

# **Commissione ministeriale per i medicinali omeopatici**

**(direttiva 92/73/CEE, D. L.vo 185/95, legge 347/97)**

## **La valutazione dell'efficacia dei medicinali omeopatici ai fini della registrazione ordinaria**

### **A. INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO**

Il D.Lvo 185/1995 integrato dalla Legge 347/1997 prevede che la Commissione per i Medicinali Omeopatici definisca norme particolari per le prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche dei medicinali omeopatici non contemplati nella registrazione semplificata, in relazione ai principi ed alle caratteristiche della medicina omeopatica ed antroposofica.<sup>1</sup>

A seguito della registrazione non semplificata, i medicinali omeopatici, omeopatici usati secondo il metodo omotossicologico e i medicinali usati nella medicina antroposofica potranno rivendicare proprietà terapeutiche, il che implica necessariamente la presentazione di studi clinici documentanti la loro efficacia. È necessario che gli studi clinici siano condotti con metodi scientificamente validi e generalmente condivisi, senza che ciò comporti un travisamento dei principi e delle metodiche tradizionali di diagnosi e cura utilizzate dall'omeopatia, dall'omotossicologia e dalla medicina antroposofica.

Obiettivo del presente documento è quello di fornire un quadro di riferimento sui principi ai quali attenersi nella valutazione dell'efficacia dei medicinali omeopatici (di seguito, quando non specificato, ci si riferisce a tutti i medicinali omeopatici, utilizzati nel contesto della medicina omeopatica, omotossicologica e antroposofica) e di analizzare gli aspetti principali che caratterizzano le procedure per la registrazione ordinaria dei farmaci, al fine di individuare gli adattamenti necessari nell'applicazione ai medicinali omeopatici.

Considerando che :

1. esistono diverse modalità di individuazione e di prescrizione del medicinale secondo le tradizioni mediche che utilizzano i medicinali omeopatici (omeopatia, omotossicologia e medicina antroposofica);
2. per buona parte dei medicinali omeopatici non valgono le normali relazioni dose-risposta ed esistono vari gradi di diluizione/dinamizzazione ottenuti con procedure diversificate,

---

<sup>1</sup> Elaborato della commissione Medicinali Omeopatici sottoscritto da Nicola Del Giudice, Riccardo Caione, Eugenio Riva Sanseverino, Giancarlo Buccheri e Paolo Bellavite. Allegato 14 al verbale n. 21 del 14.05.2001

si rendono necessari specifici adattamenti ai criteri di valutazione di efficacia utilizzati per i farmaci convenzionali, affinché gli studi clinici disegnati per i medicinali omeopatici siano condotti in modo scientificamente valido senza che ciò comporti un travisamento dei principi e delle metodiche tradizionali e di cura utilizzate nella medicina omeopatica, nella medicina omotossicologica e nella medicina antroposofica.

Verranno definite alcune premesse metodologiche comuni alla medicina omeopatica, antroposofica, omotossicologica, cui seguirà una elaborazione più specifica, propria di ognuna di queste tradizioni mediche, che affronterà in modo più dettagliato le prove necessarie alla valutazione di efficacia dei medicinali oggetto di studio e i rispettivi adattamenti necessari.

La presente proposta garantisce che siano date le seguenti possibilità:

1. che, laddove sia possibile ottenere prove di efficacia del medicinale mediante il metodo della ricerca clinica sperimentale con gruppi di controllo ottenuti mediante randomizzazione (RCT), ciò sia fatto con gli opportuni adattamenti,
2. che non si imponga un arbitrario e forzato “monopolio metodologico” in una situazione in cui il dibattito sui vantaggi e svantaggi della randomizzazione nella concretezza delle applicazioni odierne della medicina omeopatica e della medicina antroposofica è ancora aperto
3. che la distinzione tra diversi livelli di prova di efficacia del medicinale omeopatico e tra diverse metodologie nell’ambito delle quali il medicinale è stato provato sia oggetto di precise avvertenze nelle indicazioni per il suo uso

Nell’ultima parte verranno affrontati alcuni aspetti correlati alla realizzazione della ricerca in omeopatia, omotossicologia e medicina antroposofica.

## **B. ALCUNE PREMESSE FONDAMENTALI**

Come premessa importante è necessario introdurre 4 concetti condivisi dalla presente commissione su cui si è costruito il seguente documento e dai quali si sono ricavati sia i principi generali di seguito elencati sia le specificazioni proprie di ogni disciplina presentate in seguito:

- 1) La produzione delle conoscenze relative al valore dei trattamenti utilizzati per ottimizzare la salute delle persone affette da malattie e/ o disturbi è un processo lungo e difficile che, per sua natura e per la complessità dei fenomeni trattati, richiede molti approcci di tipo sperimentale ed osservazionale. Nonostante ciò, l’utilizzo di metodi scientifici standardizzati permette di aumentare al massimo le probabilità di ottenere nel campione di soggetti valutati risultati validi ed affidabili per essere trasferiti a tutta la popolazione di soggetti da cui è stato estratto il campione studiato. Pertanto si ritiene che la valutazione dell’efficacia dei medicinali omeopatici (ai fini della registrazione non semplificata) debba basarsi, ove possibile, sul modello delle “sperimentazioni cliniche”, qui intese come una serie sequenziale di esperimenti (*perturbazioni della natura*) pianificati a priori, condotti su gruppi rappresentativi di soggetti e programmati in modo da fornire man mano risultati sempre più convincenti sul valore del trattamento in questione.

- 2) Pur con minore validità al fine della dimostrazione di efficacia del medicinale, non sono da trascurare gli studi di tipo diverso rispetto alle tradizionali sperimentazioni cliniche: a) tutti gli studi osservazionali (*osservazione della natura*) in cui gruppi di soggetti sono trattati nel contesto della prassi corrente, in accordo a decisioni condivise tra medico e paziente: questi studi permettono ~~solo~~ di fornire una descrizione di cosa si ottiene in termini di risultati quando una data casistica è stata trattata con uno o più interventi terapeutici; b) studi di un caso individuale: i risultati osservati in un singolo individuo ci possono dire ~~soltanto~~ che un certo fenomeno è possibile, ma non ci permettono di generalizzare alcunché ad altri soggetti; c) ~~tutti~~ i tipi di indagine retrospettiva in cui vengono esaminati i risultati di pazienti trattati in passato in vari modi: tuttavia, in tali studi la presenza di fattori che possono confondere o distorcere i risultati rende tali approcci non del tutto validi.
- 3) Data la natura degli esiti su cui verranno costruiti gli end-point degli studi (variabili basate sulla soggettività del medico e/o del paziente), quando possibile, quando cioè eticamente accettabile e tecnicamente non in contrasto col metodo omeopatico, omotossicologico, antroposofico (vedi successivi capitoli D, E, F), le sperimentazioni cliniche devono essere condotte utilizzando metodi che permettano di ottimizzare il mascheramento, quali la doppia cecità e il placebo.

Quanto sopra va considerato tenendo conto al massimo delle specifiche modalità di individuazione e prescrizione dei medicinali omeopatici e coerentemente con i metodi di diagnosi e cura utilizzati nella medicina omeopatica, omotossicologica e antroposofica. In altre parole l'applicazione dei metodi propri della sperimentazione clinica dei farmaci tradizionali in questi setting non deve creare una sostanziale ed inaccettabile modifica dei principi e dei metodi propri delle tre discipline.

## **B1 PRINCIPI DI RIFERIMENTO**

### *Eticità delle sperimentazioni*

Il giudizio di eticità riguarda tutte le sperimentazioni condotte sulla persona, indipendentemente dalla specifica disciplina medica alla quale si fa riferimento. La valutazione di eticità di una sperimentazione si fonda su tre requisiti di carattere generale, che devono essere soddisfatti congiuntamente: autonomia (l'adesione della persona è veramente volontaria?); beneficio (la persona che partecipa alla sperimentazione ha una probabilità ragionevole di ricavare più benefici che danni?); giustizia (vi sono discriminazioni - di sesso, di condizione sociale, o altro - nell'inclusione delle persone nella sperimentazione?).

Tenuto conto dei requisiti appena esposti, la ragione per la quale le sperimentazioni sono considerate etiche nella valutazione dell'efficacia dei medicinali è che i risultati sono dotati di maggiore validità rispetto a quelli ottenuti all'interno di modelli non sperimentali.

Di conseguenza una volta accertato che una sperimentazione sia eticamente accettabile e tecnicamente fattibile, è auspicabile che, come per tutti gli altri medicinali, tale modello di studio faccia parte della procedura per l'autorizzazione all'immissione in commercio anche di un medicinale omeopatico. Per i medicinali omeopatici è comunque necessario precisare i casi in cui sono accettabili anche altri modelli di studio.

### *Criteria di inclusione dei pazienti nelle sperimentazioni*

La selezione dei pazienti da includere in una sperimentazione può riguardare sia malattie acute (o traumatismi) che malattie croniche. In misura minore nel caso delle malattie acute, e come regola nel caso delle malattie croniche, l'identificazione del medicinale non avviene attraverso l'identificazione di una specifica patologia (o di un unico sintomo, o di un'alterazione anatomo – patologica), ma sulla base di una valutazione complessiva dello stato del paziente. A solo scopo esemplificativo (e non esaustivo delle possibili opzioni), nella medicina omeopatica, la selezione del gruppo di pazienti da sottoporre a sperimentazione clinica controllata va effettuata su una corretta “diagnosi di medicinale” (ne deriva che una stessa sostanza può trattare più persone con malattie diverse, o che lo stesso quadro anatomo – clinico può essere trattato in più persone con sostanze diverse); in omotossicologia la selezione dei pazienti va effettuata tenendo conto della globalità della persona e in particolare del suo (dis)equilibrio neuroimmunoendocrino. In medicina antroposofica, la selezione dei pazienti va effettuata mediante uno studio comparato dei fenomeni patologici all'interno dell'uomo e dei fenomeni del mondo della natura al suo esterno.

### *Modalità di valutazione dei risultati di salute all'interno delle sperimentazioni*

La valutazione dell'efficacia deve avvenire sulla base di criteri predefiniti. Nella valutazione, possono essere utilizzati indicatori di esito che tengano conto del giudizio del medico, del giudizio soggettivo del paziente (ad esempio mediante i questionari di valutazione della qualità della vita), e non solo degli indicatori più frequentemente utilizzati per i farmaci convenzionali (quali la mortalità e la morbilità). Nella valutazione dell'efficacia, si può tenere conto delle modalità di evoluzione attesa in ciascuna disciplina (a solo scopo esemplificativo, e non esaustivo delle possibili opzioni, in medicina omeopatica potrà essere incluso il criterio della “evoluzione complessiva della storia morbosa del paziente sulla base della “legge di guarigione di Hering” e, in omotossicologia, quello della “vicariazione”).

### *Caratteristiche dei risultati attesi e fasi della sperimentazione*

Le sperimentazioni sono organizzate secondo fasi sequenziali (dalla fase I alla fase III, per la parte pre-registrativa; fase IV per gli studi successivi alla commercializzazione). Ciò consente di ridurre al minimo i tempi necessari per ottenere un'informazione affidabile, all'interno del vincolo che impone una riduzione al minimo nel numero di persone coinvolte. Per i medicinali omeopatici, questo percorso è teoricamente fattibile ma concretamente di difficile realizzazione (si richiedono tra l'altro sostanziali adattamenti). Pertanto per questi ultimi medicinali deve essere prevista la possibilità di registrazione a seguito di documentazione basata su studi di fase II o su studi osservazionali (fatte salve le precisazioni da inserire nel foglietto illustrativo)

Gli studi sperimentali comprendono sia le modalità organizzative più semplici (studi che non prevedono un gruppo di controllo, o nei quali sono previste comparazioni con gruppi di controllo storici), che quelle più complesse (studi nei quali è presente un gruppo di controllo concorrente; studi nei quali l'attribuzione dei pazienti avviene in base a tecniche di randomizzazione; in quest'ultimo caso, presenza o meno di tecniche di mascheramento o cecità).

Al crescere della complessità degli studi aumentano, in generale, sia le difficoltà organizzative, che l'affidabilità dei risultati. Il passaggio a studi più complessi deve avvenire a seguito di un risultato positivo di quelli meno complessi. Qualora sia eticamente accettabile e tecnicamente fattibile, devono essere effettuati studi del tipo RCT opportunamente adattati alle metodologie omeopatica, omotossicologica, antroposofica. Nell'approvazione non semplificata dei medicinali si può prescindere da tali studi, oltre che nei casi precedenti identificati (studi non accettabili da un punto di vista etico o tecnicamente non fattibili), anche quando si siano ottenuti risultati così evidenti e rilevanti, da poter essere considerati validi anche in assenza di un appropriato gruppo di controllo, nel trattamento di condizioni nelle quali mancano trattamenti efficaci accettati a livello internazionale .

Nel caso specifico della medicina omeopatica, la sperimentazione deve includere anche i proving (sperimentazioni su soggetti sani secondo la tradizione omeopatica) per tutti i farmaci non presenti in commercio nel 1995.

### **C. PREMESSE COMUNI ALLA MEDICINA OMEOPATICA, OMOTOSSICOLOGICA E ANTROPOSOFOCA**

Il riconoscimento della malattia, intesa come squilibrio del sistema in toto, si fonda sulla valutazione della totalità dei sintomi espressi dal paziente e non solo sull'osservazione del danno funzionale, organico, anatomico – patologico prodotto: il quadro nosografico specifico di una data patologia costituisce una delle componenti della dinamica morbosa.

L'omeopatia, l'omotossicologia, la medicina antroposofica partono da questo presupposto. Il medicinale omeopatico, diversamente formulato per ognuna di queste medicine secondo la loro specificità metodologica, viene utilizzato all'interno del paradigma proprio di ognuna di esse, al fine di ottenere un riequilibrio del sistema inteso come guarigione dalla malattia.

Il ruolo del medico è fondamentale in questo contesto, perché sono la sua competenza e la sua capacità di indagine che consentono non la semplice scelta del medicinale, ma la collocazione di questa scelta all'interno di una valutazione diagnostica e prognostica del caso, il che realizza il progetto e l'effettuazione di un percorso terapeutico efficace.

Tale condizione è indispensabile in particolar modo nel trattamento dei casi cronici, in cui l'adattamento terapeutico viene fatto seguendo l'evoluzione delle condizioni organiche, psichiche e mentali del malato.

Ne consegue che la valutazione dell'efficacia del medicinale omeopatico va ricondotta all'interno di ognuno di questi paradigmi laddove sarà possibile individuare in modo specifico le procedure concrete con cui raggiungere tale obiettivo.

Vanno comunque ritenute valide le prove di efficacia clinica già effettuate in altri stati membri dell'Unione Europea. Per i medicinali registrati o autorizzati in un altro stato membro dell'Unione Europea è quindi sufficiente la presentazione del dossier originale assieme alla copia della autorizzazione rilasciata dall'autorità sanitaria centrale di questo stato membro.

## **D. VALUTAZIONE DI EFFICACIA IN MEDICINA OMEOPATICA E ADATTAMENTI SPECIFICI**

Gli adattamenti necessari per il medicinale utilizzato nella medicina omeopatica si fondano sui seguenti presupposti:

- 1) Il medicinale omeopatico è una sostanza il cui valore terapeutico, e quindi l'indicazione clinica, è definito dagli effetti sperimentali da essa prodotti: nella tradizione omeopatica questa procedura fondamentale è chiamata 'proving': essa consiste nella sperimentazione di una sostanza sull'uomo sano e nella registrazione di tutti i sintomi da essa prodotti. L'insieme di questi sintomi costituisce l'indicazione terapeutica.
- 2) La conseguenza di questo modello sperimentale è che la prescrizione terapeutica è personalizzata: ne deriva che una stessa sostanza può trattare più persone con malattie diverse, o che lo stesso quadro anatomico-clinico può essere trattato in più persone con sostanze diverse.
- 3) L'applicazione di questo modello sperimentale a fini terapeutici richiede la competenza del medico omeopata il quale è in grado di scegliere l'insieme di sintomi utili ad individualizzare la prescrizione e che permettono il follow up del caso clinico. La relazione medico – paziente che naturalmente ne consegue, non è eliminabile

La prescrizione è fondata sulla elaborazione dell'insieme coerente di sintomi rilevati dalla storia del paziente, a livello fisico e a livello psichico; questi sintomi vengono gerarchizzati in funzione della loro importanza nella scelta del rimedio (griglia di repertorizzazione), repertorizzati (confrontati con i sintomi emersi dai proving) al fine di selezionare una rosa di medicinali tra i quali viene scelto quello che presenta la maggior similitudine col paziente.

Il follow up e la valutazione qualitativa del decorso clinico sono fondati sulla 'legge di Hering' che prevede un ordine di miglioramento del quadro morboso che parte in primis dai sintomi mentali e si conclude con quelli organici: è prevista la possibile ricomparsa di quadri morbosi precedenti o l'accentuazione di alcuni sintomi prima della loro scomparsa.

La valutazione di efficacia è basata sul miglioramento di tutti i disturbi denunciati dal paziente, nonché dal miglioramento della qualità di vita.

Gli adattamenti si riferiscono alla modalità di agire sulle nosografie specifiche e sul quadro generale del paziente: in entrambi i casi la diagnosi e la terapia sono rette dalla legge di similitudine (proving) per cui ogni protocollo di ricerca deve essere fondato sulla legge dei simili.

### **D.1 - STUDI CLINICI CONTROLLATI**

#### *D.1.a Nelle malattie acute, nei traumatismi, nelle epidemie*

L'osservazione dell'azione della scala delle varie diluizioni – dinamizzazioni (dette anche "potenze") del medicinale omeopatico evidenzia che, pur nel rispetto del principio di individualità, le basse potenze esprimono un'azione più distrettuale per cui, con opportuni adattamenti, è possibile realizzare una sperimentazione clinica controllata nelle *malattie acute, nei traumatismi, e nelle epidemie*. I pazienti vanno reclutati in base alla stessa

patologia. Gli adattamenti consistono nell'identificazione della patologia corredata da una serie di reazioni individuali predefinite che permetteranno la scelta del medicinale che nel proving ha prodotto la stessa modalità di espressione patologica. (ad es. *Podophyllum* per la diarrea a spruzzo, *Veratrum album* per la diarrea che si accompagna a sudorazione e sensazione di venir meno, *Sulphur* per la diarrea imperiosa e mattutina). Inoltre va considerato che nelle patologie sopracitate esistono parametri obiettivi facilmente valutabili quali: il tempo di consolidamento delle fratture nei traumatismi; la ionemia, la coprocultura, l'emocromo nelle enteriti; il tampone orofaringeo, l'emocromo, la Ves, la presenza di placche nelle tonsilliti purulente.

### *D.1.b Nelle malattie croniche*

Nelle malattie croniche il problema è più complesso e l'applicazione della legge dei simili comporta adattamenti più sostanziali.

Le variabili date dalla storia clinica del paziente, l'utilizzo di farmaci convenzionali più o meno consistente nel presente e nel passato, l'età, la reattività individuale, l'aggiustamento terapeutico, la diversità di quadri patologici concomitanti, l'ambiente di vita ( fisico e relazionale) rendono di fatto impossibile la realizzazione di gruppi omogenei selezionati sul criterio doppiamente selettivo di medicinale e di patologia.

- 1) La selezione del gruppo di pazienti da sottoporre a sperimentazione clinica controllata va effettuata su una corretta "diagnosi di medicinale" in quanto la "nosografia" non ha significato in sé ma rappresenta una delle componenti della dinamica morbosa. La diagnosi, cioè, deve essere fatta sulla base della materia medica del medicinale oggetto della sperimentazione clinica, raccolta attraverso il proving.
- 2) Dal momento che il ruolo del medico – medicinale e la reazione del paziente (modalità soggettiva di risposta) assumono un ruolo determinante nella procedura terapeutica, è indispensabile tener conto di questi connotati. Pertanto la definizione dei trattamenti a confronto e l'attribuzione casuale dei pazienti ai diversi trattamenti necessitano di alcuni indispensabili adattamenti, tali da evidenziare il ruolo terapeutico svolto dal medicinale ed il ruolo svolto dalla interazione medico – paziente. Il rapporto medico - curante – paziente va mantenuto nel corso di tutta la sperimentazione clinica sia per quanto concerne il gruppo in cui viene somministrato il medicinale, sia per quanto concerne il gruppo di controllo.
- 3) La valutazione di efficacia richiede che venga predefinita una griglia di valutazione dell'insieme dei sintomi espressi dal paziente sulla base dei criteri chiaramente definiti dalla metodologia omeopatica.
- 4) Nella sperimentazione di un medicinale lo schema terapeutico non è ovviamente rigido (per es. dosaggio unico per tutta la durata dello studio), poiché è implicito nella metodologia omeopatica il cambiamento del medicinale (aggiustamento della terapia) in base alla risposta del paziente.
- 5) La valutazione degli effetti prodotti dalla somministrazione del medicinale deve necessariamente tener conto della complessità del quadro clinico, elaborando l'insieme coerente dei sintomi, rilevati dalla storia del paziente, gerarchizzati in funzione della loro importanza nella scelta del medicinale. A questo fine può essere utilizzata una griglia di valutazione, che comprenda sia i sintomi oggettivi che quelli personalizzati, in modo da permettere il confronto nella trattazione di un caso clinico, nonché il monitoraggio del

caso ai fini di valutarne l'andamento. Relativamente ai sintomi personalizzati (soggettivi) oggi esistono varie scale ufficialmente accettate per la valutazione oggettiva di sintomi e quadri soggettivi (ad es. scala di valutazione dell'inabilità da cefalea MIDAS, scala di valutazione dell'ansia di Hamilton, questionari sulla qualità della vita come SF36 ed altri).

## **E. VALUTAZIONE DI EFFICACIA IN OMOTOSSICOLOGIA**

La medicina omotossicologica, fondata e diffusa da H. Reckeweg negli anni 50, nasce come una disciplina che cerca di effettuare una sintesi tra le conoscenze scientifiche in campo biochimico ed immunologico e la tradizione omeopatica (per lo più di tipo complessista), puntando sulla regolazione e la attivazione del processo infiammatorio visto come via naturale alla guarigione. L'omotossicologia usa, nei suoi medicinali, sia estratti di piante che direttamente agiscono sull'agente morboso, sia sostanze diluite e dinamizzate di cui alcune sono tratte dalla farmacopea omeopatica in bassa e in alta potenza; tali sostanze stimolano la reattività organica del soggetto. Nella medicina omotossicologica non è previsto il proving per derivarne la sua materia medica. L'omotossicologia dà una grande importanza alla formulazione diagnostica globale, senza la quale non può pronunciare una prognosi né organizzare una corretta terapia in senso olistico.

Inoltre, l'omotossicologia considera ogni malattia in maniera diversa e peculiare in pazienti costituzionalmente diversi e, per tale motivo, lo schema terapeutico deve avere una certa flessibilità e una precisa personalizzazione.

Relativamente all'omotossicologia in cui la diagnosi viene effettuata sostanzialmente identificando un quadro sindromico complessivo, organico, psichico e mentale del paziente, la sperimentazione clinica controllata può essere applicata con adattamenti procedurali (ad es. modalità di scelta del particolare medicinale fra quelli previsti per quella data patologia, numero non facilmente prevedibile di medicinali da prescrivere, prescrizione successiva di medicinali complementari, riduzione lenta e progressiva sino alla esclusione definitiva dei farmaci convenzionali).

## **F. VALUTAZIONE DI EFFICACIA IN *MEDICINA ANTROPOSOFICA* E ADATTAMENTI SPECIFICI**

La medicina antroposofica è un ampliamento della medicina convenzionale. Venne sviluppata a partire dal 1920 da Rudolf Steiner, fondatore dell'antroposofia, in collaborazione con la Dott.ssa Ita Wegman e con altri medici. L'antroposofia inaugura un metodo conoscitivo, fondato su una propria epistemologia, che guida la ricerca delle leggi che stanno a fondamento della vita, dell'anima e dello spirito nell'uomo e nella natura. Frutto di tale ricerca è un'immagine integrata dell'uomo che permette di valutare le diverse dimensioni in cui la vita umana si realizza. La concezione antroposofica è sostanzialmente monistica, ossia vede nel fisico – sensibile l'espressione diretta dell'attività spirituale, sia nell'essere umano sia nella natura, distinguendone diversi livelli di manifestazione.

A fondamento della ricerca farmacologica stanno le precise affinità evolutive esistenti fra le quattro dimensioni della natura umana (fisicità, vita, psiche, spirito) e gli altri regni della natura (regno minerale, vegetale, animale), in cui gli stessi o analoghi principi organizzativi trovano altre forme di realizzazione, in genere molto caratteristica e unilaterale. In sostanza, i medicinali propri della tradizione antroposofica servono ad armonizzare i disturbi delle

corrispondenze reciproche fra le varie parti costitutive della natura umana e agiscono a tutta prima stimolando le forze di autoguarigione proprie dell'organismo.

La medicina antroposofica, seguendo il metodo conoscitivo individuale dell'empirismo ideale e non quello dell'empirismo stocastico, sostiene che l'educazione all'esperienza medica può essere realizzata anche fondandosi sulla valutazione dell'efficacia in casi singoli e che il giudizio del medico esperto e del paziente informato sono spesso la migliore istanza per la valutazione dell'efficacia terapeutica. Perciò le indagini necessarie a valutare l'efficacia terapeutica dei medicinali antroposofici potranno avere la forma non solo di studi clinici controllati, ma anche di studi clinici non controllati nonché di esperienze su casi singoli che rendano possibile una valutazione scientifica. La necessità di condurre sperimentazioni cliniche controllate e la misura in cui esse vadano eventualmente condotte va valutata caso per caso sulla base di concrete argomentazioni mediche: tali sperimentazioni dovranno essere sensate dal punto di vista terapeutico e difendibili dal punto di vista etico.

## **G. STUDI NON RANDOMIZZATI E STUDI OSSERVAZIONALI**

Punto qualificante del presente documento è anche la possibilità di registrazione non semplificata dei medicinali omeopatici sulla base di studi prospettici osservazionali, qualora non fosse possibile la realizzazione di studi clinici controllati; essi debbono dimostrare che il medicinale di cui si chiede la registrazione è stato utilizzato con buoni risultati e senza importanti effetti avversi. Particolarmente significativi a tal fine sono gli studi di tipo prospettico sui risultati della terapia in gruppi di pazienti omogenei per una certa patologia, supervisionati da osservatori indipendenti. I risultati validi a questo fine possono essere valutati sia nell'ambito dei parametri clinici convenzionali, sia nell'ambito dei criteri terapeutici tipici della tradizione omeopatica, omotossicologica e antroposofica, purché chiaramente specificati.

Tali studi possono essere considerati sostitutivi degli studi clinici sperimentali, nella presentazione della documentazione clinica a sostegno della richiesta di registrazione non semplificata, nelle seguenti condizioni:

- 1) quando l'evoluzione della storia naturale (in assenza di altri interventi) della condizione clinica del paziente è sempre negativa o stazionaria;
- 2) quando la terapia omeopatica, omotossicologica o antroposofica comprende un insieme di procedure diagnostiche e terapeutiche tale da rendere impossibile la separazione dell'effetto specifico del medicinale da quello del complesso della terapia che comprende anche altri interventi di supporto (dieta, stile di vita, esercizio fisico, arteterapia, euritmia curativa, massoterapia, ecc.);
- 3) quando la terapia omeopatica, omotossicologica o antroposofica richieda l'utilizzo di una sequenza di medicinali decisa dal medico in seguito alle reazioni individuali di ciascun paziente e che quindi non può essere prevista all'inizio dello studio clinico (questo è il caso in molte malattie croniche); in tal caso, la documentazione deve comunque dimostrare che il medicinale di cui si chiede la registrazione ha avuto buoni risultati e scarsi o nulli effetti collaterali negativi e nelle avvertenze per l'uso del medicinale deve essere specificato il metodo omeopatico, omotossicologico o antroposofico nell'ambito del quale il medicinale è stato utilizzato;

- 4) quando per motivi etici o tecnici non è possibile effettuare la randomizzazione. Ciò vale soprattutto ai fini della registrazione non semplificata di medicinali già disponibili sul mercato da lungo tempo. In tal caso il dossier di registrazione deve riportare il parere di un esperto del settore che illustra le motivazioni per cui non è stato possibile effettuare uno studio clinico sperimentale randomizzato in relazione ai principi etici di quella particolare disciplina o alle difficoltà tecniche che impediscono di applicare la randomizzazione (es.: malattie rare, pazienti necessitanti di medicinali prescritti raramente, disponibilità di medici competenti in materia a condurre ricerche, disponibilità dei pazienti e così via).

## **H. INDICAZIONI TERAPEUTICHE E AVVERTENZE**

Ad integrazione di aspetti specifici già sopra trattati, questo capitolo fornisce linee-guida generali sulle indicazioni terapeutiche dei medicinali omeopatici e le avvertenze da inserire nei foglietti illustrativi.

### ***H.1 - REGISTRAZIONE CON INDICAZIONI TERAPEUTICHE***

#### ***H.1.a Studi randomizzati***

Qualora la registrazione sia richiesta sulla scorta di studi clinici randomizzati che hanno dimostrato l'efficacia del medicinale in una specifica patologia, le indicazioni terapeutiche possono riguardare la piena efficacia del medicinale in tale patologia. Il foglietto illustrativo dovrà comunque contenere una avvertenza sul significato della prescrizione ai sensi del successivo punto H.1.c.

Qualora la registrazione sia richiesta sulla scorta di studi clinici randomizzati che hanno dimostrato l'efficacia del medicinale in un gruppo di pazienti non omogenei per una specifica patologia ma necessitanti dello stesso medicinale (prescrizione individualizzata), le indicazioni terapeutiche possono riguardare la piena efficacia del medicinale nel gruppo di pazienti presentanti le caratteristiche specificate.

Il foglietto illustrativo deve contenere:

- a. la precisa indicazione di quale tipo di metodologia è stata seguita nella scelta del medicinale (es.: omeopatica unicista, omeopatica complessista, omotossicologica, antroposofica);
- b. nel caso dei medicinali omeopatici unitari (monocomponenti) e dei medicinali usati in medicina antroposofica, una avvertenza sulle indicazioni terapeutiche ai sensi del successivo punto H.1.c

Il modello di affermazioni da includere nel foglietto potrebbe essere il seguente:

*“Il medicinale X, nella diluizione Y, è approvato nel trattamento della condizione “Z” caratterizzato da. . . (La condizione per la quale si richiede l’approvazione deve essere chiaramente identificata già nella fase di effettuazione delle sperimentazioni). La sperimentazione è stata effettuata in accordo con i principi della medicina (omeopatica, omotossicologica, antroposofica)”.*

### *H.1.b Studi non randomizzati o osservazionali*

Qualora la registrazione sia richiesta sulla scorta di studi non randomizzati o osservazionali che hanno dimostrato l'utilità del medicinale in una specifica patologia, le indicazioni terapeutiche possono riguardare l'effetto del medicinale nell'ambito della terapia omeopatica, omotossicologica o antroposofica adottata per tale patologia.

Qualora la registrazione sia richiesta sulla scorta di studi non randomizzati o osservazionali che hanno dimostrato l'utilità del medicinale in un gruppo di pazienti non omogenei per una specifica patologia, ma necessitanti dello stesso medicinale (prescrizione individualizzata), le indicazioni terapeutiche possono riguardare l'effetto del medicinale nel gruppo di pazienti presentanti le caratteristiche specificate.

Il foglietto illustrativo deve contenere:

- 1) l'avvertenza che *“il medicinale non è stato provato mediante il metodo del trial clinico randomizzato bensì mediante uno studio epidemiologico o osservazionale che ha il limite di non poter distinguere l'effetto specifico del medicinale rispetto ad altre variabili che possono influenzare il risultato della terapia. Per l'uso consultare il medico”*;
- 2) la precisa indicazione di quale tipo di metodologia è stata seguita nella scelta del medicinale (es.: omeopatica unicista, omeopatica complessista, omotossicologica, antroposofica);
- 3) nel caso dei medicinali omeopatici unitari (monocomponenti) e dei medicinali usati in antroposofia, una avvertenza sulle indicazioni terapeutiche ai sensi del successivo punto H.1.c

### *H.1.c Indicazioni terapeutiche in omeopatia, omotossicologia e medicina antroposofica*

In omeopatia e in medicina antroposofica, gli studi sull'efficacia del medicinale omeopatico con risultati positivi, vanno disgiunti dall'inserzione di indicazioni terapeutiche nel foglietto illustrativo, in quanto non avrebbero lo stesso significato che hanno per il farmaco convenzionale, avendo conseguentemente un effetto fuorviante: l'effetto sistemico del medicinale omeopatico si realizza indipendentemente dalla malattia in senso nosologico per cui viene assunto (dato evidente nei fondamenti concettuali e nella pratica quotidiana dell'omeopatia).

Pertanto, pur mettendo in evidenza l'efficacia del medicinale in una specifica patologia, il foglietto illustrativo dovrà comunque contemplare un'avvertenza secondo la quale le *“indicazioni terapeutiche del medicinale corrispondono tradizionalmente a quelle della materia medica omeopatica (o della farmacopea antroposofica) e non solo a quelle derivate dalla specifica sperimentazione clinica nella quale sono state provate”*.

Ad esempio la dicitura potrebbe essere la seguente: *“questo medicinale è stato sperimentato in una patologia caratterizzata da . . . . Può essere utilizzato anche in altri quadri polisindromici secondo la metodologia **omeopatica/omotossicologica/antroposofica** sotto il controllo di un medico esperto **nella disciplina”**.*

### *H.1.d Terapie complesse*

Spesso la terapia omeopatica, omotossicologica o antroposofica comprende un'insieme di procedure diagnostiche e terapeutiche tale da rendere impossibile la separazione dell'effetto specifico del medicinale da quello del complesso della terapia che comprende anche altri interventi di supporto (dieta, stile di vita, esercizio fisico, arteterapia, euritmia curativa, massoterapia, ecc.). In tal caso, nelle avvertenze per l'uso del medicinale, oltre agli aspetti precisati nei punti precedenti, devono essere chiaramente descritti gli eventuali interventi di supporto che si ritengono essenziali al buon esito della terapia.

## **H.2 - REGISTRAZIONE SENZA INDICAZIONI TERAPEUTICHE SPECIFICHE**

Nel caso di studi clinici in campo omeopatico, omotossicologico o antroposofico che vengano condotti con il criterio della terapia "individualizzata", nella quale l'obiettivo primario non è la cura della malattia, bensì il benessere globale della persona, la registrazione non semplificata può essere richiesta dietro presentazione:

- 1) di adatta documentazione del raggiungimento di tale obiettivo (ad es. i questionari sulla qualità di vita o altri strumenti analoghi) in un gruppo di persone non necessariamente omogenee per una certa patologia,
- 2) di documentazione dell'assenza di effetti avversi importanti del medicinale di cui si chiede la registrazione. A tal fine saranno considerate valide le perizie di associazioni mediche e di esperti di medicina omeopatica ed antroposofica.

In tal caso l'etichetta ed il foglio illustrativo dovranno contenere la avvertenza: "*questo medicinale è stato utilizzato con prescrizione individualizzata secondo la tradizione, omeopatica, omotossicologica o antroposofica, con buoni risultati e senza segnalazioni di effetti collaterali negativi importanti. Da usarsi sotto controllo medico*".

## **I. FARMACOCINETICA E SICUREZZA DEL MEDICINALE**

### *I.1 - FARMACOCINETICA*

Per molti tipi di medicinali omeopatici, a causa della bassa concentrazione dei principi attivi o della loro indosabilità per altri motivi tecnici, gli studi di farmacocinetica sono impraticabili. In altri casi, quando le diluizioni superano il limite della costante di Avogadro, la misura della presenza del medicinale nei liquidi biologici è impossibile anche sul piano teorico ed è comunque irrilevante. In tutti i casi, il dossier deve riportare un parere di un esperto che spiega i motivi per cui non è possibile o non è rilevante presentare dati di farmacocinetica.

### *I.2 - PROVE DI TOSSICITÀ*

Nel dossier del medicinale omeopatico il problema dell'eventuale tossicità deve essere analizzato da un esperto in una apposita sezione. Per i medicinali che ottemperano ai criteri di innocuità previsti per la registrazione semplificata, non è necessario presentare ulteriore documentazione di innocuità. Per gli altri medicinali il richiedente deve presentare ulteriore

documentazione bibliografica o sperimentale adeguata a dimostrare l'assenza di effetti avversi gravi alle dosi e per le vie di introduzione proposte. Nell'identificazione e quantificazione degli effetti indesiderati dei trattamenti (omeopatici e non) gli studi osservazionali, dall'analisi di casistiche agli studi di coorte e caso – controllo, rappresentano il modello di riferimento. Non possono essere ritenute prove di effetti collaterali negativi le documentazioni derivanti dai proving omeopatici su soggetto sano né le reazioni al medicinale che a giudizio del medico che effettua lo studio clinico siano segno di una reazione positiva (“legge di Hering”), tranne che nei casi di effetti avversi gravi.

### ***I.3 - EFFETTI COLLATERALI NEGATIVI E FARMACOVIGILANZA***

Ogni Azienda richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale omeopatico secondo la procedura non semplificata deve disporre di un responsabile del servizio di farmacovigilanza che assicura l'adempimento delle funzioni previste dal D.lvo 44/1997, art. 3 commi 3 e 4. Il dossier per la richiesta di autorizzazione secondo la procedura ordinaria deve riportare un apposito capitolo in cui il responsabile del servizio di farmacovigilanza dell'Azienda richiedente l'autorizzazione esamina il problema dei potenziali effetti collaterali negativi (reazioni avverse) del medicinale. Qualsiasi tipo di effetto avverso riscontrato deve essere documentato ed esaminato per ciò che concerne la frequenza, la gravità, i meccanismi e le conseguenze. Il dossier deve contenere una apposita dichiarazione in cui il responsabile del servizio di farmacovigilanza garantisce sotto la propria responsabilità di non essere a conoscenza di reazioni avverse gravi attribuibili all'utilizzo del medicinale. Per grave effetto collaterale negativo o reazione avversa grave si intende una reazione avversa ad esito letale, o una reazione avversa che minaccia la sopravvivenza, o che crea invalidità, incapacità o che provoca o prolunga il ricovero in ospedale (D.lvo 44/1997, art. 2).

## **L. CONSIDERAZIONI E PROPOSTE INERENTI LA RICERCA SUL MEDICINALE OMEOPATICO**

La ricerca scientifica, condotta con metodiche idonee allo studio del farmaco convenzionale, ha reso necessaria l'istituzione di strutture ed enti preposti alla ricerca ed espressamente dedicati ad essa con la conseguente crescita di professionalità in questo settore.

Considerato che:

- 1) lo dei medicinali omeopatici e antroposofici non contemplati nella stato attuale della problematica scientifica dell'omeopatia, dell'omotossicologia e della medicina antroposofica richiede un notevole impegno per la progettazione e la realizzazione di ricerche finalizzate alla raccolta di prove di efficacia del medicinale omeopatico, che siano scientificamente valide e allo stesso tempo rispettose dei principi e dei metodi di tali discipline;
- 2) la definizione di norme particolari per le prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche registrazione semplificata deve essere fatta contestualmente all'individuazione di modifiche organizzative e di incentivi finanziari necessari alla attuazione di tali prove;
- 3) per i medicinali già sul mercato è necessario prevedere un congruo periodo di tempo in cui le sperimentazioni e/o gli studi osservazionali possano arricchire le documentazioni sulla loro efficacia clinica;

si propone quanto segue:

### *L.1 - AGEVOLAZIONI FISCALI*

Le tasse per la registrazione non semplificata dovrebbero essere commisurate al mercato dei medicinali (corrispondente a circa 1/10 o 1/100 di quello dei farmaci convenzionali se si considerano gli utenti o il fatturato rispettivamente).

### *L.2 - FONDI PER RICERCA*

Al fine di incentivare la progettazione e l'esecuzione di ricerche volte a studiare l'efficacia dei medicinali omeopatici e antroposofici e quindi a proporre la registrazione non semplificata di tali medicinali, nei prossimi anni dovrebbe essere prevista la possibilità di accedere ad appositi finanziamenti pubblici, finalizzati all'attuazione di protocolli scientificamente rigorosi e preventivamente valutati da un comitato di esperti. Le ricerche potranno essere sia di tipo sperimentale (trials clinici controllati), sia di tipo epidemiologico (studi osservazionali).

### *L.3 - RICERCHE IN STRUTTURE EXTRA-OSPEDALIERE*

Le normative vigenti dovrebbero essere modificate prevedendo che l'effettuazione delle ricerche cliniche sui medicinali omeopatici e antroposofici sia consentita anche in strutture extra-ospedaliere, previo accertamento della qualità delle strutture, della competenza degli operatori, della riservatezza e imparzialità nella gestione dei dati.

### *L.4 - INTEGRAZIONE DEI COMITATI ETICI*

È necessario che i Comitati Etici siano integrati da esperti di medicina omeopatica, omotossicologica ed antroposofica, nei casi debbano valutare progetti relativi a tali discipline. Gli esperti in tali discipline possono essere indicati dai Centri medici dove si svolge la ricerca o da eventuali Associazioni mediche omeopatiche, omotossicologiche ed antroposofiche coinvolte nella ricerca. In ogni caso, nelle sedute dei comitati etici per le medicine non convenzionali valgono gli stessi diritti – doveri dei membri effettivi (ivi compresi il diritto di voto, eventuali gettoni di presenza e le norme di incompatibilità per conflitto di interessi).

### *L.5 - SOTTOCOMMISSIONE PERMANENTE PER I MEDICINALI OMEOPATICI*

Gli uffici che si occupano della registrazione (semplificata e non semplificata) dei medicinali omeopatici, omeopatici usati secondo il metodo omotossicologico e medicinali usati nella medicina antroposofica dovrebbero comprendere una sottocommissione permanente per la registrazione dei medicinali omeopatici, omeopatici usati secondo il metodo omotossicologico e medicinali usati nella medicina antroposofica. Tale sottocommissione, in cui operano anche esperti delle diverse discipline in oggetto, dovrebbe esaminare i dossier per la registrazione non semplificata e curare l'allestimento e l'aggiornamento della tabella delle diluizioni minime e delle forme farmaceutiche ammesse alla registrazione semplificata.

## *L.6 - NORME TRANSITORIE*

Allo scopo di dare un tempo tecnico necessario per l'effettuazione di studi clinici sperimentali, ai medicinali omeopatici non soggetti a registrazione semplificata e presenti legalmente sul mercato italiano è concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio provvisoria, anche in assenza di prove formali di efficacia e fermi restando gli altri requisiti di sicurezza e buona preparazione indicati nel dossier di presentazione del medicinale per la registrazione non semplificata. Per la richiesta di autorizzazione provvisoria, nei dossier di registrazione del prodotto, la documentazione clinica potrà essere costituita da bibliografia tradizionale (es. Materie Mediche omeopatiche e farmacopea antroposofica) e riviste del settore, anche non accreditate a livello internazionale. Il richiedente la autorizzazione provvisoria deve dichiarare, sotto la propria responsabilità, che: a) non è a conoscenza di gravi effetti collaterali negativi (o reazioni avverse gravi, come definite nel D.lvo 44/1997, art. 2) insorti a seguito dell'uso dei medicinali di cui si chiede la proroga, b) si impegna a dare comunicazione al Ministero di eventuali ~~di~~ effetti collaterali negativi attribuibili al medicinale e di cui dovesse in qualsiasi modo venire a conoscenza, c) si impegna ad attivare ricerche volte a studiare la sicurezza e l'efficacia dei medicinali di cui si chiede la proroga. Nell'etichettatura e nella presentazione del prodotto soggetto ad autorizzazione provvisoria, non potrà essere rivendicata alcuna efficacia clinica. Le indicazioni terapeutiche potranno essere rappresentate da espressioni quali la seguente: *“Medicinale omeopatico soggetto ad autorizzazione provvisoria”*. Tra le avvertenze si dovrà aggiungere: *“Da utilizzarsi su prescrizione medica”*.