: il consolidamento del Farmacista quale figura chiave per l'efficientamento delle cure, il miglioramento della qualità di vita del paziente e la sostenibilità economica del SSN.

Bibliografia e sitografia (pag.67)

Riassunto

La sclerosi multipla (SM) è una patologia cronica, infiammatoria e immunomediata del sistema nervoso centrale che colpisce principalmente i giovani adulti, determinando un progressivo accumulo di disabilità e un elevato impatto socioeconomico. La patogenesi è complessa e multifattoriale (genetica, fattori ambientali, infezione da EBV, alterazione della barriera emato-encefalica) e comporta la concomitanza di processi di infiammazione, demielinizzazione e degenerazione neuroassonale.

L'introduzione delle *Disease-Modifying Therapies* (DMTs) ha rivoluzionato la storia naturale della SM. Il paradigma di trattamento si è evoluto dall'approccio tradizionale a "escalation" verso un intervento precoce con farmaci ad alta efficacia per prevenire il danno neurologico irreversibile. L'armamentario include farmaci orali e anticorpi monoclonali (in particolare gli anti-CD20 come ocrelizumab e ofatumumab). Parallelamente, l'ingresso dei biosimilari favorisce la sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), mentre la medicina di precisione e i biomarcatori (come la *neurofilament light chain* - sNfL) guidano la personalizzazione del trattamento.

L'aumento dell'efficacia delle terapie immunomodulanti e immunosoppressive comporta profili di sicurezza articolati, richiedendo un monitoraggio costante per prevenire o gestire infezioni opportunistiche, tossicità d'organo e complicanze severe come la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). In questo contesto, i Piani di Gestione del Rischio (RMP) ed i Registri di Monitoraggio AIFA costituiscono strumenti essenziali di *governance*. Il farmacista assume un ruolo chiave nella farmacovigilanza attiva, tracciando i farmaci biologici/biosimilari e segnalando tempestivamente le reazioni avverse (ADR).

I Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) richiedono una forte integrazione tra centro specialistico ospedaliero e territorio. Il farmacista agisce da figura di raccordo, prevenendo la discontinuità terapeutica attraverso la riconciliazione farmacologica, la *medication review* e la gestione della politerapia/interazioni nei pazienti complessi. Attraverso il *counseling*, il farmacista educa il paziente all'autosomministrazione dei farmaci iniettabili, fornisce indicazioni su stili di vita ed uso consapevole della nutraceutica e garantisce la continuità delle cure.

La mancata aderenza alla terapia comporta un peggioramento degli esiti clinici e un aumento dei costi sanitari. Oltre ai metodi tradizionali di valutazione dell'aderenza (MPR, PDC, questionari), la *Digital Health* offre nuove prospettive: applicazioni di *self-management*, *smart pillboxes*, dispositivi indossabili (*wearables*) e telemedicina consentono un monitoraggio

continuo dei sintomi e dell'assunzione. Il farmacista si propone come facilitatore digitale per interpretare i dati di aderenza da remoto e supportare la gestione quotidiana della malattia. La gestione moderna della sclerosi multipla non può prescindere da un modello multidisciplinare e integrato. Il farmacista si consolida come figura strategica per coniugare l'appropriatezza prescrittiva, la sicurezza dei trattamenti, la promozione dell'aderenza e la sostenibilità economica del SSN, ponendo sempre al centro la qualità di vita del paziente.

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una patologia cronica infiammatoria e immunomediata del sistema nervoso centrale (SNC), caratterizzata da demielinizzazione, gliosi reattiva e progressivo danno neuroassonale. La complessità della malattia deriva dalla sua natura multifattoriale e dalla marcata eterogeneità delle manifestazioni cliniche e istopatologiche. La SM può determinare un progressivo accumulo di disabilità, spesso a partire dalla giovane età, con importanti ripercussioni sulla qualità di vita della persona e un rilevante impatto socioeconomico.

Dal punto di vista epidemiologico, la sclerosi multipla rappresenta una delle principali patologie neurologiche croniche dell'età giovane-adulta. La malattia insorge tipicamente tra i 20 e i 40 anni e interessa più frequentemente il sesso femminile. Il decorso clinico è variabile e può comprendere forme caratterizzate prevalentemente da attività infiammatoria e ricadute, forme progressive e fasi intermedie. Le manifestazioni possono coinvolgere diverse funzioni neurologiche, determinando disturbi sensitivi e motori, alterazioni visive, disturbi dell'equilibrio e della coordinazione, alterazioni sfinteriche e, in alcuni casi, compromissione cognitiva e disturbi dell'umore. L'eziopatogenesi della SM non è ancora completamente definita e viene ricondotta all'interazione di fattori genetici, immunologici e ambientali. Tra i meccanismi maggiormente studiati rientrano la risposta immunitaria associata all'infezione da virus di Epstein-Barr (EBV), le alterazioni della barriera emato-encefalica, le modificazioni dell'asse microbiota-intestino-cervello, lo stress ossidativo e la disfunzione mitocondriale. In particolare, la perdita dell'integrità della barriera emato-encefalica favorisce il passaggio nel SNC di cellule immunitarie periferiche, tra cui linfociti T e B, monociti e macrofagi. L'attivazione di tali cellule e la produzione di mediatori pro-infiammatori contribuiscono al danno della mielina e degli oligodendrociti, alla gliosi reattiva e, successivamente, alla degenerazione neuroassonale.

La relazione tra infiammazione, demielinizzazione e degenerazione assonale rappresenta quindi un elemento centrale nella comprensione dell'evoluzione della malattia. Secondo il modello descritto nella *review* di Radikova et al. 2026, il peso relativo di questi processi può variare nel corso della SM e contribuire in maniera diversa alla comparsa e alla progressione dei sintomi clinici (figura 1).

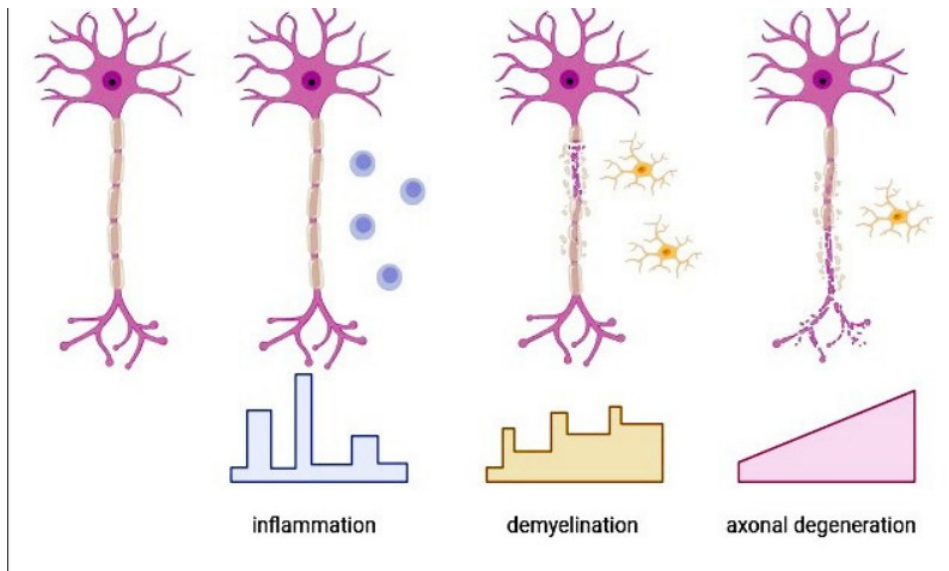


Figura 1. Relazione tra i principali processi patologici della sclerosi multipla (infiammazione, demielinizzazione e degenerazione assonale) e la severità dei sintomi clinici nel tempo. Adattata da Compston (2020), come riportata in Radikova et al. (2026).

La comprensione dei meccanismi patogenetici è strettamente collegata all'evoluzione delle strategie terapeutiche. Sebbene la sclerosi multipla non disponga attualmente di una cura definitiva, la disponibilità delle *disease-modifying therapies* (DMTs) ha modificato profondamente la storia naturale della malattia, consentendo di ridurre l'attività infiammatoria, la frequenza delle ricadute e il rischio di accumulo di disabilità. L'ampliamento dell'armamentario terapeutico ha tuttavia introdotto una crescente complessità nella scelta del trattamento, nel monitoraggio della sicurezza, nella gestione degli effetti indesiderati e nella valutazione dell'aderenza.

La gestione contemporanea della sclerosi multipla richiede pertanto un approccio che non si limiti alla prescrizione e alla somministrazione del farmaco, ma che consideri l'intero percorso assistenziale della persona. L'aumento della complessità terapeutica e la necessità di un monitoraggio continuativo rendono sempre più importante il coordinamento tra i diversi professionisti sanitari e tra i differenti livelli di assistenza. In questo contesto, si assiste al progressivo passaggio dalla centralità del solo setting specialistico-ospedaliero verso un modello di cura integrato, nel quale ospedale e territorio collaborano per garantire continuità assistenziale e appropriatezza terapeutica.

All'interno di questo modello assume particolare rilevanza il ruolo del farmacista, sia nell'ambito ospedaliero sia in quello territoriale. Le competenze relative alla gestione del farmaco, alla sicurezza, alla farmacovigilanza, all'aderenza e al *counseling* possono contribuire a sostenere il paziente nelle diverse fasi del percorso terapeutico. Il farmacista

può quindi rappresentare una figura di raccordo tra prescrizione, dispensazione e utilizzo corretto della terapia, favorendo una gestione più sicura e consapevole dei trattamenti.

Alla luce di queste considerazioni, il presente elaborato si propone di analizzare la gestione integrata della sclerosi multipla nell'era delle *disease-modifying therapies*, approfondendo l'evoluzione del panorama terapeutico e le principali problematiche connesse alla sicurezza e al monitoraggio dei trattamenti. Particolare attenzione sarà dedicata al ruolo strategico del farmacista nei percorsi assistenziali, nella farmacovigilanza, nel counseling terapeutico e nella promozione dell'aderenza, con uno specifico approfondimento sulle potenzialità offerte dagli strumenti di *Digital Health* e dalla telemedicina. L'obiettivo è evidenziare come l'integrazione tra competenze cliniche, farmacologiche e assistenziali possa contribuire a costruire un modello di presa in carico sempre più continuativo, personalizzato e orientato ai bisogni della persona con sclerosi multipla.

Capitolo 1

Fisiopatologia e target terapeutici

La sclerosi multipla (SM) è una patologia cronica del sistema nervoso centrale caratterizzata dalla combinazione, variabile nel tempo e tra i diversi pazienti, di processi immunomediati, infiammazione, demielinizzazione e danno neuroassonale. La complessità biologica della malattia spiega perché l'evoluzione terapeutica non possa essere ricondotta alla ricerca di un unico bersaglio farmacologico: la risposta immunitaria periferica, la permeabilità della barriera emato-encefalica e i processi immunitari intrinseci del sistema nervoso centrale concorrono infatti alla genesi e alla progressione del danno. Le attuali strategie modificanti la malattia sono pertanto orientate a interferire con differenti fasi della cascata patogenetica, con l'obiettivo di ridurre l'attività infiammatoria, prevenire nuove lesioni e limitare l'accumulo di disabilità.

Dal punto di vista immunopatologico, nella fase iniziale della malattia assume particolare rilievo l'attivazione di cellule immunitarie periferiche, comprese le popolazioni delle cellule T e B. Le cellule T autoreattive, in particolare le sottopopolazioni CD4⁺ e le cellule CD8⁺ citotossiche, possono contribuire al riconoscimento di antigeni della mielina e alla propagazione della risposta infiammatoria. Le cellule B, oltre alla funzione anticorpale, partecipano alla presentazione dell'antigene e alla produzione di citochine e chemochine pro-infiammatorie. L'interazione tra immunità innata e adattativa costituisce quindi un elemento centrale della patogenesi della SM.

Un passaggio rilevante è rappresentato dall'alterazione della barriera emato-encefalica (*blood-brain barrier*, BBB), che facilita il passaggio di cellule immunocompetenti dal compartimento periferico al sistema nervoso centrale. Una volta raggiunto il tessuto nervoso, l'attivazione di microglia e macrofagi, insieme alla persistenza dell'infiammazione, può determinare demielinizzazione e danno assonale. Con la progressione della malattia, ai fenomeni infiammatori focali si associa una componente neurodegenerativa sempre più importante, caratterizzata da perdita assonale, alterazioni mitocondriali e stress ossidativo. Questa transizione contribuisce a spiegare la minore responsività delle forme progressive ai trattamenti esclusivamente immunomodulanti.

1.1 Fisiopatologia e target terapeutici: dalla patogenesi alla farmacoterapia

La traduzione della conoscenza immunopatologica in bersagli terapeutici ha portato allo sviluppo di farmaci capaci di modulare la risposta immunitaria a livelli differenti. Alcuni DMT agiscono prevalentemente sulla produzione o sulla funzione delle citochine e sulla regolazione dell'attivazione linfocitaria; altri riducono la capacità delle cellule immunitarie di migrare verso il sistema nervoso centrale; altri ancora determinano una deplezione selettiva o più ampia di popolazioni linfocitarie. La review di Yang et al 2022 riassume questo concetto mostrando la distribuzione dei principali meccanismi d'azione tra periferia, barriera emato-encefalica e compartimento del sistema nervoso centrale.

Il significato farmacologico di tale evoluzione risiede nel passaggio da una concezione relativamente uniforme del trattamento a un approccio nel quale il farmaco viene selezionato in funzione del profilo di attività della malattia, della prognosi, delle caratteristiche individuali e del rapporto tra efficacia e rischio. Le DMT (figura 2) non sono infatti terapie sintomatologiche: il loro obiettivo è modificare la storia naturale della malattia attraverso la riduzione dell'attività infiammatoria e, conseguentemente, della frequenza delle ricadute e dell'accumulo di danno neurologico. La scelta del trattamento deve quindi essere inserita in un percorso continuativo di valutazione clinica, radiologica e laboratoristica.

Nel corso degli ultimi decenni, l'introduzione di molecole con maggiore efficacia ha ampliato le possibilità di intervento precoce. Il concetto di "*window of opportunity*" assume particolare importanza perché il danno neurologico può iniziare nelle fasi iniziali, anche prima che la sua manifestazione clinica sia pienamente evidente. La presenza di attività infiammatoria subclinica può infatti contribuire alla perdita neuronale, alla demielinizzazione e alla progressiva riduzione della riserva neurologica. Da questa osservazione deriva l'interesse crescente verso strategie terapeutiche in grado di ottenere un controllo rapido e sostenuto dell'attività di malattia.

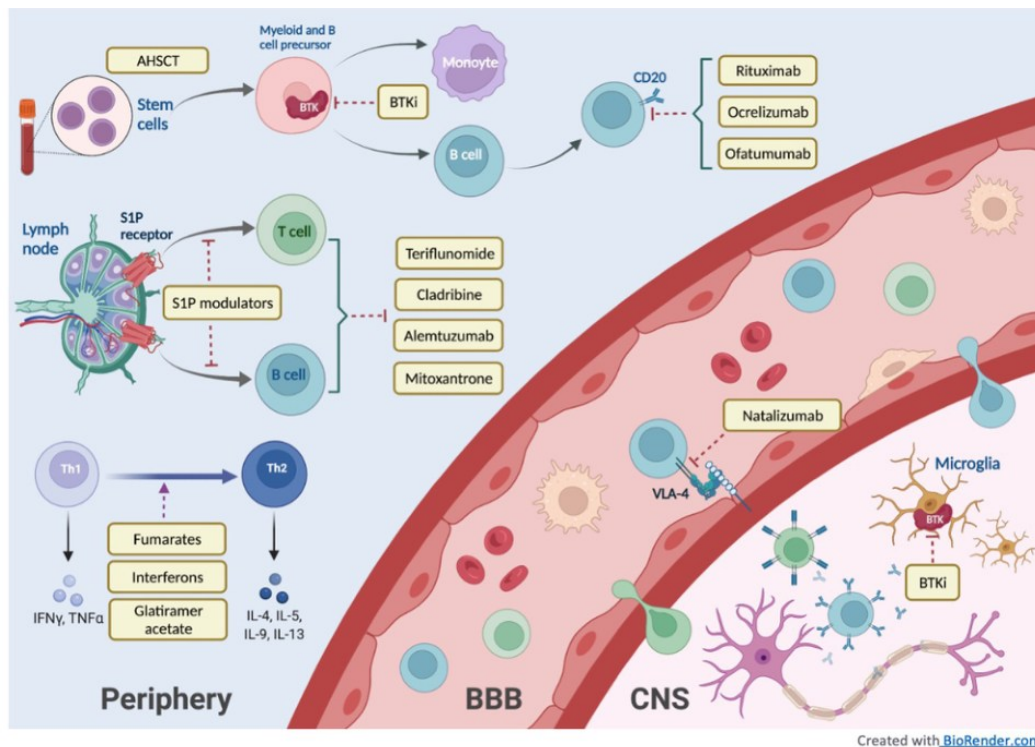


Figura 2. Principali meccanismi d'azione delle disease-modifying therapies (DMT) nella sclerosi multipla. Fonte: Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. Front Neurol. 2022;13:824926, Fig. 1.

1.2 La rivoluzione delle Disease-Modifying Therapies (DMT)

L'introduzione delle DMT ha modificato profondamente la gestione della sclerosi multipla recidivante. La disponibilità di numerose opzioni terapeutiche, caratterizzate da meccanismi d'azione, vie di somministrazione e profili di efficacia e sicurezza differenti, ha reso la scelta farmacologica progressivamente più articolata. Freeman et al 2024 evidenzia come, per le forme recidivanti, siano disponibili molteplici DMT riconducibili a differenti meccanismi d'azione e come la strategia terapeutica rappresenti ancora un ambito di discussione, soprattutto per quanto riguarda il momento più appropriato per introdurre una terapia ad alta efficacia.

Storicamente, l'approccio terapeutico è stato spesso impostato secondo una strategia di *escalation*: si iniziava con farmaci considerati di efficacia moderata e si passava a terapie più potenti in presenza di attività di malattia o di una risposta non soddisfacente. Questo modello aveva il vantaggio di contenere l'esposizione iniziale a trattamenti con maggiore complessità gestionale o potenziali rischi, ma poteva comportare un intervallo di tempo durante il quale l'attività di malattia continuava a determinare danno neurologico. Il

crescente riconoscimento della componente neurodegenerativa precoce ha contribuito a mettere in discussione un'*escalation* rigida e a favorire una valutazione più personalizzata del rischio.

Il paradigma contemporaneo tende quindi a considerare la scelta della DMT come una decisione dinamica. Non si tratta semplicemente di classificare i farmaci in “forti” e “deboli”, ma di valutare il grado di attività della malattia, i fattori prognostici, le comorbidità, la possibilità di gravidanza, le preferenze del paziente, la modalità di somministrazione e la sostenibilità del monitoraggio. Il consenso Delphi italiano del 2025 sottolinea inoltre la necessità di integrare indicatori clinici, radiologici e biologici nella selezione dei pazienti candidabili a terapie ad alta efficacia.

1.2.1 Farmaci di efficacia moderata e terapie ad alta efficacia

Nel panorama delle DMT, la distinzione tra *moderate-efficacy* DMT (ME-DMT) e *high-efficacy* DMT (HE-DMT) è divenuta particolarmente rilevante. Le definizioni non sono completamente uniformi tra gli studi, ma il principio comune è quello di identificare trattamenti capaci di ottenere un controllo particolarmente marcato dell'attività infiammatoria e, idealmente, di incidere anche sugli indicatori di progressione e neurodegenerazione.

Nel consensus italiano del 2025, una DMT può essere considerata ad alta efficacia quando dimostra, rispetto al comparatore, un'importante riduzione di almeno un *outcome* di infiammazione associata a un effetto rilevante su almeno un *outcome* di progressione della malattia (figura 3). Tra gli indicatori di infiammazione sono considerati la riduzione sostanziale dell'*annualized relapse rate* (ARR) e la riduzione dell'attività alla risonanza magnetica, mentre tra gli *outcome* di progressione rientrano il peggioramento della disabilità, il deterioramento cognitivo, l'atrofia cerebrale o midollare, i biomarcatori dei fluidi biologici e gli *outcome* riferiti dal paziente.

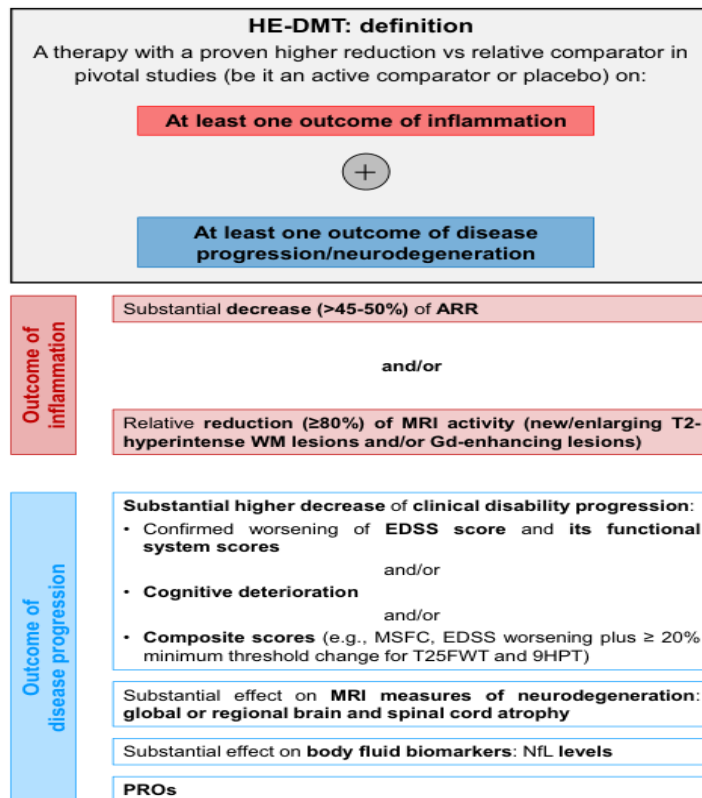


Figura 3. Caratteristiche utilizzate per definire una DMT come high-efficacy nella sclerosi multipla. Fonte: Filippi M, Amato MP, Centonze D, et al. The use of high-efficacy disease-modifying therapies in multiple sclerosis: recommendations from an expert Delphi consensus. J Neurol. 2025;272:565, Fig. 2.

Il dibattito sull'impiego precoce delle HE-DMT nasce quindi dall'esigenza di intervenire prima che il danno diventi irreversibile. Nel consensus, la maggioranza degli esperti ha espresso un orientamento favorevole all'inizio precoce di una HE-DMT quando sono presenti caratteristiche prognostiche sfavorevoli. L'orientamento non implica tuttavia una prescrizione indiscriminata: la personalizzazione resta centrale e richiede una valutazione individuale del profilo beneficio-rischio.

1.2.2 Il paradigma terapeutico: dall'*escalation* al trattamento precoce

Il passaggio da un modello prevalentemente sequenziale a un approccio più precoce con terapie ad alta efficacia rappresenta uno dei principali cambiamenti concettuali nella gestione della SM. Freeman et al. 2022 descrivono come il danno neurologico possa iniziare precocemente e come una quota di attività infiammatoria rimanga clinicamente silente. L'assenza di un peggioramento immediatamente osservabile non coincide quindi necessariamente con assenza di attività biologica. Questo elemento rende particolarmente importante il monitoraggio longitudinale attraverso esame neurologico, risonanza magnetica e, quando appropriato, biomarcatori.

L'approccio precoce non deve essere interpretato come semplice aumento dell'intensità terapeutica, ma come una diversa modalità di stratificazione del rischio. In un paziente con elementi suggestivi di malattia aggressiva, il costo clinico del ritardo terapeutico può essere superiore ai potenziali vantaggi derivanti da una strategia iniziale più conservativa. Al contrario, nei pazienti con caratteristiche favorevoli, il medico può considerare opzioni differenti, mantenendo comunque un controllo periodico dell'attività di malattia. La decisione è quindi il risultato di un processo condiviso nel quale il paziente assume un ruolo attivo.

Il consensus italiano rafforza questa impostazione indicando come fattori da considerare la presenza di ricadute, il recupero incompleto dopo un attacco, la presenza di nuove lesioni T2 o lesioni captanti gadolinio, l'attività in sedi particolarmente rilevanti e alcuni indicatori di neurodegenerazione. Viene inoltre riconosciuto il ruolo di fattori individuali quali comorbidità, preferenze personali e pianificazione familiare. Il trattamento diventa così parte di una strategia di gestione a lungo termine, nella quale efficacia, sicurezza, aderenza e qualità di vita devono essere valutate insieme.

1.2.3 *Small molecules* orali

L'introduzione delle *small molecules* somministrabili per via orale ha rappresentato un ulteriore passaggio nell'evoluzione del trattamento della SM. La via orale può ridurre alcuni degli inconvenienti legati alle formulazioni iniettabili e può favorire la soddisfazione del paziente e la continuità della terapia. Tuttavia, la maggiore praticità della somministrazione non coincide automaticamente con un profilo di sicurezza più favorevole: i farmaci orali richiedono infatti un monitoraggio coerente con il loro specifico meccanismo d'azione.

Tra le principali classi storicamente introdotte rientrano i modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P), le molecole che interferiscono con il metabolismo dei linfociti e i derivati fumarici. Fingolimod, primo farmaco orale approvato per la SM, determina una modulazione funzionale del recettore S1P e limita la fuoriuscita dei linfociti dai linfonodi. La conseguenza farmacologica è una riduzione del traffico linfocitario verso la periferia e, indirettamente, verso il sistema nervoso centrale. Nella stessa area terapeutica si sono successivamente sviluppate molecole con caratteristiche farmacologiche differenti, tra cui siponimod, ozanimod e ponesimod.

Teriflunomide agisce invece inibendo la diidroorotato deidrogenasi e interferendo con la proliferazione delle cellule immunitarie attivate. I fumarati, tra cui dimetilfumarato,

esercitano effetti immunomodulanti attraverso l'attivazione della via Nrf2 e la modificazione delle risposte cellulari allo stress ossidativo. Cladribina, pur essendo una *small molecule* orale, presenta un meccanismo differente, legato alla sua trasformazione intracellulare e all'accumulo preferenziale in popolazioni linfocitarie, con conseguente riduzione transitoria dei linfociti.

Dal punto di vista della gestione farmacologica, le terapie orali richiedono quindi una valutazione che comprenda funzione epatica, emocromo, rischio infettivo, interazioni e caratteristiche del singolo paziente. La semplicità della via di somministrazione non elimina la necessità di un counseling strutturato. Al contrario, il farmacista può contribuire a verificare modalità e regolarità di assunzione, riconoscimento delle reazioni avverse e corretta conservazione del medicinale, anticipando alcuni dei temi che saranno approfonditi nei capitoli successivi.

1.2.4 Anticorpi monoclonali: il ruolo delle terapie anti-CD20

Tra le innovazioni più rilevanti del panorama terapeutico recente rientra l'impiego degli anticorpi monoclonali anti-CD20. Il loro sviluppo ha contribuito a consolidare il ruolo delle cellule B nella patogenesi della SM e ha introdotto un modello di deplezione selettiva di una popolazione immunitaria implicata nell'infiammazione. Delgado e collaboratori sottolineano che le cellule B non svolgono soltanto funzioni legate alla produzione anticorpale, ma possono partecipare alla presentazione dell'antigene, alla produzione di citochine pro-infiammatorie e all'interazione con le cellule T.

CD20 è una proteina transmembrana espressa durante gran parte della maturazione delle cellule B, mentre non è presente sulle plasmacellule terminalmente differenziate. Questa caratteristica permette agli anticorpi anti-CD20 di determinare una deplezione significativa delle cellule B senza eliminare direttamente tutte le cellule responsabili della produzione anticorpale a lungo termine. Tra le terapie considerate nella SM figurano rituximab, utilizzato off-label in diversi contesti, ocrelizumab, ofatumumab e ublituximab; le molecole differiscono per struttura, epitopi riconosciuti, modalità di somministrazione e meccanismi effettori.

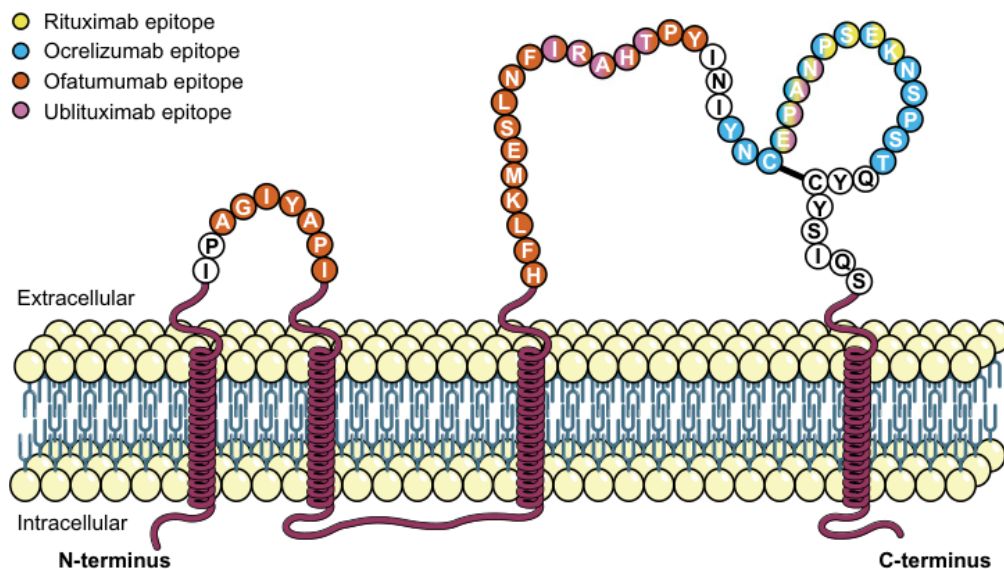


Figura 4. Epitopi di legame degli anticorpi monoclonali anti-CD20. Fonte: Delgado SR, Faissner S, Linker RA, Rammohan K. Key characteristics of anti-CD20 monoclonal antibodies and clinical implications for multiple sclerosis treatment. J Neurol. 2024;271:1515–1535,

Ocrelizumab e rituximab riconoscono epitopi altamente sovrapposti nella grande ansa extracellulare di CD20, mentre ofatumumab presenta un diverso profilo di interazione con il bersaglio. Ublituximab condivide alcune regioni di legame ma presenta caratteristiche della porzione Fc finalizzate a potenziare il reclutamento delle cellule effettrici. Le differenze strutturali possono tradursi in variazioni dell'attività di citotossicità complemento-dipendente (CDC) e anticorpo-dipendente (ADCC), oltre che nella farmacocinetica e nella modalità di somministrazione.

1.2.5 Anti-CD20: efficacia, somministrazione e implicazioni cliniche

Le differenze tra gli anticorpi anti-CD20 non sono esclusivamente molecolari. La via di somministrazione rappresenta un ulteriore elemento di distinzione. La maggior parte delle molecole è stata sviluppata per la somministrazione endovenosa, mentre ofatumumab viene somministrato per via sottocutanea. Quest'ultima modalità può offrire una maggiore autonomia al paziente e ridurre la necessità di accesso alla struttura sanitaria, ma richiede un'adeguata educazione all'autosomministrazione e una corretta gestione della terapia domiciliare.

L'efficacia degli anti-CD20 è strettamente connessa alla capacità di ridurre la popolazione di cellule B coinvolte nell'attività immunitaria della malattia. Tuttavia, l'effetto terapeutico

deve essere considerato insieme alle conseguenze della deplezione immunitaria. Il monitoraggio clinico e laboratoristico assume quindi un ruolo essenziale, in particolare per la valutazione del rischio infettivo, delle immunoglobuline e della risposta vaccinale, in funzione della specifica molecola e del profilo del paziente. La sicurezza non è un elemento separato dall'efficacia, ma costituisce una componente della decisione terapeutica.

Un ulteriore aspetto riguarda la relazione tra deplezione delle cellule B e popolazioni T. Sebbene CD20 sia prevalentemente espresso sulle cellule B, una piccola quota di cellule T può esprimere CD20 e gli studi riportati da Delgado et al. 2024 descrivono modificazioni indirette delle popolazioni T dopo trattamento anti-CD20. Questo dato contribuisce alla comprensione dell'azione farmacologica oltre la semplice "eliminazione delle cellule B", evidenziando come l'effetto clinico possa derivare dalla modifica complessiva delle interazioni immunitarie.

Dal punto di vista assistenziale, le terapie anti-CD20 rendono particolarmente evidente la necessità di una gestione integrata. La prescrizione specialistica deve essere accompagnata da monitoraggi programmati, verifica delle vaccinazioni e attenzione alle interazioni con altre terapie. In questo percorso, il farmacista può svolgere un ruolo di supporto nell'educazione del paziente, nella riconciliazione farmacologica e nell'individuazione precoce di problematiche legate alla sicurezza o alla continuità del trattamento.

1.2.6 Biosimilari e sostenibilità del trattamento

L'evoluzione del panorama terapeutico non riguarda soltanto l'introduzione di nuovi farmaci, ma anche la disponibilità di versioni successive di medicinali biologici e di alcune molecole complesse. Il tema dei biosimilari è particolarmente rilevante in una patologia nella quale i DMT rappresentano una quota consistente della spesa sanitaria. Berger et al 2025 sottolineano che l'utilizzo di generici, biosimilari e *follow-on non-biologic complex drugs* può contribuire alla riduzione dei costi e, potenzialmente, al miglioramento dell'accesso alle terapie.

Un biosimilare non è semplicemente una copia del prodotto originatore. A differenza dei medicinali equivalenti, per i quali la struttura della molecola di origine è definita in maniera precisa, i medicinali biologici sono prodotti mediante sistemi viventi e presentano una complessità strutturale che rende necessario dimostrare la comparabilità attraverso un percorso regolatorio specifico. L'obiettivo è stabilire che eventuali differenze non siano clinicamente significative in termini di qualità, efficacia e sicurezza.

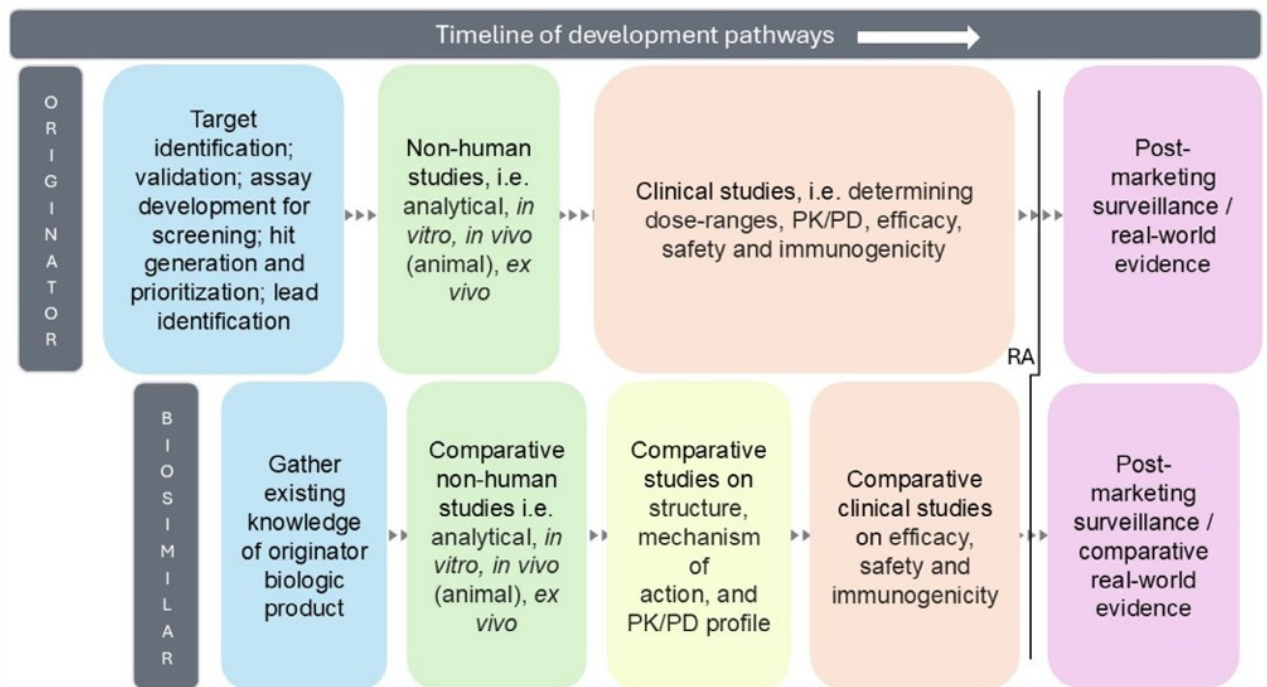


Figura 5. Percorso tipico di sviluppo regolatorio di un medicinale biologico originatore e del relativo biosimilare. Fonte: Berger T, Zeitlinger M, Popescu V, et al. *Generics, Biosimilars and Follow-On Non-Biologic Complex Drugs for Multiple Sclerosis: A Narrative Review of the Regulatory and Clinical Implications for European Neurologists. Eur J Neurol. 2025;32:e70140.*

Nel contesto della SM, la letteratura analizzata nella review del 2025 comprende studi su biosimilari di interferoni, natalizumab e rituximab, oltre a studi relativi a formulazioni generiche di alcune small molecules e a versioni follow-on di glatiramer acetato. Gli autori riportano, complessivamente, profili di efficacia e tollerabilità simili a quelli dei prodotti originatori, pur evidenziando una diversa quantità e qualità delle evidenze disponibili a seconda del DMT.

1.2.7 Biosimilari: dal percorso regolatorio alla pratica clinica

Il percorso di sviluppo di un biosimilare è costruito intorno al principio della comparabilità. Dopo la caratterizzazione del prodotto biologico di riferimento, vengono effettuate valutazioni analitiche e studi non clinici comparativi; successivamente si passa agli studi clinici necessari a dimostrare che non emergano differenze clinicamente rilevanti in efficacia, sicurezza e immunogenicità. Una volta ottenuta l'autorizzazione, il monitoraggio *post-marketing* e la *real-world evidence* completano il processo.

Per la pratica clinica, la disponibilità di biosimilari introduce una dimensione economica che deve essere integrata con quella farmacologica. La riduzione dei costi può avere un valore strategico per i sistemi sanitari, soprattutto quando consente di liberare risorse per aumentare

l'accesso alle terapie o per sostenere percorsi assistenziali complessi. Tuttavia, l'adozione deve essere accompagnata da informazione e comunicazione adeguate, affinché il paziente comprenda la natura del medicinale e le ragioni della scelta terapeutica.

Il farmacista, in questo ambito, può rappresentare una figura di raccordo tra appropriatezza, sostenibilità e informazione. La conoscenza delle differenze tra originator, biosimilare e generico consente di rispondere in maniera documentata alle domande del paziente, evitando che il concetto di "equivalenza" venga applicato in modo improprio a categorie regolatorie differenti. Il farmacista può inoltre supportare la corretta gestione della continuità terapeutica, la tracciabilità del prodotto e l'osservazione di eventuali reazioni avverse.

Il tema dei biosimilari anticipa quindi una delle questioni centrali dell'intero lavoro di tesi: l'evoluzione terapeutica aumenta le opportunità di trattamento, ma contemporaneamente rende più complessa la gestione del percorso assistenziale. L'efficacia di una DMT non dipende esclusivamente dalle proprietà farmacologiche della molecola; essa è influenzata anche dalla corretta selezione del paziente, dall'aderenza, dal monitoraggio e dalla continuità delle cure. Questa prospettiva rende necessario un modello nel quale le competenze dei diversi professionisti siano coordinate.

1.3 La medicina di precisione nella sclerosi multipla

La crescente disponibilità di DMT ha modificato il problema clinico: dalla necessità di avere un trattamento efficace si è passati alla necessità di identificare, per ciascun paziente, il trattamento più appropriato e il momento più opportuno per utilizzarlo. La medicina di precisione nella SM nasce proprio da questa esigenza. L'obiettivo è integrare caratteristiche cliniche, dati di risonanza magnetica e biomarcatori biologici per migliorare la stratificazione prognostica e la previsione della risposta terapeutica.

Il principio di personalizzazione è particolarmente importante in una malattia eterogenea. Pazienti con diagnosi apparentemente simile possono presentare differenti livelli di attività infiammatoria, velocità di accumulo della disabilità e risposta alle terapie. La valutazione longitudinale consente di superare una fotografia statica della malattia e di osservare l'evoluzione nel tempo. Nel consensus italiano, l'impiego di indicatori clinici, radiologici e biologici è indicato come elemento utile per orientare le decisioni relative alle HE-DMT.

Tra i biomarcatori di maggiore interesse rientra la *neurofilament light chain* (Nf-L), componente del citoscheletro neuronale che aumenta in presenza di danno assonale. La Nf-

L può essere misurata nel liquido cerebrospinale e, grazie alle tecniche analitiche più sensibili, nel sangue. Ghezzi e Neuteboom del 2023 descrivono la sNfL come uno dei biomarcatori più promettenti per quantificare il danno assonale nella SM e per aggiungere informazioni alla valutazione clinica e radiologica.

1.3.1 *Neurofilament light chain* come biomarcatore

La sNfL non è un biomarcatore specifico della sclerosi multipla: l'aumento può essere osservato anche in altre condizioni neurologiche. Il suo valore deriva quindi non dall'uso isolato come test diagnostico, ma dalla capacità di fornire una misura biologica del danno neuroassonale da integrare con il quadro clinico e con la risonanza magnetica. Nei pazienti con SM, livelli più elevati sono stati associati a maggiore attività di malattia e, in diversi studi, a un rischio aumentato di eventi futuri.

Un aspetto particolarmente interessante riguarda il rapporto tra sNfL e risposta alla terapia. La riduzione dei livelli di NfL durante il trattamento può rappresentare un segnale coerente con una riduzione del danno assonale, mentre livelli persistentemente elevati o in aumento possono suggerire attività di malattia non completamente controllata. Questo rende il biomarcatore potenzialmente utile per supportare decisioni cliniche nei pazienti apparentemente stabili, sempre evitando di interpretarlo al di fuori del contesto clinico complessivo.

<p>Box2: main conclusions on the clinical use of neurofilament light chain in MS</p> <p>Does Nf-L have a diagnostic role? In preclinical MS Nf-L levels were increased in healthy subjects who subsequently developed MS, as well as in patients with CIS, predicting the future evolution, the risk of relapses and disease activity in the follow-up. However Nf-L is a measure of neuroaxonal damage, independently from its cause, not pathognomonic of MS. It could have a role differentiating cases with functional from organic symptoms.</p> <p>Does Nf-L have a role for MS prognosis? There is strong evidence that Nf-L levels are more increased in relapsing vs stable MS patients, and that predict the future disease evolution (relapses, progression, MRI measures of activity/progression), in both patients at their first episode and during the RR phase.</p> <p>Does Nf-L contribute to MS monitoring? Nf-L is an useful complementary measure of neurological damage, in addition to clinical and MRI assessment and, if increased, could help anticipating clinical decisions in patients with an apparently stable evolution.</p> <p>Does Nf-L measure treatment response? DMTs have shown to reduce Nf-L levels in clinical trials as well in real-world observational studies. The reduction is generally proportional to the efficacy level of DMTs, higher for high vs. low efficacy DMTs. Since Nf-L is a measure of the effect of medications on disease activity, it could help stratifying responder from non-responder patients, also at an individual level.</p> <p>A fundamental requirement is the accurate standardization of reference values, taking into account confounding factors such as age, renal function and BMI.</p>
--

Tabella 1. Principali conclusioni sull'utilizzo clinico della neurofilament light chain nella sclerosi multipla. Fonte: Ghezzi A, Neuteboom RF. *Neurofilament Light Chain in Adult*

and Pediatric Multiple Sclerosis: A Promising Biomarker to Better Characterize Disease Activity and Personalize MS Treatment. Neurol Ther. 2023;12:1867–1881.

Il valore della sNfL dipende tuttavia dalla corretta interpretazione dei risultati. Età, sesso, indice di massa corporea, funzione renale e comorbidità possono influenzarne i livelli e devono essere considerati nell'interpretazione. Inoltre, la standardizzazione dei valori di riferimento è una condizione essenziale per un utilizzo clinico affidabile. La sNfL deve quindi essere considerata come un elemento complementare e non come sostituto della valutazione neurologica e radiologica.

1.3.2 Biomarcatori e personalizzazione della terapia

L'interesse verso la medicina di precisione non si limita alla NfL. La letteratura considera differenti biomarcatori potenzialmente utili per diagnosi, prognosi e monitoraggio, tra cui proteine associate al danno gliale e neuronale. L'obiettivo comune è ottenere una caratterizzazione biologica più sensibile rispetto ai soli endpoint clinici. Nella pratica, tuttavia, nessun singolo biomarcatore è attualmente sufficiente a descrivere da solo la complessità della SM; la prospettiva più realistica è quindi quella di un modello multimodale.

La personalizzazione può essere immaginata come un processo circolare. Il paziente viene inizialmente caratterizzato sulla base di storia clinica, fenotipo, attività alla risonanza e fattori prognostici; sulla base di queste informazioni viene scelta la DMT; durante il trattamento vengono raccolti nuovi dati clinici, radiologici e, quando disponibili, biologici; infine, le informazioni ottenute vengono utilizzate per confermare la risposta o per considerare un cambiamento terapeutico. Questo processo è coerente con il passaggio verso una gestione dinamica della SM sostenuto dal consensus italiano.

Per il farmacista, la medicina di precisione introduce una nuova dimensione professionale. Il farmacista non è chiamato a interpretare autonomamente biomarcatori o a modificare la terapia prescritta, ma può contribuire alla corretta gestione del percorso: verificare la disponibilità e la tracciabilità dei medicinali, sostenere l'aderenza, raccogliere informazioni sulle reazioni avverse, favorire la riconciliazione farmacologica e facilitare la comunicazione tra i diversi professionisti. L'evoluzione delle DMT rende quindi sempre più importante un approccio multidisciplinare.

1.3.3 Verso un modello terapeutico integrato

L'evoluzione del panorama terapeutico della SM evidenzia una trasformazione che va oltre l'introduzione di nuovi medicinali. L'aumento del numero di DMT, la diffusione delle terapie ad alta efficacia, lo sviluppo delle formulazioni orali e degli anticorpi monoclonali, la disponibilità di biosimilari e l'interesse verso biomarcatori di risposta hanno ampliato contemporaneamente le possibilità terapeutiche e la complessità della gestione. La scelta del trattamento richiede infatti una valutazione individuale e un monitoraggio continuativo .

Questa complessità rafforza il valore di un percorso assistenziale integrato nel quale la terapia farmacologica sia accompagnata da educazione, monitoraggio e continuità di cura. L'efficacia di un DMT può essere compromessa da interruzioni, uso scorretto, scarsa aderenza o mancata identificazione di reazioni avverse. Analogamente, la disponibilità di una terapia ad alta efficacia non produce automaticamente un beneficio ottimale se il paziente non comprende il trattamento o non dispone di un percorso organizzativo adeguato.

In questo scenario il farmacista può assumere una funzione strategica, soprattutto nei punti di transizione tra ospedale e territorio. La sua competenza sul farmaco consente di collegare la prescrizione specialistica alla gestione concreta della terapia: dispensazione, informazioni sulla modalità di assunzione o somministrazione, verifica delle possibili interazioni, promozione dell'aderenza e orientamento del paziente nella gestione degli eventi avversi. Il suo ruolo non sostituisce quello del neurologo o degli altri professionisti coinvolti, ma si integra con essi.

Questo capitolo permette dunque di comprendere il presupposto farmacologico dei capitoli successivi: più il trattamento diventa efficace e sofisticato, più diventa necessario un sistema di gestione capace di accompagnare il paziente nel tempo. La rivoluzione delle DMT non deve essere letta soltanto come una rivoluzione delle molecole, ma come un cambiamento del modello di cura. Sicurezza, monitoraggio, aderenza e personalizzazione diventano componenti inseparabili della qualità dell'assistenza.

Capitolo 2

La gestione del rischio e della Farmacovigilanza attiva

L'ampliamento dell'armamentario terapeutico della sclerosi multipla (SM) ha modificato profondamente la gestione della malattia, consentendo di intervenire con maggiore efficacia sull'attività infiammatoria e sulla progressione della disabilità. L'aumento dell'efficacia terapeutica, tuttavia, è stato accompagnato dalla comparsa di profili di sicurezza più complessi. Le *disease-modifying therapies* (DMT) ad alta efficacia possono infatti determinare un'immunomodulazione o un'immunosoppressione più marcata e richiedono pertanto una sorveglianza clinica e laboratoristica strutturata.

La farmacovigilanza assume un ruolo particolarmente rilevante perché molte informazioni sulla sicurezza dei medicinali emergono o si consolidano dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, quando il farmaco viene utilizzato in popolazioni più ampie e diversificate rispetto a quelle incluse negli studi registrativi. La segnalazione delle reazioni avverse, l'identificazione dei segnali di sicurezza, il monitoraggio dei parametri clinici e l'adozione di misure di minimizzazione del rischio consentono di aggiornare progressivamente la conoscenza del rapporto beneficio/rischio.

In questo contesto, il farmacista rappresenta una figura professionale in grado di collegare la dimensione farmacologica, organizzativa e assistenziale della terapia. Il suo contributo può riguardare la riconciliazione terapeutica, la verifica delle interazioni, il monitoraggio dell'aderenza, la corretta gestione dei medicinali biologici e biosimilari e la collaborazione alla segnalazione delle sospette reazioni avverse.

2.1 Il profilo di sicurezza dei nuovi DMT

La disponibilità di DMT con meccanismi d'azione differenti ha reso possibile una maggiore personalizzazione della terapia, ma ha contemporaneamente introdotto rischi specifici che devono essere valutati prima dell'inizio del trattamento e durante il follow-up. La scelta terapeutica non può quindi basarsi esclusivamente sull'efficacia attesa, ma deve considerare la storia clinica del paziente, le comorbidità, le terapie concomitanti, lo stato immunitario, il rischio infettivo e la possibilità di effettuare un monitoraggio adeguato.

I profili di sicurezza variano sensibilmente tra le diverse classi. Le terapie iniettive tradizionali sono prevalentemente associate a reazioni nel sito di iniezione e sintomi simil-influenzali, mentre alcune terapie orali possono determinare alterazioni ematologiche,

gastrointestinali o epatiche. Le DMT ad alta efficacia possono invece essere associate a un maggiore rischio di infezioni, alterazioni della risposta immunitaria e, per specifici medicinali, eventi avversi rari ma potenzialmente gravi.

Il monitoraggio deve essere proporzionato al meccanismo d'azione e al profilo di rischio del singolo medicinale. Prima dell'avvio della terapia possono essere necessari anamnesi infettivologica, screening per infezioni latenti, valutazione ematologica e biochimica, controllo dello stato vaccinale e, quando indicato, esami strumentali. Durante il trattamento, la periodicità dei controlli viene definita in relazione al farmaco e alle caratteristiche individuali del paziente.

2.1.1 Infezioni opportunistiche e alterazioni della risposta immunitaria

Uno dei principali aspetti di sicurezza delle DMT ad alta efficacia è rappresentato dalla possibilità di modificare la risposta immunitaria al punto da aumentare la suscettibilità a infezioni. Il rischio non è uniforme tra le terapie: dipende dalla profondità e dalla durata dell'effetto immunomodulante, dal tipo di cellule coinvolte, dall'età e dalle comorbidità del paziente, nonché dall'esposizione pregressa ad altri immunosoppressori.

Le terapie che determinano deplezione linfocitaria o delle cellule B richiedono una particolare attenzione alla storia infettiva e allo stato immunologico. Nei pazienti sottoposti a trattamento anti-CD20, per esempio, la riduzione dei linfociti B può essere accompagnata da una riduzione delle immunoglobuline nel corso del trattamento, rendendo importante la valutazione clinica delle infezioni ricorrenti e, quando appropriato, il monitoraggio delle immunoglobuline. Anche la risposta alle vaccinazioni può risultare modificata.

La prevenzione rappresenta quindi un elemento centrale della gestione del rischio. Essa comprende l'identificazione dei fattori predisponenti, lo screening delle infezioni rilevanti, l'aggiornamento delle vaccinazioni quando indicato e l'educazione del paziente al riconoscimento precoce dei sintomi. Il farmacista può contribuire verificando la terapia concomitante e supportando l'aderenza alle procedure di monitoraggio.

2.1.2 Tossicità d'organo e monitoraggio laboratoristico

Oltre alle complicanze infettive, le DMT possono determinare tossicità a carico di specifici organi o apparati. La valutazione della sicurezza deve pertanto includere parametri ematologici, epatici, renali e, in relazione al meccanismo d'azione, cardiovascolari o oculari. La frequenza dei controlli deve essere definita sulla base delle caratteristiche del singolo medicinale e delle indicazioni regolatorie.

Le alterazioni dell'emocromo, in particolare la linfopenia, assumono rilevanza per alcune terapie orali e immunosoppressive. La riduzione persistente delle popolazioni linfocitarie può aumentare il rischio di infezioni e richiedere una rivalutazione della prosecuzione del trattamento. Analogamente, l'incremento delle transaminasi o di altri segnali di sofferenza epatica richiede un inquadramento clinico e una valutazione delle possibili cause, comprese comorbidità e farmaci concomitanti.

La sicurezza cardiovascolare riveste particolare importanza per alcune terapie che modificano il traffico linfocitario attraverso i recettori della sfingosina-1-fosfato. In questi casi possono essere richieste valutazioni specifiche prima dell'inizio della terapia e un monitoraggio secondo quanto previsto dalla documentazione regolatoria.

Classe/terapia	Principali rischi	Esempi di monitoraggio
Anti-CD20	Infezioni, ipogammaglobulinemia, risposta vaccinale modificata	Emocromo, immunoglobuline e screening infettivo secondo indicazione
Natalizumab	PML associata a JCV	Anticorpi anti-JCV, RM e valutazione periodica del rischio
Modulatori S1P	Infezioni, alterazioni ematologiche e cardiovascolari	Emocromo e controlli specifici previsti dal singolo medicinale
Fumarati	Linfopenia, disturbi gastrointestinali, alterazioni epatiche	Emocromo e funzionalità epatica
Teriflunomide	Epatotossicità e alterazioni ematologiche	Transaminasi ed emocromo
Cladribina	Linfopenia e infezioni	Conta linfocitaria e monitoraggio infettivo

Tabella 2, Principali aree di sicurezza e monitoraggio dei DMT. Sintesi a fini didattici; i controlli devono essere adattati al singolo medicinale.

	Substance	Indication	Mechanism of action	Risks for the immune system	Further risks	Blood count control	Further controls
Oral	Teriflunomide	Mild/moderate RRMS	DHODH inhibition, thereby inhibits the proliferation of activated lymphocytes	Lymphopenia, neutropenia, risk of infection, response to vaccination is slightly reduced, very rarely pancytopenia/agranulocytosis	Elevated liver enzymes, hair thinning, peripheral neuropathy, acute kidney failure	Periodic diff BC	Periodic liver enzymes (every 2 weeks within the first 6 months) and BP, in case of reproducible liver enzyme elevation [$2 \times$ ULN]: weekly controls. Consider treatment discontinuation in case of enzyme elevation $>3 \times$ ULN.
	Fingolimod	Active/highly active RRMS	Functional S1P antagonist, keeps lymphocytes in the lymphatic organs	[Desired] lymphopenia, herpes virus infection, VZV reactivation, haemophagocytic syndrome, until now 21 PML cases without connection to natalizumab, response to vaccination is slightly reduced	Disturbed cardiac stimuli transfer at first dose, elevated liver enzymes, macula oedema, occasional skin tumours, hypertonia, reduces diffusion capacity, hypercholesterolemia	Diff BC after 3 months, thereafter periodic as necessary, discontinue therapy at absolute lymphocyte count $<200/\mu\text{L}$, weekly testing in case of persistent liver enzymes >5 ULN: permanent discontinuation necessary	Cardiac monitoring at first dose recommended, monitoring for bradycardia for at least 6 hours after first dose, control of liver enzymes after 4 weeks, thereafter every 3 months in the first treatment year, in patients with a history of macula oedema, ophthalmologic examination necessary Monitoring of BP; VZV testing before treatment initiation.
	Dimethyl fumarate	Mild/moderate RRMS	Modulates cytokine expression, inhibits immune cell proliferation, activates Nrf2, possible lymphocyte apoptosis	Leukopenia, lymphopenia, vary rarely: PML (so far 3 cases after approval)	Liver and kidney function failure	Diff.-BB every 8–12 weeks during treatment duration, Consider revision of treatment in case if 6 months persistent total lymphocyte count $<500/\mu\text{L}$.	In case of persisting leukopenia: monitor blood count every 4 weeks with regard to potential signs of opportunistic infections, monitor for signs of PML. Liver and kidney function tests during the first year after 3 and 6 months, thereafter every 6–12 months.

	Substance	Indication	Mechanism of action	Risks for the immune system	Further risks	Blood count control	Further controls
	Azathioprine	Standby substance for RRMS	Purine analogue, inhibits DNA/RNA synthesis of particularly rapidly dividing cells, immune-suppressant	[Desired] leukopenia/lymphopenia, anaemia, slightly increased risk of infections	Increased risk of malignoma [$2 \times$ after 5 years; 4–374 after 10 years], elevated liver enzymes, rarely: pancreatitis	Diff BC every 2 weeks, in the course of therapy every 4–8 weeks, target value: lymphopenia of $600\text{--}1000/\mu\text{L}$	Control of liver enzymes every 2 weeks initially, change to controls every 4–8 weeks in the course of therapy, in case of treatment termination consider gradual discontinuation
	Cladribine	Active/highly active RRMS	Chlorinated purine analogue of the naturally occurring nucleoside deoxyadenosine inhibition of DNA synthesis, impaired repair of DNA strand breaks, selective accumulation in lymphocytes	[Desired] leukopenia, lymphopenia, rarely neutropenia, risk of infections	Potentially gametotoxic, teratogenic, herpes virus reactivation, possible risk of malignoma, possible risk of opportunistic infections [PML]	Periodic Diff.-BB every 2–3 months during treatment duration and before treatment initiation/continuation. Consider intensive treatment surveillance in case of persistent total lymphocyte count $<500/\mu\text{L}$. For initiation of the second treatment year total lymphocyte count must be $>800/\mu\text{L}$. Consider acyclovir prophylaxis in case of total lymphocyte count $<200/\mu\text{L}$.	CRP, liver and kidney function tests every 2–3 months during treatment duration and before treatment initiation/continuation. Pregnancy testing before every treatment cycle is obligatory.

	Substance	Indication	Mechanism of action	Risks for the immune system	Further risks	Blood count control	Further controls
Injection	Glatiramer acetate	CIS, mild/moderate RRMS	Th1/Th2 shift, T cell differentiation alteration inducing proliferation of anti-inflammatory lymphocytes	leukocytosis, leukopenia, thrombopenia	Immediate post-injection response or flush, elevated liver enzymes	Diff. blood and platelet count before and every 3 month within the first treatment year, thereafter every 6–12 months	Periodic liver and kidney enzymes every 3 months within the first treatment year, thereafter every 6–12 months
	Beta Interferon	CIS, mild/moderate RRMS	Th1/Th2 shift, APC modulation, production of BDNF	Lymph node swelling, leukocytosis, leukopenia, thrombopenia	Immediate post-injection response or flush, elevated liver enzymes	Diff blood and platelet count before and during treatment,	Periodic liver and kidney enzymes, regular thyroid function tests in patients with thyroid dysfunction Monitor for nephropathy, liver disease and myelosuppression, nephrotic syndrome, thrombotic microangiopathy, HUS
Infusion	Natalizumab	Active / highly active RRMS	Monoclonal antibody against $\alpha 4b-1$ integrin, inhibits the binding of immune cells to endothelial cells via VLA4/VCAM	Reduced CD4/CD8 ratio in the CSF, mild leukocytosis, left shift, PML, slightly elevated risk of infection, response to vaccination is slightly reduced, rarely infusion reactions	Elevation of liver enzymes	Diff blood and platelet count before and during treatment, check JCV antibody status in neg. patients every 6 months, if needed evaluate JCV antibody index and CD62L in the course of therapy	Control of liver enzymes, discontinue therapy in case of severe liver damage. JCV ab status after 24 months, monitor for signs and symptoms of Herpes simplex, VZV, virus-related retinal necrosis opportunistic infections
	Substance	Indication	Mechanism of action	Risks for the immune system	Further risks	Blood count control	Further controls
	Alemtuzumab	Active/ highly active RRMS	Monoclonal antibody against CD52, therefore quick elimination of CD52+immune cells from the circulation, 'organized' repopulation and by this immune regulation	(Desired) leukopenia/ lymphopenia, infusion reaction, secondary antibody-mediated autoimmunity (thyroid, ITP, kidneys), vulnerability to infections, reduced response to vaccination, one case of 'carry over' PML so far	Elevation of liver enzymes	Monthly diff BC for min 5 years	Control of kidney parameters (creatinine, GFR, U-status and sediment), monthly CRP for at least 5 years, TSH every 3 months, yearly HPV screening in women, monitor for ITP, Goodpasture syndrome and opportunistic infections
	Mitoxantrone	Active/ highly active RRMS (standby substance), SPMS	Topoisomerase-II inhibitor, inhibits DNA synthesis, affects primarily quickly dividing cells, immuno-suppressant	(Desired) leukopenia/ lymphopenia, neutropenia, risk of infections	Nausea, hair loss, cardiotoxicity (dose-dependent), risk of leukaemia (not dose-dependent), infertility, icterus	Diff BC prior to every dose as well as subsequently for 4 weeks. Suspend therapy at neutropenia <1500/ml, dose adjustment in case of leukopenia <2000/ml or thrombopenia <50,000/ml at nadir	Liver and kidney enzymes prior to every infusion, CRP, U-status, ECG, TTE (up to 5 years after end of therapy), pregnancy test
	Ocrelizumab	Active/ highly active RRMS, PPMS	Monoclonal antibody against CD20, therefore rapid depletion of CD20 expressing B-cell populations (excluding plasma cells)	Profoundly reduced B-cell numbers (desired), reduced T-cell numbers, hypogammaglobulinaemia, neutropenia, risk of infections, infusion-related reactions	Potentially increased risk for malignomas (long-term data needed)	Diff BC and CD19+ B-cell counts every 3 months, total IgG and CD4+ T-cell counts every 6 months	Eventually monitoring of B-cell repopulation kinetics for potential adjustment of treatment intervals; neoplasia screening (according to general recommendations), monitoring for infections

Tabella 3 – Esempio di schema di monitoraggio e principali rischi associati ai DMT nella sclerosi multipla. Fonte: Wiendl H, Gold R, Berger T, et al. (MSTCG), 2021. Riprodotta da fonte open access CC BY-NC.

2.1.3 Leucoencefalopatia multifocale progressiva

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) rappresenta una delle complicanze infettive più rilevanti nel contesto della terapia della SM. È una rara infezione opportunistica del sistema nervoso centrale associata alla riattivazione del poliomavirus umano 2, comunemente indicato come virus JC (JCV), in condizioni di alterata sorveglianza immunitaria. Il rischio è particolarmente noto in associazione con natalizumab, ma casi sono stati descritti anche con altri DMT.

La valutazione del rischio di PML deve essere dinamica. Per natalizumab, i principali elementi utilizzati nella stratificazione comprendono la presenza di anticorpi anti-JCV, la durata dell'esposizione e la precedente terapia immunosoppressiva. La letteratura fornita per il capitolo evidenzia inoltre che il rischio non è statico e che la sorveglianza deve accompagnare l'intero periodo di trattamento.

Dal punto di vista clinico, la gestione del rischio richiede l'integrazione tra anamnesi, valutazione dei sintomi neurologici, monitoraggio radiologico e, quando appropriato, valutazione del JCV. L'obiettivo non è soltanto identificare i pazienti a maggiore rischio, ma favorire una diagnosi precoce nel caso compaiano elementi suggestivi. La comparsa di nuovi deficit neurologici, alterazioni cognitive o comportamentali non spiegate dall'andamento abituale della SM deve essere valutata tempestivamente.

La PML costituisce quindi un esempio paradigmatico di come l'efficacia di un DMT debba essere accompagnata da un sistema strutturato di gestione del rischio. La decisione di proseguire, modificare o interrompere una terapia deve essere presa dal team clinico sulla base della valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio e delle indicazioni regolatorie.

2.2 La farmacovigilanza guidata dal farmacista

La farmacovigilanza comprende l'insieme delle attività finalizzate alla rilevazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di altri problemi correlati all'uso dei medicinali. Nel caso della SM, assume un valore particolare per la presenza di terapie biologiche e *small molecules* caratterizzate da meccanismi d'azione complessi e da profili di sicurezza che possono essere ulteriormente caratterizzati durante l'impiego nella pratica clinica.

La segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse costituisce una componente fondamentale del sistema. La singola segnalazione non dimostra necessariamente un rapporto causale tra farmaco ed evento, ma l'aggregazione e l'analisi sistematica di numerose segnalazioni possono consentire di identificare segnali che meritano ulteriori approfondimenti. Lo studio italiano sulla farmacovigilanza dei farmaci per la SM, basato sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza gestita da AIFA e su dati regionali siciliani, mostra concretamente l'utilità dell'analisi delle ADR nella valutazione post-marketing.

In questo contesto, il farmacista possiede una posizione strategica. La conoscenza del medicinale, della dose, della via di somministrazione, della gestione della terapia e delle possibili interazioni permette di contribuire all'identificazione precoce di eventi sospetti. Nel contesto ospedaliero, il farmacista può partecipare alla riconciliazione della terapia, alla verifica dell'appropriatezza prescrittiva, al monitoraggio dei medicinali soggetti a procedure specifiche e alla raccolta delle informazioni necessarie alla segnalazione.

Nel territorio, il farmacista può intercettare problemi di tollerabilità, errori di assunzione, interazioni e difficoltà nell'aderenza. La farmacovigilanza attiva richiede quindi un passaggio culturale: il monitoraggio non deve iniziare quando compare un evento avverso, ma deve essere progettato già al momento della presa in carico.

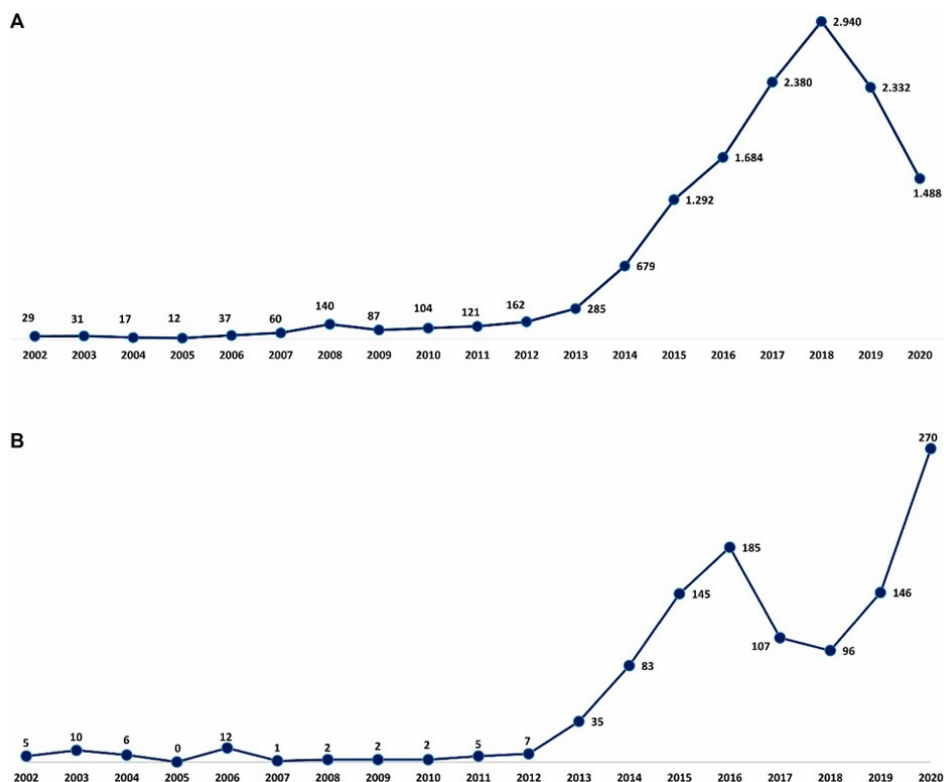


Figura 6 – Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci per la SM nei dati italiani e siciliani. Fonte: Barbieri MA, Sorbara EE, Battaglia A, et al. Front Pharmacol. 2022;13:808370

Lo studio condotto da Barbieri et al. 2022 rappresenta un contributo significativo alla comprensione del profilo di sicurezza dei farmaci impiegati nel trattamento della sclerosi multipla nella pratica clinica. Attraverso l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (*Adverse Drug Reactions*, ADR) raccolte nell'ambito del sistema italiano di farmacovigilanza e dei dati regionali siciliani, gli autori hanno esaminato le informazioni disponibili sulla sicurezza delle terapie modificanti il decorso della malattia. Come illustrato nella Figura 6, l'analisi delle segnalazioni consente di rappresentare l'andamento degli eventi avversi sospetti associati ai medicinali utilizzati nella sclerosi multipla, evidenziando il contributo dei sistemi di sorveglianza alla raccolta di informazioni sulla sicurezza farmacologica nella pratica clinica. È importante sottolineare che il numero delle segnalazioni non corrisponde necessariamente all'incidenza effettiva delle reazioni avverse, poiché può essere influenzato da diversi fattori, tra cui la diffusione del medicinale, la durata della sua commercializzazione e la propensione degli operatori sanitari e dei pazienti alla segnalazione. Inoltre, una segnalazione spontanea non dimostra, da sola, l'esistenza di un rapporto causale tra il farmaco e l'evento osservato. La Figura 6 permette quindi di evidenziare l'importanza della farmacovigilanza *post-marketing* come strumento di identificazione di possibili segnali di sicurezza. In tale contesto, il farmacista riveste un ruolo fondamentale nella raccolta delle informazioni, nell'individuazione delle sospette reazioni avverse e nella collaborazione alla loro segnalazione attraverso i sistemi ufficiali di farmacovigilanza. Queste attività contribuiscono a migliorare la conoscenza del profilo beneficio/rischio delle DMTs e a promuovere una gestione terapeutica più sicura e personalizzata del paziente affetto da sclerosi multipla.

2.2.1 Biologici e biosimilari

La farmacovigilanza dei medicinali biologici e biosimilari presenta peculiarità legate alla complessità dei prodotti e al loro processo produttivo. Nel caso dei biosimilari, la comparabilità viene dimostrata attraverso un articolato percorso analitico, non clinico e clinico. Una volta autorizzato, il biosimilare deve comunque essere sottoposto a sorveglianza nella pratica clinica.

Per il farmacista, la tracciabilità assume quindi un valore concreto. La corretta registrazione del medicinale dispensato o somministrato, del lotto quando previsto dalle procedure e dell'eventuale switch consente di attribuire più correttamente una sospetta reazione avversa

al prodotto coinvolto. Tale accuratezza è particolarmente importante quando più prodotti dello stesso principio attivo sono utilizzati nella medesima popolazione.

Fase	Possibile attività del farmacista	Obiettivo
Prima del trattamento	Riconciliazione, verifica interazioni e requisiti di sicurezza	Ridurre i rischi prevedibili
Durante il trattamento	Verifica aderenza e parametri previsti	Identificare precocemente anomalie
Sospetta ADR	Raccolta dei dati e collaborazione alla segnalazione	Migliorare completezza e qualità del dato
Follow-up	Intercettazione di problemi di tollerabilità o continuità	Prevenire recidive e interruzioni inappropriate
Biologici/biosimilari	Tracciabilità del prodotto e supporto alla gestione dello switch	Attribuire correttamente gli eventi

Tabella 4 Possibili attività del farmacista nel percorso di farmacovigilanza del paziente con SM.

2.3 Piani di Gestione del Rischio (RMP) e registri di monitoraggio AIFA

Il *Risk Management Plan* rappresenta uno degli strumenti fondamentali attraverso cui autorità regolatorie e titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio organizzano la gestione della sicurezza lungo il ciclo di vita del medicinale. In Italia, AIFA indica che il sistema di gestione del rischio è stato introdotto nella legislazione europea nel 2004 e rafforzato dalla revisione della normativa di farmacovigilanza del 2012, che ha reso l'RMP parte integrante del dossier delle nuove autorizzazioni e, quando necessario, del percorso successivo del medicinale.

Secondo AIFA, gli obiettivi dell'RMP comprendono l'identificazione e l'aggiornamento del profilo di sicurezza, la pianificazione delle attività di farmacovigilanza, la descrizione delle misure necessarie a prevenire o minimizzare i rischi e la previsione degli eventuali obblighi post-autorizzativi, inclusi studi di sicurezza o efficacia. L'RMP deve quindi essere inteso come uno strumento dinamico, capace di incorporare nuove informazioni che emergono durante l'utilizzo del medicinale.

Il documento EMA sulla struttura dell'RMP organizza il piano in moduli dedicati alla specificazione della sicurezza, al piano di farmacovigilanza e alle misure di minimizzazione del rischio. Tra le attività di farmacovigilanza possono rientrare la sorveglianza di routine, la ricerca dei segnali e studi aggiuntivi, compresi studi epidemiologici e studi post-

autorizzativi sulla sicurezza. L'EMA sottolinea inoltre la necessità di valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio.

Le misure di minimizzazione possono essere routinarie o aggiuntive. Le prime comprendono gli strumenti ordinari di informazione e prescrizione del medicinale, mentre le seconde vengono introdotte quando il rischio richiede interventi ulteriori. AIFA indica, tra gli esempi, materiali educazionali destinati agli operatori sanitari e ai pazienti, schede per il paziente, guide informative e diari, oltre a strumenti di controllo dell'accesso o della distribuzione.

2.3.1 Il contributo di AIFA alla gestione del rischio

Nel contesto italiano, AIFA svolge attività di valutazione e approvazione dei piani di gestione del rischio e delle relative misure di minimizzazione. L'Agenzia specifica che un RMP aggiornato deve essere presentato quando richiesto o quando il sistema di gestione del rischio cambia, in particolare quando nuove informazioni possono determinare modifiche rilevanti del rapporto beneficio/rischio. Le misure aggiuntive sono valutate e approvate dall'Ufficio Misure di Gestione del Rischio quando previste come condizione per l'immissione in commercio.

L'inserimento della dimensione regolatoria nel percorso assistenziale è importante anche per la pratica professionale del farmacista. I materiali educazionali e le condizioni di dispensazione possono tradursi in attività concrete di verifica, informazione e documentazione. Il farmacista ospedaliero può contribuire a garantire che le procedure previste per i medicinali sottoposti a specifiche misure di minimizzazione siano applicate correttamente.

2.3.2 Registri di monitoraggio AIFA

I registri di monitoraggio AIFA rappresentano uno strumento operativo distinto ma complementare rispetto all'RMP. L'elenco ufficiale AIFA comprende registri di monitoraggio propriamente detti, piani terapeutici, registri multi-farmaco semplificati e registri relativi a specifiche indicazioni terapeutiche. Tali strumenti consentono di raccogliere informazioni sull'impiego dei medicinali nella pratica clinica e, in determinate condizioni, di collegare l'accesso alla terapia a criteri clinici e prescrittivi definiti.

Per le terapie ad alto impatto clinico ed economico, il monitoraggio può assumere un significato rilevante perché consente di documentare appropriatezza d'uso, caratteristiche dei pazienti trattati e percorso terapeutico. La disponibilità di dati strutturati può contribuire

alla governance dell'assistenza e alla valutazione dell'utilizzo dei medicinali nel mondo reale.

Il farmacista ospedaliero può avere un ruolo importante nella corretta gestione delle informazioni richieste dai percorsi di monitoraggio, nella verifica della documentazione, nella gestione della dispensazione e nel controllo della continuità del trattamento. L'attività deve essere integrata con quella del medico prescrittore e con le procedure della struttura sanitaria.

2.3.3 RMP, farmacovigilanza e sostenibilità

La gestione del rischio presenta infine una dimensione di sostenibilità. Prevenire un evento avverso grave, riconoscere tempestivamente una complicanza o evitare un uso non appropriato del medicinale significa ridurre il carico clinico e organizzativo associato alla terapia. La sostenibilità non deve tuttavia essere interpretata esclusivamente in termini economici: comprende anche la capacità del sistema sanitario di garantire un uso appropriato, sicuro e continuativo delle innovazioni terapeutiche.

RMP, farmacovigilanza e registri di monitoraggio costituiscono quindi elementi di uno stesso sistema. L'RMP definisce i rischi e pianifica le attività necessarie a caratterizzarli e minimizzarli; la farmacovigilanza raccoglie e interpreta le informazioni che emergono durante l'uso; i sistemi di monitoraggio permettono di documentare e governare l'impiego dei medicinali in specifici contesti assistenziali. Il farmacista si colloca trasversalmente tra questi livelli, contribuendo alla corretta gestione del medicinale e alla qualità delle informazioni disponibili.

L'evoluzione delle terapie modificanti la malattia nella sclerosi multipla ha reso la sicurezza un elemento inseparabile dall'efficacia. L'impiego di DMT ad alta efficacia richiede un monitoraggio proporzionato ai rischi, con particolare attenzione alle infezioni, alle alterazioni ematologiche e d'organo e alle complicanze rare ma severe quali la PML.

La farmacovigilanza consente di trasformare le informazioni provenienti dalla pratica clinica in conoscenza utile alla sicurezza dei pazienti. In tale processo il farmacista può assumere una funzione strategica attraverso la riconciliazione terapeutica, l'identificazione delle interazioni, il supporto al monitoraggio, la tracciabilità dei biologici e biosimilari e la collaborazione alla segnalazione delle sospette reazioni avverse.

Infine, RMP e registri di monitoraggio AIFA rappresentano strumenti organizzativi che collegano la dimensione regolatoria alla pratica assistenziale. L'integrazione tra questi

strumenti e la farmacovigilanza attiva consente di costruire un modello di gestione del rischio coerente con la complessità dell'attuale trattamento della SM.

Capitolo 3

Il farmacista nei Percorsi Assistenziali (PDTA) e il *Counseling* Terapeutico

L'evoluzione del trattamento della sclerosi multipla (SM) ha trasformato il percorso assistenziale da un modello prevalentemente centrato sulla gestione neurologica specialistica a un sistema nel quale il paziente viene seguito in modo continuativo e multidisciplinare. L'aumento del numero di *disease-modifying therapies* (DMTs), la disponibilità di formulazioni orali, iniettabili e infusive, la necessità di controlli clinici e laboratoristici e la crescente frequenza di comorbidità rendono la gestione farmacologica progressivamente più articolata. In questo scenario il farmacista può assumere una funzione di raccordo tra prescrizione, dispensazione, monitoraggio e utilizzo quotidiano del medicinale.

Il ruolo professionale non si limita quindi alla corretta erogazione della terapia. La competenza farmacologica può essere applicata alla riconciliazione della terapia, alla valutazione delle interazioni, alla prevenzione degli errori, al supporto dell'aderenza, al counseling e alla comunicazione con gli altri professionisti. Le revisioni recenti dedicate al farmacista clinico nella SM descrivono infatti un insieme di attività che comprende *medication management*, accesso ai DMT, educazione del paziente, monitoraggio della sicurezza e collaborazione con il team neurologico.

Il presente capitolo analizza il contributo del farmacista lungo due dimensioni strettamente connesse: la continuità assistenziale tra ospedale e territorio e il counseling terapeutico rivolto alla persona con SM. Particolare attenzione viene dedicata all'autosomministrazione, alla politerapia e alle interazioni farmacologiche, nonché alla promozione di stili di vita appropriati e all'uso consapevole di integratori e prodotti nutraceutici.

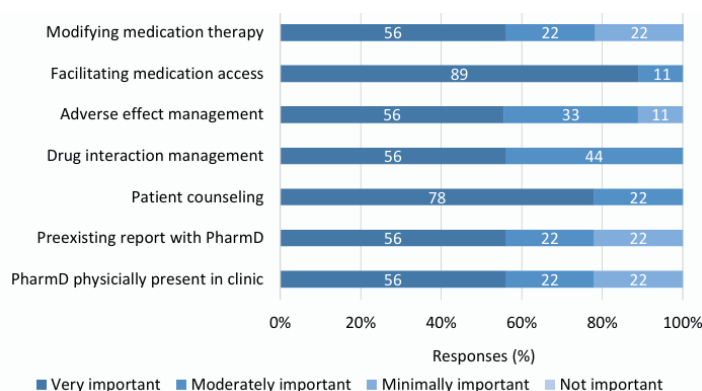


Figura 7 – Percezione dei professionisti sull'impatto del coinvolgimento del farmacista clinico nell'assistenza alla persona con sclerosi multipla. Fonte: May A, Morgan O, Quairoli K. Incorporation and Impact of a Clinical Pharmacist in a Hospital-Based Neurology Clinic Treating Patients with Multiple Sclerosis. Int J MS Care. 2021;23(1):16–20.

La Figura 7 evidenzia il contributo del farmacista clinico nella gestione multidisciplinare del paziente affetto da sclerosi multipla. L'integrazione di questa figura professionale all'interno del team neurologico può favorire l'ottimizzazione della farmacoterapia, il monitoraggio della sicurezza dei trattamenti, la prevenzione delle interazioni farmacologiche e il supporto all'aderenza terapeutica. Il coinvolgimento del farmacista contribuisce inoltre a migliorare l'educazione del paziente e a individuare tempestivamente eventuali problematiche correlate all'utilizzo dei farmaci. Nel complesso, la figura sottolinea come la collaborazione tra farmacista e neurologo possa rendere il percorso assistenziale più coordinato e orientato alle esigenze individuali del paziente (May et al., 2021).

3.1 La transizione delle cure: dall'Ospedale al Territorio.

La transizione delle cure rappresenta il passaggio tra differenti setting assistenziali e comprende, nel caso della SM, la continuità tra centro neurologico, farmacia ospedaliera, medicina generale, farmacia di comunità e domicilio. Il momento della dimissione o del trasferimento della gestione terapeutica è particolarmente delicato perché la terapia può subire modifiche e il paziente può trovarsi a dover integrare indicazioni provenienti da più professionisti.

La discontinuità terapeutica non coincide necessariamente con una scelta volontaria di non assumere il trattamento. Può derivare da difficoltà organizzative, mancata trasmissione delle informazioni, problemi di accesso al medicinale, cambiamenti non correttamente compresi, duplicazioni o discrepanze tra la terapia prescritta e quella effettivamente assunta. Per questo la riconciliazione farmacologica costituisce un passaggio essenziale: la lista dei medicinali deve essere ricostruita considerando non soltanto le prescrizioni, ma anche medicinali da banco, integratori e terapie assunte occasionalmente.

Nella pratica clinica della SM, il farmacista può contribuire alla continuità del percorso verificando che il trattamento indicato dal neurologo sia correttamente riportato, che eventuali modifiche siano state comprese e che il paziente disponga delle informazioni necessarie per proseguire la terapia. La letteratura sull'integrazione del farmacista nelle cliniche neurologiche evidenzia attività relative all'accesso ai medicinali, allo screening pre-trattamento, al counseling e alla gestione delle interazioni. In uno studio condotto in una clinica neurologica, 64 pazienti con SM hanno ricevuto complessivamente 378 interventi del farmacista; le attività più frequenti riguardavano l'accesso ai medicinali, lo screening prima del trattamento, il counseling e la fornitura di informazioni sui farmaci.

La farmacia di comunità può rappresentare, in questo contesto, un punto di contatto facilmente accessibile tra le visite specialistiche. Il farmacista territoriale può raccogliere informazioni sulle difficoltà di assunzione, sull'aderenza e sugli eventuali effetti indesiderati, intercettando problemi che potrebbero altrimenti rimanere non segnalati fino alla visita successiva. Tale attività deve essere inserita in una rete assistenziale nella quale il farmacista non sostituisce il neurologo o il medico di medicina generale, ma contribuisce alla circolazione delle informazioni e all'orientamento del paziente. Le principali funzioni sono riepilogate nella Tabella 5.

Fase del percorso	Intervento del farmacista	Obiettivo
Transizione/dimissione	Riconciliazione della terapia	Ridurre discrepanze ed errori
Avvio DMT	Verifica prescrizione, accesso e modalità d'uso	Favorire l'inizio tempestivo e corretto
Follow-up	<i>Medication review</i> e controllo dell'aderenza	Individuare criticità precoci
Problemi di tollerabilità	Raccolta delle informazioni e orientamento	Favorire valutazione e gestione dell'evento
Politerapia	Controllo interazioni e duplicazioni	Aumentare sicurezza e appropriatezza
Territorio	<i>Counseling</i> e continuità informativa	Mantenere il collegamento tra professionisti

Tabella 5 – Principali funzioni del farmacista nella transizione ospedale-territorio.

3.2 Il *counseling* farmaceutico al paziente con SM

Il *counseling* farmaceutico costituisce uno strumento attraverso il quale il farmacista può trasformare il momento della dispensazione in un intervento strutturato di educazione sanitaria. Nel paziente con SM il counseling deve essere personalizzato e adattato alla terapia prescritta, all'età, al livello di autonomia, alle eventuali difficoltà cognitive o motorie, alla presenza di comorbidità e alla capacità del paziente di gestire autonomamente il trattamento. Le attività di *counseling* possono riguardare l'utilizzo pratico della terapia, l'aderenza, la prevenzione e il riconoscimento delle reazioni avverse, la gestione delle interazioni, la conservazione dei medicinali e, quando appropriato, l'educazione a comportamenti salutari. La revisione di Bainbridge et al.

2024 sottolinea proprio la posizione del farmacista come esperto della gestione farmacologica all'interno del team interdisciplinare e comprende tra le sue attività l'educazione del paziente, il supporto all'aderenza e l'addestramento alla somministrazione delle terapie.

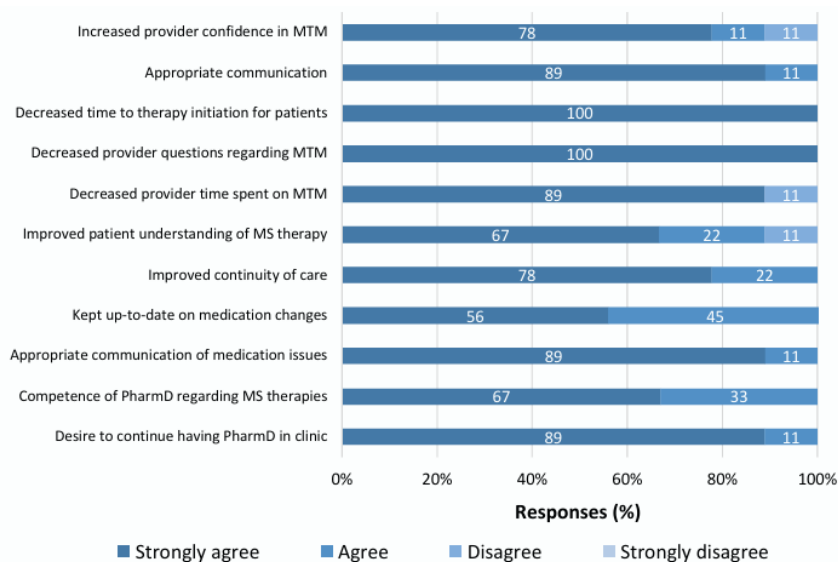


Figura 8 – Soddisfazione dei professionisti rispetto al coinvolgimento del farmacista clinico nella gestione della persona con sclerosi multipla. Fonte: May A, Morgan O, Quairolì K. Incorporation and Impact of a Clinical Pharmacist in a Hospital-Based Neurology Clinic Treating Patients with Multiple Sclerosis. Int J MS Care. 2021;23(1):16–20.

Come illustrato nella Figura 8, il coinvolgimento del farmacista clinico all'interno di un ambulatorio neurologico dedicato alla sclerosi multipla viene valutato in relazione al contributo fornito al percorso assistenziale. I risultati evidenziano l'importanza della collaborazione tra farmacista e team neurologico, in particolare per quanto riguarda la gestione della terapia farmacologica, il supporto all'aderenza e l'educazione del paziente. L'integrazione del farmacista può favorire una gestione più coordinata e sicura del trattamento, consentendo di individuare eventuali criticità farmacologiche e di rispondere in modo più mirato alle esigenze della persona. Questi aspetti sostengono il valore del *counseling* farmaceutico quale componente della presa in carico multidisciplinare del paziente con sclerosi multipla (May et al., 2021).

3.2.1 Educazione all'autosomministrazione

Una parte dei DMT può essere somministrata dal paziente attraverso dispositivi per l'iniezione sottocutanea. L'autosomministrazione richiede una formazione iniziale adeguata e la possibilità di verificare nel tempo che la tecnica venga mantenuta correttamente. Il *counseling* dovrebbe comprendere le modalità di preparazione, la scelta e la rotazione del sito di iniezione, l'igiene delle mani, l'utilizzo del dispositivo, lo smaltimento appropriato del materiale e le principali reazioni locali o sistemiche che possono verificarsi.

L'obiettivo non è soltanto trasferire informazioni tecniche, ma sviluppare autonomia e sicurezza. Una persona che comprende il motivo della terapia e le modalità con cui utilizzarla può essere maggiormente in grado di gestire il trattamento nella vita quotidiana. Gli strumenti di self-management studiati nella SM comprendono applicazioni digitali, strumenti cartacei e interventi educativi; la scoping review di Guilcher et al. 2023 ha evidenziato risultati favorevoli, in alcuni studi, su gestione dei sintomi, aderenza, capacità decisionale e qualità di vita, pur sottolineando la limitata quantità di evidenze disponibili.

Il farmacista può inoltre utilizzare il colloquio per verificare la presenza di ostacoli pratici: difficoltà motorie, problemi di vista, paura dell'iniezione, dimenticanze, difficoltà nella conservazione del medicinale o nell'organizzazione delle somministrazioni. Quando tali problemi superano le competenze del *counseling* del farmacista, devono essere condivisi con il team curante.

3.2.2 Gestione delle interazioni farmacologiche e della politerapia

La politerapia rappresenta una criticità crescente nella gestione della SM. Oltre alla DMT, il paziente può utilizzare farmaci per spasticità, dolore, disturbi urinari, disturbi dell'umore, disturbi del sonno e altri sintomi, ai quali possono aggiungersi medicinali per comorbidità cardiovascolari, metaboliche o di altra natura. A ciò si sommano frequentemente farmaci da banco e integratori.

Thelen et al. 2021 definiscono la politerapia come l'uso quotidiano di almeno cinque medicinali e riportano che, nelle persone con SM, la frequenza della politerapia varia ampiamente tra gli studi, indicativamente dal 15% al 65%. Gli autori sottolineano inoltre l'associazione con eventi avversi, errori terapeutici, maggiore utilizzo delle risorse sanitarie, *fatigue*, problemi cognitivi soggettivi e riduzione della qualità di vita.

I dati più recenti confermano l'importanza di un monitoraggio continuativo. Suntah et al 2026 in uno studio longitudinale pubblicato, la prevalenza della politerapia è aumentata dal 53,1% al 62,3% in cinque anni, mentre l'esposizione ad almeno una potenziale interazione farmaco-farmaco è aumentata dal 67,4% all'81,1%. L'incremento delle interazioni era principalmente associato all'aumento dei medicinali utilizzati per le comorbidità e degli integratori. Questi risultati rafforzano l'utilità di una *medication review* periodica che consideri l'intera esposizione farmacologica e non soltanto i medicinali prescritti dal neurologo.

La revisione farmacologica dovrebbe comprendere almeno: identificazione di tutti i medicinali utilizzati; verifica delle indicazioni; controllo delle duplicazioni; ricerca di interazioni farmaco-farmaco e farmaco-malattia; valutazione di eventuali effetti avversi sovrapponibili

ai sintomi della SM; controllo degli integratori e dei prodotti da banco; verifica delle modalità e degli orari di assunzione; valutazione dell'aderenza. Nel paziente anziano, la revisione assume ulteriore importanza per la maggiore frequenza di comorbidità e per le modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche associate all'età. Gli elementi operativi sono sintetizzati nella Tabella 6.

Area di <i>medication review</i>	Domande/controlli	Possibile esito
Terapia prescritta	Quali farmaci vengono assunti realmente?	Riconciliazione aggiornata
DMT	Modalità, frequenza, monitoraggio	Uso corretto e sicuro
Sintomi della SM	Farmaci per dolore, spasticità, vescica, sonno, umore	Riduzione di duplicazioni e sovrapposizioni
Comorbidità	Terapie cardiovascolari, metaboliche e altre	Valutazione delle interazioni
OTC/integratori	Quali prodotti vengono utilizzati autonomamente?	Interazioni/duplicazioni intercettate
Aderenza	Dimenticanze, difficoltà, costi, accesso	Intervento personalizzato

Tabella 6 – Elementi di una medication review nel paziente con SM.

3.2.3 Stili di vita e nutraceutica di supporto

Il *counseling* può estendersi agli aspetti dello stile di vita, soprattutto quando questi incidono sulla salute generale e sulle comorbidità. L'attività fisica, il controllo del peso, il sonno, la cessazione del fumo e un'alimentazione equilibrata possono essere discussi come componenti di una gestione globale della malattia. Il ruolo del farmacista è soprattutto educativo: fornire informazioni attendibili, individuare comportamenti a rischio e orientare il paziente verso il professionista più appropriato quando siano necessari interventi dietetici o clinici specialistici.

La nutrizione merita particolare attenzione perché le persone con SM possono essere esposte a numerose informazioni non sempre supportate da evidenze. La review di Allogmanny e Probst 2024 evidenzia che gli interventi dietetici personalizzati associati a educazione e *counseling* nutrizionale possono favorire comportamenti alimentari sostenibili e contribuire alla gestione delle comorbidità metaboliche, ma sottolinea anche la necessità di ulteriori studi ben progettati.

Nel *counseling* deve quindi essere mantenuta una distinzione tra alimentazione equilibrata, correzione di eventuali carenze documentate e utilizzo di integratori con finalità terapeutiche. Un prodotto nutraceutico non deve essere presentato come sostitutivo della DMT né come trattamento modificante la malattia in assenza di solide evidenze. Il farmacista può verificare la composizione del prodotto, la dose, la presenza di principi attivi duplicati e le possibili interazioni con la terapia prescritta.

L'educazione nutrizionale deve inoltre essere personalizzata. Le esigenze di una persona giovane con malattia di recente diagnosi possono differire da quelle di un paziente anziano con disabilità, obesità, diabete, ipertensione o dislipidemia. In questi casi il *counseling* del farmacista può contribuire a riconoscere la necessità di una valutazione nutrizionale professionale e a mantenere il focus sulla sicurezza della terapia complessiva.

3.2.4 *Counseling* nutrizionale, attività fisica e gestione delle informazioni sugli integratori

L'estensione del *counseling* agli stili di vita richiede un approccio basato sulle evidenze e, soprattutto, proporzionato al livello di certezza disponibile. Nella persona con sclerosi multipla l'obiettivo del farmacista non dovrebbe essere quello di proporre una "dieta per la SM" universale, ma di aiutare il paziente a distinguere tra indicazioni nutrizionali orientate alla salute generale, interventi utili alla gestione delle comorbidità e prodotti o integratori per i quali le evidenze cliniche rimangono limitate o non univoche. La revisione di Mandato et al. 2023 sottolinea infatti che non esiste una singola dieta universalmente riconosciuta come migliore per la SM e che un'alimentazione equilibrata rimane il riferimento generale, con adeguato apporto di nutrienti essenziali.

Lo stesso principio emerge dalla revisione di Fanara et al. 2021, che analizza diversi modelli alimentari e l'attività fisica. Gli autori riportano risultati favorevoli per alcuni approcci, tra cui il modello mediterraneo, ma evidenziano anche la necessità di interpretare con cautela le evidenze disponibili e di considerare la sostenibilità delle modifiche comportamentali. Questo aspetto è particolarmente importante nel *counseling* farmaceutico: una raccomandazione deve essere comprensibile, realistica e compatibile con le caratteristiche individuali della persona, evitando di trasformare risultati preliminari o osservazionali in prescrizioni terapeutiche.

Nel percorso assistenziale, il farmacista può quindi svolgere una funzione di orientamento: raccogliere le abitudini alimentari riferite dal paziente, individuare eventuali richieste relative a integratori o prodotti "naturali", verificare la presenza di terapie concomitanti e riconoscere situazioni che richiedano il coinvolgimento del medico o del dietista. In presenza di

comorbidità metaboliche, il counseling può essere ulteriormente personalizzato. Allogmanny e Probst evidenziano infatti l'importanza di strategie dietetiche adattate alla persona, di tecniche di cambiamento comportamentale e di un supporto continuativo all'interno di un'équipe multidisciplinare.

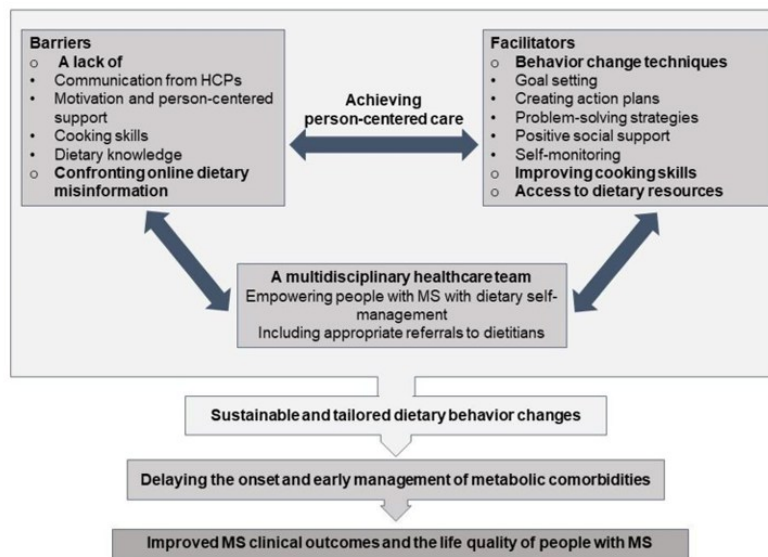


Figura 9 – Barriere e facilitatori per ottenere cambiamenti alimentari sostenibili e personalizzati nella persona con sclerosi multipla, attraverso un modello di assistenza centrato sulla persona. Fonte: Allogmanny S, Probst Y. Current Nutrition Reports. 2024;13:106–112, Fig. 1.

Come evidenziato nella Figura 9, l'intervento efficace non dipende esclusivamente dalla trasmissione di informazioni: devono essere considerate anche le barriere individuali, le capacità di autogestione, il supporto sociale e il contributo dell'équipe multiprofessionale. Nel *counseling*, ciò si traduce nella definizione di obiettivi progressivi e verificabili, nella promozione dell'automonitoraggio e nell'eventuale invio a un professionista della nutrizione quando siano necessari interventi dietetici strutturati.

Un secondo elemento riguarda il rapporto tra alimentazione, attività fisica e mediatori pro- e anti-infiammatori. La Figura 10 sintetizza il modello proposto da Fanara et al. 2021 e può essere utilizzata come supporto visivo per spiegare al paziente che differenti componenti dello stile di vita possono essere associate a vie biologiche diverse; non rappresenta, tuttavia, una prova di efficacia clinica di ciascun singolo alimento o integratore.

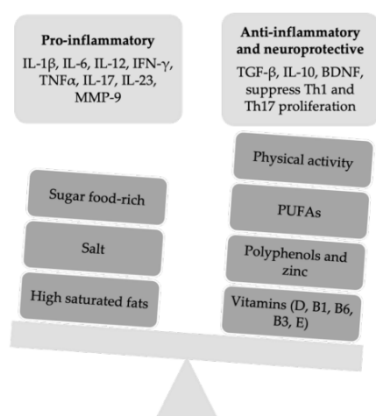


Figura 10 – Sintesi dei fattori pro-infiammatori e anti-infiammatori/neuroprotettivi associati alle abitudini alimentari e all'attività fisica nella sclerosi multipla. Fonte: Fanara S, et al. Nutrients. 2021;13:3774, Fig. 1.

La relazione tra alimentazione e asse intestino-cervello costituisce un ulteriore tema frequentemente proposto ai pazienti. La revisione di Mandato et al. 2023 descrive il ruolo della barriera intestinale, del microbiota e della barriera emato-encefalica, ma sottolinea anche la necessità di ulteriori evidenze prima di tradurre questi meccanismi in specifiche raccomandazioni dietetiche o in strategie basate su prebiotici, probiotici o altri supplementi. Per questo motivo, il farmacista dovrebbe evitare messaggi eccessivamente deterministici e ricondurre il *counseling* alla qualità complessiva dell'alimentazione, alla sicurezza e alle esigenze individuali.

Nel complesso, il *counseling* sullo stile di vita e sulla nutraceutica deve quindi mantenere una chiara distinzione tra supporto educativo e prescrizione terapeutica. Il farmacista può contribuire alla sicurezza verificando possibili interazioni, duplicazioni o dosaggi non appropriati e può indirizzare il paziente verso il neurologo o il dietista quando la richiesta supera l'ambito del consiglio professionale di primo livello. Tale approccio risulta coerente con una presa in carico multidisciplinare e con l'obiettivo di integrare la gestione farmacologica con interventi sostenibili sullo stile di vita.

3.3 Il farmacista come elemento di integrazione del PDTA

Nel complesso, il farmacista può essere considerato una figura trasversale all'interno del PDTA della persona con SM. Il suo contributo può iniziare nella fase di selezione e avvio del trattamento e proseguire attraverso l'accesso al medicinale, il monitoraggio, la medication review, il counseling e il supporto all'aderenza. La revisione di Bozinov et al. 2025 descrive quattro modelli organizzativi nei quali i servizi di farmacia sono integrati nel team multidisciplinare della SM; tra le attività riportate figurano l'ottimizzazione della scelta della

DMT, la gestione dell'accesso, il monitoraggio laboratoristico, la verifica delle interazioni, l'educazione del paziente e il supporto alla persistenza terapeutica.

L'integrazione del farmacista permette quindi di distribuire in maniera più razionale le attività di gestione della terapia tra i professionisti. Il neurologo mantiene la responsabilità clinico-diagnostica e della strategia terapeutica, mentre il farmacista può intervenire sugli aspetti farmacologici, organizzativi ed educativi, collaborando con infermieri, medico di medicina generale, farmacia ospedaliera e farmacia di comunità. In questa prospettiva, la continuità assistenziale diventa un processo condiviso e non il semplice trasferimento di una prescrizione da un setting all'altro.

Il valore aggiunto del farmacista è particolarmente evidente quando la complessità terapeutica aumenta. La crescente disponibilità di DMT ad alta efficacia, l'invecchiamento della popolazione con SM e la presenza di comorbidità richiedono infatti un controllo costante dell'intera farmacoterapia.

Il *counseling* e la *medication review* possono contribuire a rendere il paziente maggiormente consapevole e a intercettare precocemente problemi di sicurezza, accesso o aderenza.

In conclusione, il farmacista rappresenta un potenziale elemento di continuità tra ospedale e territorio e un interlocutore accessibile per il paziente. L'integrazione della sua attività nel PDTA può sostenere un modello assistenziale orientato alla persona, nel quale efficacia, sicurezza, appropriatezza e partecipazione del paziente vengono considerate congiuntamente.

3.2.5 Continuità assistenziale e comunicazione interprofessionale

La continuità assistenziale rappresenta una delle dimensioni più rilevanti nella gestione delle persone con sclerosi multipla, soprattutto quando il percorso terapeutico coinvolge più professionisti e differenti livelli di assistenza. Il passaggio tra centro specialistico, farmacia ospedaliera, medicina generale e territorio non dovrebbe essere interpretato come una semplice successione di prestazioni, ma come un processo nel quale le informazioni sulla terapia devono rimanere coerenti, aggiornate e accessibili ai professionisti coinvolti. In questo contesto, il farmacista può contribuire alla riconciliazione delle informazioni farmacologiche e alla verifica della corretta comprensione del trattamento da parte del paziente.

La comunicazione interprofessionale assume particolare importanza quando vengono modificati il DMT, la dose, la modalità di somministrazione o il programma di monitoraggio. Una modifica terapeutica può infatti comportare nuove istruzioni pratiche, nuovi esami di controllo, precauzioni relative alle infezioni o indicazioni differenti per la gestione degli eventi

avversi. Il farmacista può verificare che tali elementi siano stati compresi e, quando rileva una discrepanza tra la documentazione disponibile e ciò che il paziente riferisce, può segnalarla al team curante. L'obiettivo non è sostituire la valutazione clinica del neurologo, ma ridurre le discontinuità informative che possono compromettere la sicurezza e l'aderenza.

La revisione di Bozinov et al. 2025 descrive differenti modelli di integrazione dei servizi di farmacia nei team dedicati alla SM e sottolinea come il farmacista possa intervenire in più fasi del percorso, dalla selezione e accesso al DMT fino al monitoraggio, all'educazione e alla gestione delle problematiche farmacologiche. Tale impostazione è coerente con un modello di presa in carico nel quale la competenza farmacologica viene resa disponibile in modo continuativo e non soltanto al momento della dispensazione.

Un ulteriore elemento è rappresentato dalla documentazione degli interventi. La registrazione sistematica di problemi di aderenza, difficoltà di accesso, sospette reazioni avverse, interazioni e necessità di educazione consente di trasformare il *counseling* in un'attività tracciabile e potenzialmente valutabile. In prospettiva, la standardizzazione di schede o campi dedicati nella documentazione clinico-assistenziale potrebbe facilitare la condivisione delle informazioni tra professionisti e permettere di analizzare gli esiti del servizio del farmacista.

3.2.6 Accesso ai DMT, aderenza e sostenibilità organizzativa

La gestione della terapia nella SM comprende anche una componente organizzativa che può influenzare indirettamente la continuità del trattamento. L'accesso al DMT può richiedere verifiche amministrative, disponibilità del medicinale, rispetto di criteri prescrittivi, programmazione dei monitoraggi e coordinamento tra strutture. Nella pratica, un ritardo in una di queste fasi può tradursi in un ritardo nell'avvio o nella prosecuzione della terapia. Gli studi che hanno analizzato l'integrazione del farmacista nei servizi dedicati alla SM riportano interventi riguardanti proprio l'accesso ai medicinali, lo *screening* pre-trattamento, il *counseling* e la gestione delle informazioni farmacologiche.

May et al. 2021 hanno documentato, in una clinica neurologica ospedaliera, un numero rilevante di interventi del farmacista clinico, con una quota importante relativa all'accesso alla terapia e agli accertamenti preliminari. Il dato è significativo perché mostra come il lavoro del farmacista possa comprendere attività che precedono la prima somministrazione del DMT e che risultano necessarie per rendere effettivamente operativo il piano terapeutico.

Il farmacista diventa quindi un punto di raccordo tra prescrizione, disponibilità del medicinale e capacità del paziente di iniziare correttamente il trattamento.

L'accesso deve essere considerato anche in relazione all'aderenza. Un paziente può risultare non aderente non soltanto per una scelta intenzionale, ma anche per dimenticanze, difficoltà pratiche, effetti indesiderati, complessità del regime terapeutico, problemi di approvvigionamento o costi indiretti. Per questo motivo il colloquio con il farmacista dovrebbe distinguere le diverse cause della mancata aderenza, evitando di interpretare automaticamente ogni omissione come una semplice carenza di motivazione. Una volta individuata la causa, l'intervento può essere orientato verso una soluzione concreta: semplificazione organizzativa, *reminder*, educazione all'autosomministrazione, verifica dell'accesso o confronto con il team curante.

3.3.1 Un modello operativo per l'integrazione del farmacista nel PDTA

L'integrazione del farmacista nel PDTA può essere tradotta in un modello operativo articolato per fasi. Nella fase iniziale, il farmacista contribuisce alla verifica della prescrizione, dell'accesso al DMT e degli eventuali requisiti di *screening*. Durante l'avvio della terapia, l'attività si concentra sull'educazione all'utilizzo del medicinale, sulla gestione pratica e sulla raccolta delle informazioni necessarie per individuare precocemente difficoltà. Nel *follow-up*, il farmacista può effettuare una *medication review*, verificare l'aderenza, intercettare interazioni e raccogliere informazioni su eventi avversi o problemi di tollerabilità. In caso di criticità clinicamente rilevanti, il percorso prevede il coinvolgimento del neurologo o degli altri professionisti competenti.

Questa organizzazione rende il farmacista una figura trasversale, con funzioni differenti a seconda del momento assistenziale. La Tabella 7 propone alcuni indicatori di processo che possono essere utilizzati per descrivere e monitorare tale integrazione. L'utilizzo di indicatori permette di passare da una definizione generica del ruolo a una valutazione concreta delle attività svolte, mantenendo distinta la misurazione dei processi organizzativi dalla valutazione degli esiti clinici della terapia.

Un modello di questo tipo richiede inoltre una chiara definizione delle responsabilità. Il farmacista deve operare entro le proprie competenze, mentre la diagnosi, la modifica del trattamento e le decisioni cliniche restano di pertinenza del medico e del team specialistico. La collaborazione diventa quindi più efficace quando esistono procedure condivise per l'invio delle informazioni, criteri per identificare le situazioni che richiedono *escalation* clinica e modalità standardizzate di documentazione degli interventi.

Dimensione	Indicatore esemplificativo	Finalità
Accesso alle DMT	Tempo tra prescrizione e avvio	Individuare ritardi organizzativi
Sicurezza	Problemi farmacologici identificati e risolti	Documentare interventi di prevenzione
Aderenza	Pazienti con criticità di assunzione intercettate	Orientare il counseling
Educazione	Sessioni di counseling/documentazione della comprensione	Monitorare la continuità educativa
Interazioni	Potenziali interazioni identificate	Ridurre rischi evitabili
Farmacovigilanza	Sospette ADR riconosciute e segnalate secondo procedura	Rafforzare il monitoraggio post-marketing
Continuità	Interventi comunicati al team curante	Favorire integrazione ospedale-territorio

Tabella 7 – Possibili indicatori per monitorare l'integrazione del farmacista nel percorso assistenziale della persona con SM.

3.3.2 Monitoraggio degli esiti e prospettive di sviluppo

Per consolidare il ruolo del farmacista all'interno del PDTA è necessario affiancare alla descrizione delle attività una valutazione periodica dei risultati. Gli studi disponibili documentano interventi su accesso, *screening*, *counseling*, gestione farmacologica e supporto all'aderenza, ma la trasferibilità dei risultati può dipendere dall'organizzazione del singolo centro e dalle risorse disponibili. È quindi utile distinguere gli indicatori di attività, che descrivono ciò che il farmacista fa, dagli indicatori di processo e di esito, che valutano rispettivamente come il percorso viene realizzato e quali conseguenze produce.

Tra gli sviluppi possibili rientra l'integrazione del farmacista con strumenti digitali di monitoraggio. Registri condivisi, promemoria, sistemi di raccolta strutturata degli eventi avversi e teleconsulto possono facilitare il mantenimento del contatto con il paziente anche quando gli accessi al centro specialistico sono distanziati. Tali strumenti devono tuttavia essere utilizzati come supporto alla relazione assistenziale e non come sostituzione automatica del confronto clinico.

Capitolo 4

Aderenza Terapeutica e *Digital Health*: le Nuove Frontiere di Monitoraggio

Introduzione al capitolo. L'aderenza alle terapie rappresenta uno dei principali determinanti dell'efficacia reale dei trattamenti a lungo termine nella sclerosi multipla. In un panorama caratterizzato da DMT sempre più efficaci e personalizzati, la capacità di mantenere nel tempo un'assunzione corretta e una relazione continuativa con il percorso terapeutico assume un valore strategico. Il presente capitolo analizza le principali cause della non aderenza, i metodi utilizzati per misurarla e il contributo della *Digital Health*, con particolare attenzione ad applicazioni mobili, sistemi elettronici di monitoraggio, dispositivi indossabili, telemedicina e ruolo del farmacista.

4.1 La mancata aderenza nella sclerosi multipla: cause, impatto clinico ed economico sul SSN

La sclerosi multipla (SM) è una patologia cronica nella quale il trattamento farmacologico deve essere mantenuto nel tempo per ridurre l'attività di malattia e preservare la funzione neurologica. In questo contesto, l'aderenza terapeutica rappresenta una componente essenziale dell'efficacia reale delle *disease-modifying therapies* (DMTs): il beneficio atteso dal trattamento dipende infatti non soltanto dall'efficacia farmacologica dimostrata negli studi clinici, ma anche dalla capacità della persona di assumere o somministrare il medicinale secondo quanto prescritto. La letteratura distingue l'aderenza dalla persistenza: la prima descrive quanto il comportamento del paziente corrisponda alla dose e all'intervallo prescritti, mentre la persistenza riguarda la durata complessiva del trattamento fino alla sua interruzione.

La revisione sistematica di Washington e Langdon 2022 ha evidenziato una notevole variabilità delle percentuali di aderenza agli DMT, comprese tra il 52% e il 92,8% negli studi considerati. Gli autori hanno inoltre identificato come fattori frequentemente associati all'aderenza l'età, il genere, la depressione, le difficoltà cognitive, la soddisfazione nei confronti del trattamento, le reazioni nel sito di iniezione e l'ansia correlata alle iniezioni. È quindi evidente che la mancata aderenza non può essere ricondotta a una singola causa, ma deriva dall'interazione tra caratteristiche della persona, della malattia e del trattamento.

Un aspetto particolarmente rilevante è rappresentato dal fatto che la semplificazione della via di somministrazione non risolve automaticamente il problema. L'introduzione dei DMT

orali ha ridotto il peso pratico delle iniezioni, ma gli studi *real-world* continuano a documentare fenomeni di non aderenza e di interruzione. La revisione sistemica con metanalisi condotta da Nicholas et al 2020, basata su 31 studi e 16.398 persone con SM trattate con DMT orali a somministrazione quotidiana, ha stimato un MPR medio a un anno dell'83,3% e un PDC medio del 76,5%; la percentuale di interruzione a un anno è risultata pari al 25,4%. Gli autori concludono che circa una persona su cinque non aderisce adeguatamente al trattamento orale e circa una persona su quattro lo interrompe entro il primo anno.

Le cause della non aderenza (esempi sono riportati nella tabella 4.1) possono essere intenzionali o non intenzionali. Tra le prime rientrano la percezione di scarsa efficacia, gli effetti indesiderati, i costi o una bassa soddisfazione rispetto alla terapia; tra le seconde assumono importanza la dimenticanza, le difficoltà cognitive, la depressione e le limitazioni fisiche. Nella SM questi elementi possono essere amplificati dalla fatica, dalla complessità dei regimi terapeutici, dalla necessità di monitoraggi periodici e dalla presenza di comorbidità e politerapia. Anche la scelta della DMT deve quindi essere interpretata in un'ottica di personalizzazione, considerando non soltanto l'attività di malattia e il profilo di sicurezza, ma anche le preferenze, le capacità e il contesto di vita della persona.

L'impatto clinico della non aderenza è duplice. Da un lato, l'assunzione irregolare può ridurre l'esposizione effettiva al trattamento e quindi il controllo dell'attività di malattia; dall'altro, la persistenza insufficiente può determinare la necessità di rivalutare la strategia terapeutica, con possibili *switch*, nuovi monitoraggi e maggiore utilizzo delle risorse sanitarie. La revisione di Washington e Langdon et al 2022 sottolinea infatti l'associazione tra scarsa aderenza e peggiori esiti clinici, progressione della malattia e maggiore probabilità di ospedalizzazione.

Anche l'impatto economico deve essere considerato. In una coorte italiana di 393 persone con SM trattate con DMT, Ponzio et al 2020 ha stimato un costo medio complessivo di 20.299,4 euro per paziente/anno. Il costo aumentava progressivamente con il livello di disabilità, passando da 16.812 euro nei livelli minori a 44.404 euro nei casi più severi; i DMT rappresentavano il 62,5% del costo complessivo, mentre la perdita di produttività rappresentava il 22,0%. Lo studio mostra inoltre che le ricadute cliniche determinano un incremento significativo dei costi.

Questi dati aiutano a comprendere perché l'aderenza non debba essere considerata un semplice comportamento individuale, ma un vero *outcome* di qualità dell'assistenza. Un trattamento assunto correttamente può contribuire a mantenere più a lungo una bassa disabilità e

la capacità lavorativa, riducendo nel tempo il ricorso a prestazioni sanitarie e assistenziali. Al contrario, la progressione della disabilità si associa a un aumento dei costi diretti e indiretti. In questa prospettiva, investire in interventi di supporto all'aderenza può assumere un significato clinico, organizzativo ed economico.

Categoria	Esempi	Possibile conseguenza
Fattori individuali	Età, depressione, difficoltà cognitive	Dimenticanze, difficoltà nella gestione autonoma
Fattori legati alla terapia	Effetti indesiderati, complessità, frequenza di somministrazione	Riduzione dell'accettabilità e interruzione
Fattori legati alla somministrazione	Reazioni nel sito d'iniezione, ansia per gli aghi	Evitamento o omissione delle dosi
Fattori organizzativi	Accesso al farmaco, monitoraggio, continuità assistenziale	Ritardi o interruzioni non intenzionali
Fattori comportamentali	Bassa percezione dell'efficacia, scarsa soddisfazione	Non aderenza intenzionale

Tabella 8- principali fattori associati alla mancata aderenza nella SM

Come sintetizzato nella Tabella 4.1, la mancata aderenza terapeutica nella sclerosi multipla è riconducibile a una pluralità di fattori individuali, farmacologici, organizzativi e comportamentali. Tra i fattori individuali assumono particolare rilievo la depressione e le difficoltà cognitive, che possono ostacolare la gestione autonoma della terapia e favorire dimenticanze. Le caratteristiche del trattamento, quali la comparsa di effetti indesiderati, la complessità dello schema terapeutico e la frequenza di somministrazione, possono invece ridurre l'accettabilità della terapia e favorirne l'interruzione. Anche gli aspetti legati alla somministrazione, come le reazioni nel sito d'iniezione e l'ansia associata all'uso degli aghi, possono indurre il paziente a omettere alcune dosi. A questi elementi si aggiungono le difficoltà organizzative, tra cui problemi di accesso al farmaco e discontinuità nel monitoraggio assistenziale, nonché fattori comportamentali, come la scarsa percezione dell'efficacia del trattamento o l'insoddisfazione nei suoi confronti. La tabella evidenzia pertanto che la non aderenza non può essere interpretata esclusivamente come una scelta volontaria del paziente, poiché può derivare anche da difficoltà cognitive, pratiche e organizzative. Ne consegue la necessità di un approccio personalizzato, volto a individuare le barriere specifiche e a definire interventi di supporto adeguati. In questo contesto, il farmacista può contribuire attraverso il *counselling*, la verifica della corretta gestione della terapia, l'individuazione di eventuali criticità e la collaborazione con il neurologo e gli altri professionisti sanitari.

4.2 Metodi di valutazione dell'aderenza: dai metodi indiretti ai metodi diretti

La valutazione dell'aderenza rappresenta una fase indispensabile per identificare precocemente le persone a rischio di non aderenza e progettare interventi personalizzati. Non esiste, tuttavia, un singolo metodo in grado di fornire una misura perfetta. Gli strumenti disponibili differiscono per oggettività, costo, applicabilità nella pratica clinica e capacità di descrivere il comportamento reale del paziente. Nella SM sono stati utilizzati questionari e auto-riferimento, conteggio delle dosi, dati di dispensazione farmaceutica, *Medication Possession Ratio* (MPR), *Proportion of Days Covered* (PDC), sistemi elettronici di monitoraggio e dispositivi integrati negli autoiniettori. I metodi indiretti sono generalmente più semplici e facilmente integrabili nella pratica. L'auto-riferimento consiste nel chiedere al paziente quante dosi abbia assunto o quante ne abbia dimenticate in un determinato intervallo. È un metodo poco costoso e permette di esplorare anche le ragioni della non aderenza, ma è soggetto a bias di memoria e di desiderabilità sociale. Il conteggio delle compresse o delle dosi residue può fornire un'informazione più concreta, ma non dimostra che il medicinale sia stato effettivamente assunto nel momento previsto. Tra gli indicatori indiretti più utilizzati nei database prescrittivi e di dispensazione vi sono MPR e PDC. L'MPR esprime il rapporto tra i giorni di terapia forniti e il periodo di osservazione, mentre il PDC rappresenta la proporzione di giorni in cui il paziente dispone del medicinale rispetto all'intervallo considerato. Questi indicatori consentono di analizzare grandi popolazioni e sono particolarmente utili negli studi real-world. La metanalisi di Mardan et al 2021 ha mostrato che l'MPR è stato il metodo più frequentemente utilizzato negli studi oggettivi, seguito dal PDC. Un limite importante di MPR e PDC è che la disponibilità del medicinale non equivale necessariamente alla sua assunzione. Una confezione ritirata in farmacia indica che il farmaco è stato acquistato, ma non consente di stabilire con certezza se sia stato assunto secondo lo schema prescritto. Per questo motivo, nei contesti in cui è necessario ottenere una misura più vicina al comportamento reale, sono stati sviluppati sistemi di monitoraggio elettronico. I metodi diretti o maggiormente oggettivi comprendono dispositivi elettronici capaci di registrare l'atto di somministrazione, come gli autoiniettori con sistemi di tracciamento o i contenitori dotati di sensori. Tali strumenti permettono di associare una registrazione temporale all'evento di assunzione o somministrazione. Nella revisione di Washington e Langdon et al 2022, quattro studi utilizzavano il monitoraggio elettronico, mentre altri ricorrevano ai dati di dispensazione; gli autori sottolineano tuttavia che i diversi strumenti producono stime non sempre direttamente comparabili.

La metanalisi di Mardan et al. 2021 ha evidenziato una maggiore aderenza media a 12 mesi per i DMT orali rispetto agli iniettabili, con MPR pooled rispettivamente del 91,0% e del 77,0%; la differenza nella persistenza/interruzione, tuttavia, non risultava significativa. Gli autori sottolineano inoltre una forte eterogeneità metodologica tra gli studi, che limita la possibilità di confrontare direttamente le diverse stime.

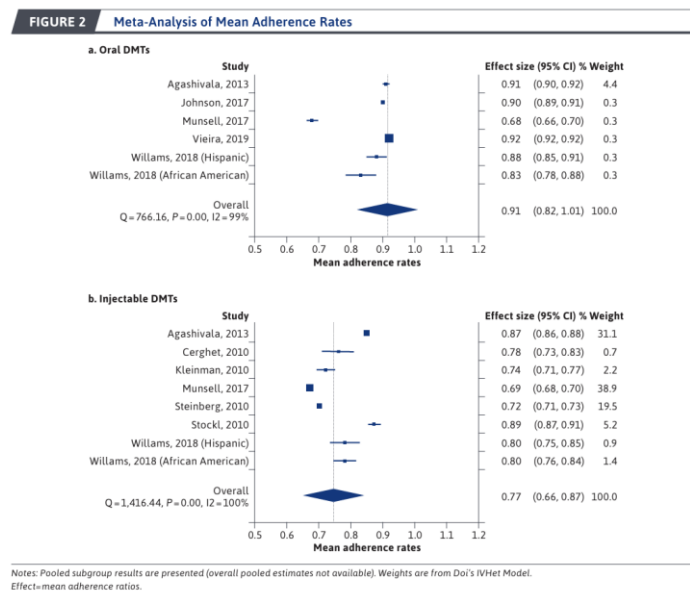


Figura 11 – Meta-analisi dei tassi medi di aderenza a 12 mesi per DMT orali e iniettabili. Fonte: Mardan J, Hussain MA, Allan M, Grech LB. J Manag Care Spec Pharm. 2021;27:1273–1295.

La revisione sistematica con meta-analisi condotta da Mardan et al. 2021 ha permesso di approfondire il livello di aderenza alle terapie modificanti la malattia (DMTs) nei pazienti affetti da sclerosi multipla, evidenziando alcune differenze tra le diverse modalità di somministrazione. Come illustrato nella Figura 11, che riporta i tassi medi di aderenza terapeutica a 12 mesi per i DMTs orali e iniettabili, i trattamenti somministrati per via orale presentano un'aderenza media stimata del 91%, rispetto al 77% osservato per le terapie iniettabili. Tale differenza suggerisce che la modalità di somministrazione possa rappresentare un fattore rilevante nell'accettabilità del trattamento e nella continuità terapeutica. È tuttavia importante sottolineare che questi risultati derivano dall'aggregazione di studi caratterizzati da una certa eterogeneità metodologica e non dimostrano, da soli, una superiorità dei farmaci orali in termini di efficacia clinica. La Figura 11 evidenzia quindi l'importanza di considerare, nella scelta e nel monitoraggio della terapia, non soltanto le caratteristiche farmacologiche del trattamento, ma anche le preferenze del paziente, la tollerabilità e i possibili ostacoli alla

corretta assunzione. In tale contesto, il farmacista può contribuire al miglioramento dell'aderenza attraverso interventi educativi personalizzati, il monitoraggio della regolarità delle dispensazioni e l'individuazione precoce delle difficoltà legate alla gestione quotidiana della terapia.

Metodo	Tipologia	Vantaggi	Principali limiti
Auto-riferimento/questionari	Indiretto	Semplice, economico, esplora le cause	Bias di memoria e desiderabilità sociale
Conteggio dosi	Indiretto	Facile da applicare	Non dimostra l'assunzione reale
MPR	Indiretto/da dati di dispensazione	Utile nei database real-world	Misura la disponibilità, non l'ingestione
PDC	Indiretto/da dati di dispensazione	Standardizza la copertura dei giorni	Dipende dalla qualità dei dati prescrittivi
Dispositivi elettronici	Più oggettivo	Registra temporalmente gli eventi	Costo, privacy, possibile discordanza tra evento registrato e assunzione
Autoiniettori con tracking	Più oggettivo	Documentano la somministrazione	Applicabili solo a specifiche terapie/dispositivi

Tabella 9- Metodi di valutazione dell'aderenza terapeutica

Come riportato nella Tabella 9, la valutazione dell'aderenza terapeutica nei pazienti affetti da sclerosi multipla può avvalersi di differenti metodologie, ciascuna caratterizzata da specifici vantaggi e limitazioni. La tabella propone un confronto tra i principali strumenti disponibili, distinguendo i metodi indiretti da quelli maggiormente oggettivi e analizzandone l'applicabilità nella pratica clinica. Tra i metodi indiretti rientrano i questionari e l'auto-riferimento del paziente, che rappresentano strumenti semplici ed economici, utili anche per individuare le possibili cause della mancata aderenza. Tuttavia, tali metodologie possono essere influenzate da errori di memoria e dalla tendenza del paziente a riferire comportamenti ritenuti socialmente desiderabili. Analogamente, il conteggio delle dosi residue costituisce una procedura facilmente applicabile, ma non permette di verificare con certezza l'effettiva assunzione del medicinale. La Tabella 9 evidenzia inoltre l'importanza degli indicatori *Medication Possession Ratio* (MPR) e *Proportion of Days Covered* (PDC), ampiamente utilizzati negli studi osservazionali e nell'analisi dei dati di dispensazione farmaceutica. Questi

parametri consentono di stimare la disponibilità del trattamento e la copertura terapeutica nel periodo considerato, senza tuttavia dimostrare che il paziente abbia realmente assunto il farmaco secondo le modalità prescritte. Un approccio maggiormente oggettivo è rappresentato dai dispositivi elettronici di monitoraggio e dagli autoiniettori dotati di sistemi di tracciamento, che consentono di registrare temporalmente gli eventi di utilizzo o somministrazione. Nonostante il loro potenziale nel migliorare il monitoraggio terapeutico, tali strumenti presentano alcune limitazioni, tra cui i costi, le problematiche relative alla protezione dei dati personali e la disponibilità limitata a specifiche tipologie di trattamento. Nel complesso, il confronto presentato nella Tabella 4.2 sottolinea come nessun metodo possa essere considerato completamente esaustivo nella misurazione dell'aderenza terapeutica. Risulta pertanto opportuno adottare un approccio integrato, che combini le informazioni ottenute dai dati di dispensazione, dal confronto diretto con il paziente e, quando disponibili, dai sistemi digitali di monitoraggio. In questo contesto, il farmacista assume un ruolo rilevante nell'interpretazione dei dati raccolti, nell'individuazione precoce dei comportamenti di non aderenza e nella definizione di interventi personalizzati volti a favorire la continuità terapeutica.

4.3 Digital Health e telemedicina: nuove frontiere del monitoraggio

La digitalizzazione dell'assistenza sanitaria ha introdotto strumenti che possono estendere il monitoraggio della SM oltre il tradizionale contatto ambulatoriale. Nel concetto di Digital Health rientrano, tra gli altri, *mobile health* (mHealth), telemedicina, applicazioni per *smartphone*, dispositivi indossabili e sistemi informatici per la gestione dei dati sanitari. La peculiarità di questi strumenti consiste nella possibilità di raccogliere informazioni con maggiore frequenza, talvolta in condizioni di vita quotidiana, e di restituire al paziente *feedback*, promemoria o indicazioni di supporto.

Nella SM, le applicazioni mobili possono essere impiegate per registrare sintomi, attività quotidiana, assunzione dei farmaci, appuntamenti e informazioni utili al colloquio con il professionista. Uno studio condotto da Salimzadeh, Damanabi, Kalankesh e Ferdousi nel 2019 hanno analizzato gli store di applicazioni mobili, hanno identificato 1.042 app correlate alla SM; dopo lo *screening*, 104 applicazioni risultavano eleggibili e il 26% era dedicato al *self-management*. Le funzionalità comprendevano, tra le altre, registrazione delle dosi dimenticate, gestione delle iniezioni, promemoria e registrazione di note.

La Figura 12 evidenzia la varietà dell'ecosistema delle applicazioni per la SM e, in particolare, la presenza di una quota dedicata al *self-management*. Il dato è rilevante perché mostra

come la tecnologia possa diventare un supporto al percorso di cura, ma non implica automaticamente efficacia clinica. La disponibilità di un'applicazione non coincide infatti con la sua validazione scientifica, con la sicurezza dei dati o con la sua effettiva capacità di modificare il comportamento terapeutico.

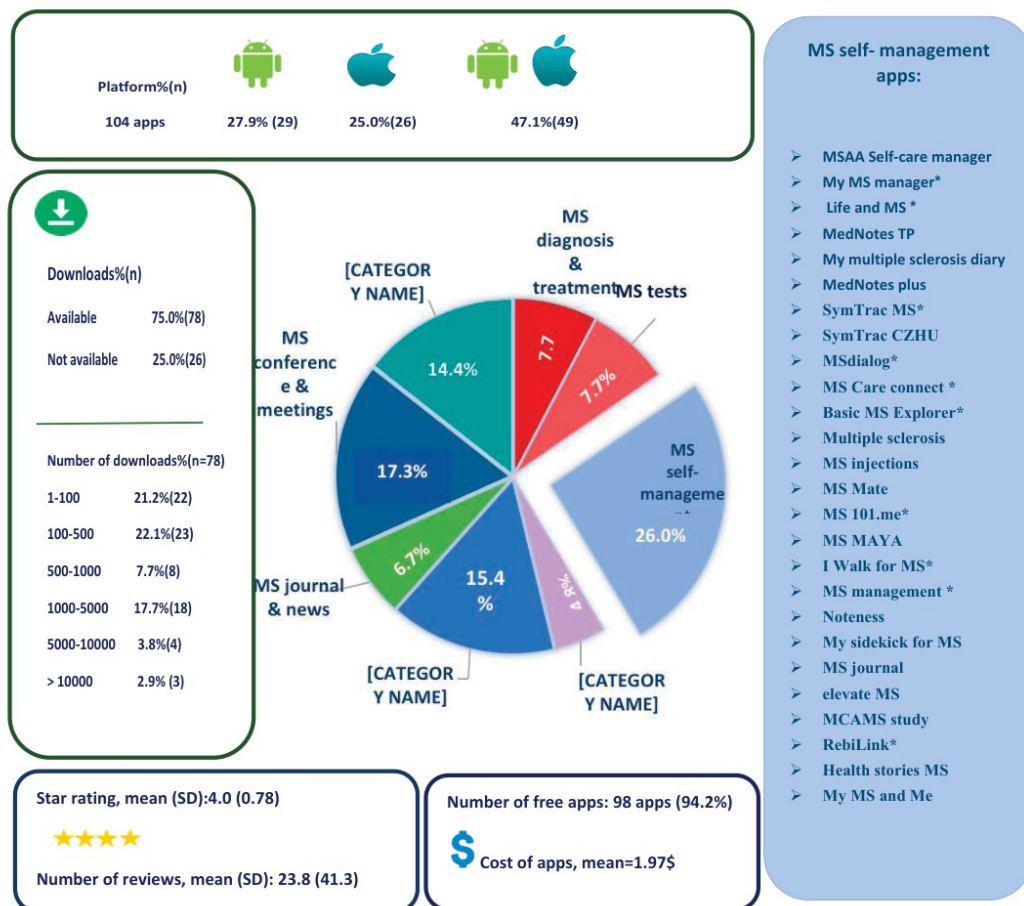


Figura 12 – Principali caratteristiche delle applicazioni mobili per la sclerosi multipla identificate nello studio. Fonte: Salimzadeh Z, Damanabi S, Kalankesh LR, Ferdousi R. *Acta Inform Med.* 2019;27:12–18

Le evidenze disponibili sulle applicazioni mHealth devono pertanto essere interpretate con cautela. La revisione sistemica condotta da Heesen et al 2023 ha analizzato degli studi randomizzati sulle applicazioni mobili autogestite nella SM: su 1.127 record identificati, 13 RCT sono risultati eleggibili. Gli interventi riguardavano messaggistica, depressione, fatica, funzioni cognitive, mobilità e attività fisica; la maggior parte degli studi era di tipo pilota e non consentiva conclusioni definitive sull'efficacia.

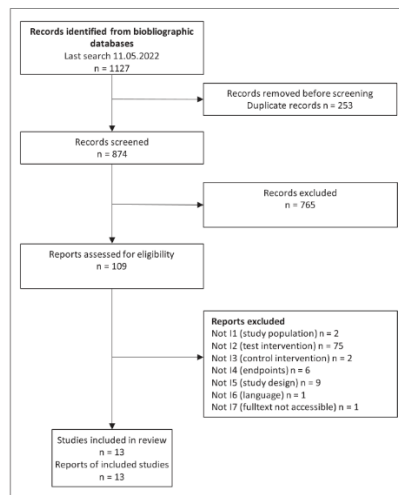


Figura 13 – Flowchart degli studi inclusi nella revisione sistematica sulle mHealth interventions nella SM. Fonte: Heesen C, Berger T, Riemann-Lorenz K, et al. Mult Scler J. 2023;29:1709–1720

Come illustrato nella Figura 13, lo studio condotto da Salimzadeh, Damanabi, Kalankesh e Ferdousi nel 2019 evidenzia le principali caratteristiche delle applicazioni mobili sviluppate per supportare la gestione della sclerosi multipla. La figura permette di approfondire le diverse funzionalità offerte da tali strumenti digitali, mettendo in risalto il loro potenziale contributo all'autogestione della patologia e al coinvolgimento attivo del paziente nel percorso terapeutico. Tra le funzionalità di particolare interesse rientrano la possibilità di registrare informazioni relative alla terapia farmacologica, monitorare le somministrazioni, impostare promemoria per l'assunzione dei medicinali e raccogliere dati utili al controllo dei sintomi e alla gestione quotidiana della malattia. Queste caratteristiche possono contribuire a migliorare l'organizzazione del trattamento, riducendo potenzialmente il rischio di dimenticanze e favorendo una maggiore consapevolezza delle proprie condizioni di salute. La Figura 13 sottolinea pertanto il ruolo emergente delle applicazioni mobili nell'ambito della *Digital Health*, evidenziando come tali tecnologie possano rappresentare strumenti complementari all'assistenza sanitaria tradizionale. Tuttavia, la disponibilità di specifiche funzionalità digitali non costituisce di per sé una dimostrazione della loro efficacia clinica. Risulta quindi necessario considerare aspetti quali l'affidabilità delle informazioni, la facilità di utilizzo, la protezione dei dati personali e la validazione scientifica degli strumenti. In questo contesto, il farmacista può assumere un ruolo significativo nell'educazione del paziente all'utilizzo delle applicazioni, nella verifica della corretta gestione della terapia farmacologica e nell'in-

dividuaione di eventuali difficoltà legate all'aderenza terapeutica. L'integrazione delle applicazioni mobili nel percorso assistenziale potrebbe quindi contribuire a rafforzare la continuità delle cure e la collaborazione tra paziente, farmacista e altri professionisti sanitari.

La revisione evidenzia anche un punto importante per la pratica: le soluzioni digitali devono essere valutate non soltanto per la loro innovatività, ma per il loro impatto clinico, la facilità d'uso, la sicurezza e la capacità di mantenere l'engagement nel tempo. Tra le barriere descritte rientrano l'età più avanzata, un basso livello di alfabetizzazione digitale, l'eccesso di informazioni e il rischio di utilizzare contenuti di qualità incerta. Anche il sostegno del professionista sanitario può influenzare positivamente l'adozione dello strumento.

Accanto alle app, un ruolo crescente è assunto dai dispositivi indossabili. *Smartwatch*, accelerometri e sensori inerziali possono registrare movimento, passi, equilibrio, velocità del cammino e altri parametri associati alla funzione motoria. La revisione di Woelfle et al 2023 ha evidenziato che i sensori più frequentemente utilizzati sono accelerometri triassiali, mentre i distretti corporei più comuni per il posizionamento sono vita, polso e regione lombare. Gli autori riconoscono un potenziale significativo per il monitoraggio continuo, ma sottolineano la necessità di maggiore standardizzazione e validazione prima di un'adozione clinica generalizzata.

Nel campo dell'aderenza farmacologica, *smart pillboxes* e contenitori elettronici possono rappresentare un ulteriore livello di monitoraggio. Questi sistemi registrano l'apertura del contenitore e possono associare all'evento un promemoria, una notifica sullo *smartphone* o un'interfaccia per la visualizzazione dei dati. Il vantaggio principale è la disponibilità di una serie temporale degli eventi di assunzione; il limite è che anche l'apertura del contenitore non dimostra in maniera assoluta l'ingestione del farmaco. Per questo, il dato digitale deve essere interpretato insieme al colloquio clinico e agli altri indicatori di aderenza.

Un ulteriore sviluppo consiste nel monitoraggio remoto e nella telemedicina. Il loro valore nella SM non è soltanto quello di ridurre la necessità di accessi fisici, ma anche di creare una continuità informativa tra una visita e l'altra. I dati raccolti da app, questionari elettronici e dispositivi indossabili possono essere utilizzati per identificare variazioni nei sintomi o nell'aderenza e orientare il contatto con il team di cura. Le evidenze più recenti indicano tuttavia che il monitoraggio digitale deve essere integrato in percorsi assistenziali ben definiti, evitando di trasformare la raccolta di dati in un carico aggiuntivo per il paziente o per i professionisti.

In questo modello il farmacista può assumere il ruolo di facilitatore digitale e di interprete dei dati relativi alla terapia. Il suo intervento può comprendere la verifica delle modalità di assunzione, la lettura dei trend di aderenza, l'identificazione di dimenticanze ricorrenti, la valutazione di possibili problemi di tollerabilità o di interazioni e il contatto con il paziente per un intervento educativo mirato. La revisione sistematica condotta da Park et al 2022 ha analizzato 19 studi randomizzati: il telefono rappresentava lo strumento più utilizzato, seguito da strumenti web e app; tra gli obiettivi vi era anche il miglioramento dell'aderenza.

È importante, tuttavia, evitare un approccio esclusivamente tecnologico. La disponibilità di un'applicazione o di un dispositivo non garantisce di per sé un miglioramento dell'aderenza. La letteratura richiama infatti il problema della *digital literacy* e della *health literacy*: alcune persone possono avere difficoltà a comprendere le informazioni sanitarie o a utilizzare correttamente gli strumenti digitali. Il farmacista, grazie alla sua accessibilità e alla continuità del rapporto con il paziente, può contribuire a ridurre queste barriere attraverso una formazione pratica, una comunicazione personalizzata e una scelta proporzionata delle tecnologie.

Nel percorso della persona con SM, il farmacista può quindi contribuire alla costruzione di un modello ibrido nel quale la relazione in presenza viene integrata da strumenti digitali. La dispensazione può rappresentare il momento in cui vengono raccolte informazioni sull'uso del medicinale, mentre successivi contatti telefonici o digitali possono essere utilizzati per verificare la continuità della terapia, chiarire dubbi, identificare eventi avversi o ricordare gli appuntamenti di monitoraggio. In presenza di dati provenienti da app, dispositivi elettronici o wearable, il farmacista può inoltre favorire la loro corretta interpretazione nell'ambito delle proprie competenze e indirizzare il paziente al neurologo quando emergano elementi clinici che richiedano valutazione specialistica.

Anche in ambito di farmacia di comunità, la revisione di Crilly e Kayyali del 2020 ha evidenziato l'utilizzo di strumenti di *telehealth* e *Digital Health* per interventi di sanità pubblica. Dei 13 studi inclusi, nove utilizzavano contatti telefonici, uno un'applicazione mobile, due dispositivi di monitoraggio remoto e uno software specifico; otto studi riguardavano, tra gli altri esiti, l'aderenza farmacologica e il counseling. Questi risultati sostengono il potenziale della farmacia territoriale quale punto di accesso facilmente raggiungibile per attività di educazione, *follow-up* e supporto all'uso corretto dei medicinali.

Le evidenze disponibili sul coinvolgimento del farmacista nelle strategie digitali, pur non essendo specifiche esclusivamente per la SM, rafforzano il razionale di questo modello assistenziale. Park, Muzumdar e Kim del 2022 hanno condotto una revisione sistematica di 19

studi randomizzati riguardanti interventi digitali guidati da farmacisti clinici. Il telefono rappresentava lo strumento più utilizzato, seguito da strumenti web e applicazioni mobili; tra gli obiettivi valutati figurava anche il miglioramento dell'aderenza farmacologica. Gli autori sottolineano tuttavia che l'efficacia varia in funzione della tecnologia e del contesto, rendendo necessaria una progettazione strutturata dell'intervento.

4.3.2 Monitoraggio elettronico dell'assunzione e interventi comportamentali

Tuttavia, l'introduzione dei wearable nella pratica clinica non può essere considerata automatica. La letteratura sottolinea la presenza di una marcata eterogeneità tra dispositivi, sensori, algoritmi e modalità di elaborazione dei dati. Sono quindi necessari processi di verifica e validazione analitica e clinica prima che una misura digitale possa essere utilizzata come biomarcatore affidabile. Tra gli ostacoli vengono inoltre riportati la necessità di proteggere i dati, la gestione della batteria e dell'*hardware*, la sostenibilità dei costi e la possibilità che aggiornamenti *software* modifichino il comportamento del dispositivo o degli algoritmi. L'adozione deve pertanto essere accompagnata da criteri di appropriatezza, riproducibilità e interoperabilità.

Un ulteriore contributo deriva dalla revisione sistematica di Woelfle et al 2023, che ha analizzato 308 pubblicazioni sull'impiego di sensori indossabili per la valutazione delle funzioni motorie nella SM. Il 57,1% degli studi era condotto in contesti real-world, mentre il 34,7% era realizzato in laboratorio e l'8,1% combinava i due setting. L'attività fisica rappresentava il dominio più studiato, seguita da gait, destrezza o tremore ed equilibrio. Gli accelerometri triassiali erano la tecnologia più frequentemente utilizzata, presente nel 74,4% delle pubblicazioni. Questi dati mostrano la crescente possibilità di acquisire misure oggettive e frequenti del movimento e della mobilità, potenzialmente utili per intercettare variazioni che una valutazione episodica potrebbe non rilevare.

L'evoluzione delle tecnologie indossabili rappresenta uno degli sviluppi più interessanti della Digital Health applicata alla sclerosi multipla. A differenza della valutazione clinica tradizionale, che restituisce una fotografia del paziente in occasione della visita, gli strumenti digitali possono raccogliere informazioni durante le normali attività quotidiane. La *scoping review* di Alexander et al 2021 ha identificato 35 prodotti differenti utilizzabili nella SM, destinati alla valutazione di domini quali deambulazione, attività fisica, funzione degli arti superiori, cognizione, umore e fatigue. La maggior parte delle soluzioni considerate era costituita da applicazioni per *smartphone*, evidenziando come il telefono cellulare possa diventare un vero e proprio strumento di monitoraggio clinico oltre che di comunicazione.

4.3.1 *Wearable technologies* e monitoraggio continuo nella sclerosi multipla

La funzione del farmacista non dovrebbe quindi essere quella di sostituire il neurologo nella valutazione clinica della malattia, ma di completare il percorso terapeutico attraverso una sorveglianza strutturata dell'uso del medicinale. Nel caso della SM, tale ruolo è particolarmente coerente con la necessità di un'assistenza integrata tra ospedale e territorio: il farmacista può favorire la continuità informativa, trasformare i dati di dispensazione o di monitoraggio digitale in segnali utili e indirizzare tempestivamente il paziente al medico quando emergano criticità.

L'utilizzo della *Digital Health* deve infine rispettare principi di appropriatezza, protezione dei dati, alfabetizzazione digitale e sostenibilità. Il rischio è infatti quello di creare un sistema tecnicamente sofisticato ma poco utilizzabile, oppure di aumentare il numero di informazioni senza migliorare realmente gli esiti. La tecnologia è quindi da considerare come uno strumento al servizio del percorso assistenziale: il suo valore dipende dalla qualità dell'integrazione con professionisti, paziente e organizzazione sanitaria.

Tecnologia	Possibile utilizzo nella SM	Contributo del farmacista
App di self-management	Sintomi, promemoria, diario terapeutico	Educazione, verifica dell'utilizzo, interpretazione dei dati
Smart pillbox	Registrazione aperture/promemoria	Individuazione di pattern di dimenticanza e counselling
Wearable	Attività, mobilità, parametri digitali	Integrazione dei dati con aderenza e percorso terapeutico
Telemonitoraggio	Follow-up remoto e contatti programmati	Riconciliazione terapeutica, supporto all'aderenza
Piattaforme digitali condivise	Scambio di informazioni nel team	Continuità ospedale-territorio e segnalazione di criticità

Tabella 10- *Digital Health* e possibile contributo del farmacista.

L'integrazione delle tecnologie digitali nei percorsi assistenziali della sclerosi multipla rappresenta un'opportunità per rafforzare il monitoraggio terapeutico, favorire la partecipazione attiva del paziente e migliorare la continuità delle cure. In tale contesto, il farmacista può assumere un ruolo strategico nell'utilizzo e nell'interpretazione degli strumenti di *Digital Health*, contribuendo all'identificazione precoce delle difficoltà terapeutiche e alla promozione dell'aderenza ai trattamenti modificanti il decorso della malattia (DMTs). Come illustrato nella Tabella 10, le principali tecnologie digitali applicabili alla gestione della sclerosi

multipla comprendono le applicazioni mobili per l'autogestione della patologia (*self-management*), i contenitori elettronici per i medicinali (*smart pillbox*), i dispositivi indossabili (*wearable devices*), i sistemi di telemonitoraggio e le piattaforme digitali condivise tra professionisti sanitari. Le applicazioni di *self-management* consentono al paziente di registrare i sintomi, organizzare il diario terapeutico e ricevere promemoria relativi all'assunzione dei farmaci. In questo ambito, il farmacista può svolgere attività di educazione sanitaria, verificare il corretto utilizzo degli strumenti e supportare l'interpretazione delle informazioni raccolte. Gli *smart pillbox*, attraverso la registrazione delle aperture del contenitore e l'invio di promemoria, possono contribuire all'individuazione di eventuali dimenticanze o irregolarità nella gestione della terapia. L'analisi di tali informazioni permette al farmacista di riconoscere possibili criticità nell'aderenza e di proporre interventi di *counselling* personalizzati, tenendo presente che l'apertura del contenitore non dimostra necessariamente l'effettiva assunzione del medicinale. I dispositivi indossabili, invece, consentono di raccogliere informazioni relative all'attività fisica, alla mobilità e ad altri parametri funzionali. Tali dati possono integrare le informazioni disponibili sul percorso terapeutico, contribuendo a una valutazione più articolata delle condizioni del paziente, pur richiedendo un'interpretazione clinica appropriata da parte del team assistenziale. Un ulteriore contributo deriva dai sistemi di telemonitoraggio, che permettono di mantenere contatti programmati con il paziente anche a distanza. In questo contesto, il farmacista può partecipare alla riconciliazione terapeutica, verificare la continuità del trattamento e individuare eventuali problematiche legate all'assunzione dei farmaci, favorendo una comunicazione tempestiva con gli altri professionisti sanitari. Infine, le piattaforme digitali condivise rappresentano strumenti utili per facilitare lo scambio di informazioni tra ospedale e territorio. Il farmacista può contribuire alla continuità assistenziale attraverso la condivisione dei dati relativi alla terapia farmacologica e la segnalazione di eventuali criticità, nel rispetto delle disposizioni sulla protezione dei dati personali. Nel complesso, la Tabella 10 evidenzia come le tecnologie digitali possano affiancare l'attività del farmacista, ampliandone le possibilità di intervento nell'educazione terapeutica, nel monitoraggio dell'aderenza e nel coordinamento dell'assistenza. La loro efficacia dipende tuttavia dalla corretta integrazione nei percorsi di cura, dall'affidabilità dei dati raccolti e dalla capacità di mantenere una relazione continuativa con il paziente. In questa prospettiva, la *Digital Health* non sostituisce il rapporto diretto con il professionista sanitario, ma costituisce uno strumento complementare per promuovere una gestione più personalizzata, coordinata e sostenibile della sclerosi multipla.

L'aderenza terapeutica nella sclerosi multipla deve essere interpretata come un processo dinamico, influenzato da fattori clinici, psicologici, comportamentali e organizzativi. La sua valutazione non dovrebbe quindi limitarsi a una singola domanda durante la visita, ma prevedere l'integrazione di più fonti informative, selezionate in relazione alla terapia e alle caratteristiche della persona.

La *Digital Health* offre la possibilità di passare da una valutazione prevalentemente episodica a un monitoraggio più continuo e potenzialmente personalizzato. App, sistemi di promemoria, dispositivi elettronici e wearable possono produrre dati utili, ma il loro impiego deve essere accompagnato da validazione, protezione dei dati e integrazione nel percorso assistenziale. Le evidenze disponibili mostrano un potenziale rilevante, ma anche una marcata eterogeneità degli interventi e risultati non sempre conclusivi.

In tale scenario, il farmacista può rappresentare un punto di connessione tra tecnologia, terapia e persona. Il monitoraggio dei dati di dispensazione, l'educazione all'uso delle piattaforme digitali, l'identificazione precoce delle criticità e il *counselling* possono trasformare il dato digitale in un intervento clinico concreto. La *Digital Health*, pertanto, non dovrebbe essere concepita come sostituzione del rapporto professionale, ma come strumento per renderlo più tempestivo, continuo e orientato alla personalizzazione.

Conclusioni

Sintesi dei traguardi terapeutici raggiunti

La sclerosi multipla rappresenta una patologia cronica complessa, caratterizzata da un'elevata variabilità clinica e da un decorso difficilmente prevedibile, che richiede un approccio terapeutico e assistenziale dinamico, personalizzato e multidisciplinare. Nel corso degli ultimi decenni, l'introduzione e la progressiva evoluzione delle *disease-modifying therapies* (DMTs) hanno modificato profondamente la gestione della malattia, spostando l'obiettivo della presa in carico dalla semplice gestione delle ricadute e dei sintomi alla prevenzione precoce dell'attività di malattia, della progressione della disabilità e dell'accumulo di danno neurologico irreversibile.

L'analisi sviluppata nel corso della presente tesi ha evidenziato come il panorama terapeutico della sclerosi multipla abbia raggiunto un livello di complessità ed efficacia impensabile fino a pochi decenni fa. Le DMTs hanno consentito di intervenire sui principali meccanismi immunologici coinvolti nella patogenesi della malattia, riducendo l'attività infiammatoria, la frequenza delle ricadute e la comparsa di nuove lesioni alla risonanza magnetica. L'introduzione delle terapie ad alta efficacia ha inoltre favorito il passaggio verso strategie sempre più orientate alla prevenzione della progressione e alla preservazione della funzione neurologica nel lungo periodo.

Un importante traguardo riguarda quindi il passaggio da una concezione prevalentemente reattiva della terapia a un modello proattivo e preventivo. L'obiettivo terapeutico non consiste più esclusivamente nella riduzione delle ricadute, ma nella possibilità di limitare quanto più precocemente possibile l'accumulo di disabilità e il danno neurologico. In questo contesto, la valutazione dell'efficacia si è progressivamente ampliata, includendo parametri clinici, radiologici e biologici e valorizzando biomarcatori quali la *neurofilament light chain* (NfL), potenzialmente utili nel monitoraggio dell'attività di malattia e nella personalizzazione delle strategie terapeutiche.

La disponibilità di un numero crescente di DMTs ha reso, parallelamente, sempre più importante la personalizzazione della scelta terapeutica. Il trattamento deve essere definito considerando le caratteristiche della malattia, il profilo prognostico, le comorbidità, il rischio individuale, le modalità di somministrazione, le preferenze del paziente e le sue esigenze personali e familiari. La medicina di precisione rappresenta pertanto una delle principali prospettive della moderna gestione della sclerosi multipla, nella quale la decisione terapeutica diventa il risultato di un processo condiviso tra paziente e professionisti sanitari.

Il progresso farmacologico non può tuttavia essere valutato esclusivamente in termini di efficacia. L'impiego di terapie immunomodulanti e immunosoppressive, in particolare dei trattamenti ad alta efficacia, richiede una valutazione attenta del rapporto beneficio-rischio, un monitoraggio clinico e laboratoristico appropriato e una sorveglianza continua degli eventi avversi. La farmacovigilanza assume quindi un valore strategico, trasformando il monitoraggio della terapia in uno strumento concreto di prevenzione e gestione del rischio.

Un ulteriore elemento fondamentale è rappresentato dall'aderenza terapeutica. L'efficacia di una DMT nella pratica clinica dipende infatti non soltanto dalle sue caratteristiche farmacologiche, ma anche dalla capacità del paziente di assumere o somministrare correttamente il trattamento e di mantenerlo nel tempo. Complessità dello schema terapeutico, effetti indesiderati, modalità di somministrazione, percezione dell'efficacia, difficoltà organizzative e fattori psicologici possono compromettere la continuità della terapia. Il miglioramento dell'aderenza deve pertanto essere considerato parte integrante dell'efficacia terapeutica.

Prospettive future: il ruolo strategico del Farmacista

Alla luce dell'evoluzione descritta, la gestione futura della sclerosi multipla dovrà essere caratterizzata da una maggiore integrazione tra competenze cliniche, farmacologiche, assistenziali e organizzative. In questo scenario, il Farmacista è destinato ad assumere un ruolo sempre più rilevante, non soltanto come professionista responsabile della corretta dispensazione del medicinale, ma come componente attivo del percorso terapeutico e assistenziale.

La crescente complessità delle DMTs rende necessario un professionista in grado di conoscere approfonditamente le caratteristiche farmacologiche dei trattamenti, le possibili interazioni, le modalità di somministrazione, gli effetti indesiderati, le procedure di monitoraggio e gli aspetti relativi all'aderenza. Il Farmacista può contribuire alla revisione della farmacoterapia, all'identificazione precoce dei problemi correlati ai medicinali, alla prevenzione delle interazioni e alla comunicazione tempestiva con il neurologo e con gli altri professionisti coinvolti nella presa in carico.

Il suo contributo assume particolare valore all'interno del team multidisciplinare e nella continuità assistenziale tra ospedale e territorio. Il paziente con sclerosi multipla attraversa diversi livelli del sistema sanitario: centro specialistico, farmacia ospedaliera, farmacia dei servizi, medicina generale e, quando necessario, altri servizi territoriali. La presenza di un professionista capace di facilitare la comunicazione tra questi diversi nodi può contribuire a ridurre frammentazioni, duplicazioni e possibili errori nella gestione della terapia.

Le esperienze disponibili mostrano che l'integrazione del Farmacista nei percorsi dedicati alla sclerosi multipla può favorire l'accesso tempestivo alle terapie, il monitoraggio della

sicurezza, la gestione delle interazioni farmacologiche, l'educazione del paziente e il miglioramento dell'aderenza. In particolare, il Farmacista può supportare le attività di screening pre-trattamento, counseling, riconciliazione della terapia, gestione dell'accesso ai medicinali e verifica della corretta assunzione. Tali attività risultano coerenti con il modello di presa in carico centrato sulla persona e con i principi della medicina partecipativa.

Un ulteriore ambito di sviluppo sarà rappresentato dalla farmacovigilanza attiva. In una realtà terapeutica caratterizzata dall'impiego crescente di anticorpi monoclonali, piccole molecole e biosimilari, il Farmacista può contribuire alla raccolta sistematica delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, all'identificazione dei problemi correlati alla terapia e alla promozione di una cultura della sicurezza. La farmacovigilanza non dovrebbe quindi essere considerata esclusivamente come un adempimento regolatorio, ma come una componente integrante della qualità dell'assistenza.

Anche la *Digital Health* potrà rafforzare questo ruolo. Applicazioni per smartphone, sistemi di monitoraggio elettronico, dispositivi indossabili e strumenti di telemedicina possono consentire un monitoraggio più continuo e personalizzato del paziente. Il Farmacista potrà contribuire all'educazione all'utilizzo di tali strumenti, all'interpretazione dei dati relativi alla terapia e all'aderenza e alla comunicazione delle informazioni rilevanti al team curante. La tecnologia, in questa prospettiva, non deve sostituire la relazione professionale, ma diventare uno strumento per renderla più tempestiva e continuativa.

Efficienza delle cure, qualità di vita e sostenibilità del SSN

Il ruolo del Farmacista assume infine una particolare rilevanza sul piano della sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale. L'obiettivo non deve essere semplicemente quello di ridurre la spesa farmaceutica, ma di garantire che le risorse disponibili siano utilizzate nel modo più appropriato, assicurando al paziente il trattamento più efficace e sicuro. Appropriately terapeutica, prevenzione degli errori, gestione degli eventi avversi, miglioramento dell'aderenza, ottimizzazione dei percorsi di monitoraggio e identificazione tempestiva di terapie non appropriate possono produrre benefici sia clinici sia economici.

Il concetto di efficienza delle cure deve pertanto essere interpretato in senso ampio. Una terapia realmente efficiente non è semplicemente quella meno costosa, ma quella capace di ottenere il miglior equilibrio possibile tra efficacia, sicurezza, appropriatezza, qualità di vita e utilizzo delle risorse. In questo modello, il Farmacista può rappresentare un elemento di connessione tra il farmaco e il percorso assistenziale, contribuendo a trasformare la disponibilità di nuove opportunità terapeutiche in un beneficio concreto e sostenibile per il paziente e per il SSN.

La sostenibilità deve inoltre essere considerata alla luce del peso complessivo della sclerosi multipla. La malattia interessa frequentemente persone in età giovane-adulta e può interferire con attività lavorativa, relazioni familiari, autonomia e partecipazione sociale. I costi della patologia non derivano quindi esclusivamente dalla terapia farmacologica, ma comprendono anche la gestione delle complicanze, l'assistenza sanitaria e sociale e la perdita di produttività. Investire nell'appropriatezza terapeutica, nella prevenzione della progressione e nella continuità assistenziale significa, di conseguenza, investire anche nella possibilità di preservare più a lungo l'autonomia e la partecipazione sociale del paziente.

In conclusione, il futuro della gestione della sclerosi multipla non sarà determinato esclusivamente dalla disponibilità di nuovi farmaci, ma dalla capacità del sistema sanitario di utilizzare in modo appropriato tutte le risorse terapeutiche, professionali e tecnologiche disponibili. Il paradigma assistenziale dovrà evolvere ulteriormente verso un modello realmente centrato sulla persona, nel quale il paziente partecipi attivamente alle decisioni terapeutiche e venga seguito attraverso un percorso continuo, integrato e multidisciplinare.

In tale prospettiva, il Farmacista può consolidarsi come figura strategica per garantire la continuità tra appropriatezza farmacologica, sicurezza, aderenza, qualità di vita ed efficienza economica. Il suo ruolo non deve quindi essere interpretato come una semplice estensione dell'attività di dispensazione, ma come una componente qualificata della presa in carico multidisciplinare. La sua presenza può contribuire a rendere più tempestivo l'accesso alle terapie, più sicura la loro gestione, più consapevole il paziente e più razionale l'impiego delle risorse.

L'obiettivo finale rimane quello di garantire al paziente con sclerosi multipla non soltanto più anni senza progressione della malattia, ma soprattutto più anni vissuti con la migliore qualità di vita possibile, preservando autonomia, partecipazione sociale e capacità lavorativa. Allo stesso tempo, il perseguimento di questi risultati deve avvenire attraverso un uso responsabile e sostenibile delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale. È proprio nell'equilibrio tra centralità della persona ed efficienza del sistema che si colloca il valore strategico del Farmacista e, più in generale, il futuro della gestione integrata della sclerosi multipla.

Bibliografia e Sitografia

- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Elenco dei Registri di monitoraggio. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; s.d. (consultato il 10 ottobre 2026). Disponibile all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/it/registri-e-piani-terapeutici>
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Misure di gestione del rischio. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; s.d (consultato il 10 ottobre 2026). Disponibile all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/it/misure-di-gestione-del-rischio>
- Alexander S, Peryer G, Gray E, Barkhof F, Chataway J. Wearable technologies to measure clinical outcomes in multiple sclerosis: a scoping review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021;27(11):1643–1656. doi:10.1177/1352458520946005.
- Allogmann S, Probst Y. Dietary Modification Combined with Nutrition Education and Counseling for Metabolic Comorbidities in Multiple Sclerosis: Implications for ClinicPractice and Research. *Current Nutrition Reports*. 2024;13:106–112. doi:10.1007/s13668-024-00538-8.
- Bainbridge J, Barnhart R, Fuller R, et al. The Role of Clinical Pharmacists in Patient-Centric Comprehensive Multiple Sclerosis Care. *International Journal of MS Care*. 2024;26(1):1–7. doi:10.7224/1537-2073.2022-051.
- Barbieri MA, Sorbara EE, Battaglia A, Cicala G, Rizzo V, Spina E, Cutroneo PM. Adverse Drug Reactions with Drugs Used in Multiple Sclerosis: An Analysis from the Italian Pharmacovigilance Database. *Front Pharmacol*. 2022;13:808370. doi:10.3389/fphar.2022.808370. Disponibile all'indirizzo: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.808370/full> (consultato il 10 ottobre 2026).
- Berger T, Zeitlinger M, Popescu V, et al. Generics, Biosimilars and Follow-On Non-Biologic Complex Drugs for Multiple Sclerosis: A Narrative Review of the Regulatory and Clinical Implications for European Neurologists. *Eur J Neurol*. 2025;32:e70140. doi:10.1111/ene.70140.
- Bevens W, Weiland T, Gray K, Jelinek G, Neate S, Simpson-Yap S. Attrition Within Digital Health Interventions for People With Multiple Sclerosis: Systematic Review and Meta- analysis. *Journal of Medical Internet Research*. 2022;24(2):e27735. doi:10.2196/27735.
- Boutitah-Benyaich A, et al. Multiple sclerosis: current perspectives on epidemiology and pathogenesis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025;10:324.
- Bozinov D, et al. Integrating Clinical Pharmacy Services Into Comprehensive Multiple Sclerosis Care Teams: A Narrative Review of 4 Models. *International Journal of MS Care*. 2025;27(2):117–124. doi:10.7224/1537-2073.2024-019.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008;372:1502–1517.
- Crilly P, Kayyali R. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Telehealth and Digital Technology Use by Community Pharmacists to Improve Public Health. *Pharmacy*. 2020;8(3):137. doi:10.3390/pharmacy8030137.
- Cunniffe N, Coles A. Promoting remyelination in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2021;268:30–44.
- Dalla Costa G, Leocani L, Rodegher M, et al. An overview on disease modifying and symptomatic drug treatments for multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2024. doi:10.1080/17512433.2024.2410393.
- Darina Georgieva; Brandon Markley, Josh DeClercq, Leena Choi, Autumn D. Zuckerman, Cost avoidance from health system specialty pharmacist interventions in patients with multiple sclerosis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2024;30(4):336–344. doi:10.18553/jmcp.2024.30.4.336.

- De Blasiis P, Attena A, Fullin A, De Girolamo CI, Carotenuto A, Signoriello E, Brescia Morra V, Lus G, Isgrò F, Moccaldi N, Arpaia P. Passive digital monitoring via mobile apps and wearables in multiple sclerosis: A systematic review. *Revue Neurologique*. 2026. doi:10.1016/j.neurol.2026.07.006.
- Delgado SR, Faissner S, Linker RA, Rammohan K. Key characteristics of anti-CD20 monoclonal antibodies and clinical implications for multiple sclerosis treatment. *J Neurol*. 2024;271:1515–1535. doi:10.1007/s00415-023-12007-3
- European Medicines Agency (EMA). Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format. EMA/164014/2018 Rev. 2.0.1.
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module V – Risk management systems (Rev. 2). London: European Medicines Agency; 2017. Documento n. EMA/838713/2011 Rev. 2. (Consultato il 10 ottobre 2026). Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module XVI – Risk minimisation measures (Rev. 3). Amsterdam: European Medicines Agency; 2024. Documento n. EMA/204715/2012 Rev. 3. (Consultato il 10 ottobre 2026). Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-xvi-risk-minimisation-measures-rev-3_en.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Risk management plans. Amsterdam: European Medicines Agency; s.d. (consultato il 10 ottobre 2026). Disponibile all'indirizzo: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/pharmacovigilance-marketing-authorisation/risk-management/risk-management-plans>
- Fanara S, Aprile M, Iacono S, Schirò G, Bianchi A, Brighina F, Dominguez LJ, Ragonese P, Salemi G. The Role of Nutritional Lifestyle and Physical Activity in Multiple Sclerosis Pathogenesis and Management: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13:3774. doi:10.3390/nu13113774.
- Filippi M, Amato MP, Centonze D, Gallo P, Gasperini C, Inglese M, Patti F, Pozzilli C, Preziosa P, Trojano M. The use of high-efficacy disease-modifying therapies in multiple sclerosis: recommendations from an expert Delphi consensus. *J Neurol*. 2025;272:565. doi:10.1007/s00415-025-13293-9.
- Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4:43.
- Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Hendin B, Vollmer T. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2022;36:1285–1299. doi:10.1007/s40263-022-00965-7.
- Ghezzi A, Neuteboom RF. Neurofilament Light Chain in Adult and Pediatric Multiple Sclerosis: A Promising Biomarker to Better Characterize Disease Activity and Personalize MS Treatment. *Neurol Ther*. 2023;12:1867–1881. doi:10.1007/s40120-023-00535-z.
- Grosserová B, Novotná K, McCormick WH, Hvid LG, Janatová M, Dalgas U. Current evidence and knowledge gaps on remote monitoring in people with multiple sclerosis – systematic scoping review. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2026. doi:10.1080/17483107.2026.2674297.
- Guilcher SJT, Cadel L, He A, et al. Medication self-management toolkits for adults with multiple sclerosis: A scoping review. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*. 2023;10:100282. doi:10.1016/j.rcsop.2023.100282.

- Heesen C, Berger T, Riemann-Lorenz K, Krause N, Friede T, Pöttgen J, Meyer B, Lühmann D. Mobile health interventions in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2023;29(14):1709–1720. doi:10.1177/13524585231201089.
- Kim W, Zandoná ME, Kim SH, Kim HJ. Oral Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol*. 2015;11(1):9–19. doi:10.3988/jcn.2015.11.1.9.
- Lakin L, Davis BE, Binns CC, Currie KM, Rensel MR. Comprehensive approach to management of multiple sclerosis: addressing invisible symptoms—a narrative review. *Neurology and Therapy*. 2021;10:75–98. doi:10.1007/s40120-021-00239-2.
- Mandato C, Colucci A, Lanzillo R, Staiano A, Scarpato E, Schiavo L, Operto FF, Serra MR, Di Monaco C, Napoli JS, et al. Multiple Sclerosis—Related Dietary and Nutritional Issues: An Updated Scoping Review with a Focus on Pediatrics. *Children*. 2023;10:1022. doi:10.3390/children10061022.
- Mardan J, Hussain MA, Allan M, Grech LB. Objective medication adherence and persistence in people with multiple sclerosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2021;27(9):1273–1295. doi:10.18553/jmcp.2021.27.9.1273.
- May A, Morgan O, Quairolì K. Incorporation and Impact of a Clinical Pharmacist in a Hospital-Based Neurology Clinic Treating Patients with Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care*. 2021;23(1):16–20. doi:10.7224/1537-2073.2019-032.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Multiple sclerosis in adults: management. NICE guideline NG220 [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2022 (aggiornata il 3 giugno 2026). Disponibile all'indirizzo: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220>
- Nicholas JA, Edwards NC, Edwards RA, Dellarole A, Grosso M, Phillips AL. Real-world adherence to, and persistence with, once- and twice-daily oral disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology*. 2020;20:281. doi:10.1186/s12883-020-01830-0.
- Park T, Muzumdar J, Kim H. Digital Health Interventions by Clinical Pharmacists: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(1):532. doi:10.3390/ijerph19010532.
- Ponzio M, Santoni L, Molina M, Tavazzi E, Bergamaschi R. Economic burden of multiple sclerosis in an Italian cohort of patients on disease-modifying therapy: analysis of disease cost and its components. *Journal of Neurology*. 2025;272:50. doi:10.1007/s00415-024-12729-y.
- Radikova Z, Tibensky M, Mosna L, Penesova A, Havranova A, Vlcek M, Imrich R. Current perspectives on the pathogenesis of multiple sclerosis: A minireview. *Endocr Regul*. 2026;60:72–85. doi:10.2478/enr-2026-0009.
- Rice DR, et al. Electronic pill bottles to monitor and promote medication adherence for people with multiple sclerosis: A randomized, virtual clinical trial. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021;428:117612. doi:10.1016/j.jns.2021.117612.
- Rommer PS, Zettl UK, Kieseier B, Hartung HP, Menge T, Frohman E, Greenberg BM, Hemmer B, Stüve O. Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):397–407. doi:10.1111/cei.12206. Disponibile all'indirizzo: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3927900/> (consultato il 10 ottobre 2026).
- Salimzadeh Z, Damanabi S, Kalankesh LR, Ferdousi R. Mobile Applications for Multiple Sclerosis: a Focus on Self-Management. *Acta Informatica Medica*. 2019;27(1):12–18. doi:10.5455/aim.2019.27.12-18.

- Suntah AM, Hecker M, Barhoum B, Langenberger JE, Baldt J, Streckenbach B, Richter J, Frahm N, Heidler F, Zettl UK. Polypharmacy, Potential Drug–Drug Interactions and Medication Non- Adherence in Patients with Multiple Sclerosis: A Longitudinal Study. *Neurology and Therapy*. 2026. doi:10.1007/s40120-026-00987-z.
- Thelen J, Zvonarev V, Lam S, Burkhardt C, Lynch S, Bruce J. Polypharmacy in Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Directions. *Missouri Medicine*. 2021;118(3):239–245.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):162–173.
- Washington F, Langdon D. Factors affecting adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: systematic review. *Journal of Neurology*. 2022;269:1861–1872. doi:10.1007/s00415-021-10850-w.
- Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211039648. doi:10.1177/17562864211039648. Disponibile all'indirizzo: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8377320/> (consultato il 10 ottobre 2026).
- Woelfle T, Bourguignon L, Lorscheider J, Kappos L, Naegelin Y, Jutzeler CR. Wearable Sensor Technologies to Assess Motor Functions in People With Multiple Sclerosis: Systematic Scoping Review and Perspective. *Journal of Medical Internet Research*. 2023;25:e44428. doi:10.2196/44428.
- Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2022;13:824926. doi:10.3389/fneur.2022.824926.
- Yeh EA, Grover SA, Powell VE, Alper G, Banwell BL, Edwards K, et al.; Pediatric MS Adherence Study Group. Impact of an electronic monitoring device and behavioral feedback on adherence to multiple sclerosis therapies in youth: results of a randomized trial. *Quality of Life Research*. 2017;26(9):2333–2349. doi:10.1007/s11136-017-1571-z.