



**COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE ASSUNTOS REGULAMENTARES
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS**

Candidatura ao Título de Especialista em Assuntos Regulamentares

**ESTUDOS CLÍNICOS DE
PRODUTOS COSMÉTICOS
EM PORTUGAL**

IMPACTO DA LEI DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Yogeeta Nautamlal Babú da Rocha

Carteira Profissional nº 14534

Novembro 2019

RESUMO

Em 2014 foi publicada a Lei n.º 21/2014 - Lei da Investigação Clínica, que veio regular os Estudos Clínicos com Intervenção de Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal em Portugal. Nos estados-membros da União Europeia, os Estudos Clínicos de Produtos Cosméticos e Higiene Corporal (PCHC) não são regulamentados, nem a nível europeu nem a nível nacional, com a exceção da França.

A Lei nº 21/2014 pretendeu colocar os Estudos Clínicos de Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal ao mesmo nível de qualidade dos Ensaio Clínicos de modo a tornar Portugal um país mais competitivo para a condução deste tipo de estudos. Não obstante, esta equiparação consistiu num desafio para os centros que realizam estes estudos, pois foi necessário implementar uma estrutura organizacional diferente do que até então era requerido quer em termos de documentação, quer no que diz respeito à formação das equipas. Ademais, além do pedido de parecer ético, também estes estudos são agora notificados ao INFARMED, I.P..

Este trabalho visa apresentar o enquadramento da Lei nº 21/2014 dentro do quadro regulamentar europeu dos Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal e mostrar os desafios e oportunidades que se verificaram com a entrada em vigor desta Lei em finais de 2016, altura em que o RNEC (Registo Nacional de Estudos Clínicos) entrou em pleno funcionamento. Para aferir o impacto dos diferentes aspetos da Lei nº 21/2014 que vieram alterar o panorama dos Estudos Clínicos de Produtos Cosméticos, foram inquiridos centros portugueses que realizam estes estudos e os seus dados compilados.

Numa indústria dinâmica como é a Indústria Cosmética, onde o tempo entre o desenvolvimento de um produto e a sua comercialização é substancialmente mais baixo do que o desenvolvimento de um novo medicamento e, de acordo com o Regulamento (CE) nº 1223/2009 relativo a produtos cosméticos, estes não necessitam de ser submetidos a estudos clínicos para serem comercializados, é crucial e pertinente avaliar em que medida a Lei veio dar resposta às exigências deste setor e os benefícios resultantes para a investigação científica relativa a Produtos Cosméticos em Portugal.

Palavras-chave: Cosméticos; Estudo Clínico; Lei de Investigação Clínica; INFARMED; RNEC

*À minha Família,
pelo apoio incondicional, sempre.*

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	5
QUADRO REGULAMENTAR EUROPEU DE PRODUTOS COSMÉTICOS.....	6
Regulamento (CE) nº. 1223/2009	6
Regulamento (UE) nº. 655/2013	8
Technical document on cosmetic claims	9
ESTUDOS CLÍNICOS DE PRODUTOS COSMÉTICOS	13
Lei nº. 21/2014 – Lei da Investigação Clínica	14
Seguro.....	15
Parecer Ético e Proteção de Dados Pessoais	16
Normas orientadoras	18
Autorização e notificação / Taxas.....	19
Registo Nacional de Estudos Clínicos	23
Impacto real da Lei da Investigação Clínica	26
CONCLUSÕES	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

ABREVIATURAS

AC	Autoridade Competente
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament des Produits de Santé
CEC	Comissão de Ética Competente
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CNPD	Comissão Nacional de Proteção de Dados
FIP / PIF	Ficheiro de Informações sobre o Produto / Product Information File
GCP / BPC	Good Clinical Practices / Boas Práticas Clínicas
ICH	International Conference on Harmonisation
INFARMED, I. P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
ISO	International Organization for Standardization
LIC	Lei da Investigação Clínica (Lei nº. 21/2014)
PCHC	Produtos Cosméticos e de Higiene Pessoal
RGPD	Regulamento Geral de Proteção de Dados
RNCE	Rede Nacional de Comissões de Ética
RNEC	Registo Nacional de Estudos Clínicos
RSPC / CPSR	Relatório de Segurança do Produto Cosmético / Cosmetic Product Safety Report

QUADRO REGULAMENTAR EUROPEU DE PRODUTOS COSMÉTICOS

Regulamento (CE) nº. 1223/2009

Na União Europeia, os produtos cosméticos são regidos pelo **Regulamento (CE) nº. 1223/2009** do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009. Este Regulamento veio revogar a Directiva 76/768/CEE do Conselho, de 27 de Julho de 1976, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos produtos cosméticos, que foi por várias vezes alterada substancialmente.

Por este motivo, e para acompanhar o desenvolvimento técnico verificado nos 30 anos subsequentes à sua publicação, foi necessário rever a Diretiva e juntar todas as alterações num texto único. Por razões de clareza e para não dar azo a transposições divergentes pelos Estados-Membros, assim como para assegurar que os requisitos jurídicos fossem aplicados em simultâneo em toda a Comunidade, a Diretiva foi substituída por um Regulamento. O Regulamento (CE) nº. 1223/2009 visa então harmonizar de forma exaustiva as normas aplicáveis na Comunidade a fim de estabelecer um mercado interno dos produtos cosméticos, assegurando em simultâneo um elevado nível de proteção da saúde humana.¹

A fim de demonstrar que o produto cosmético é seguro em condições de utilização normais ou razoavelmente previsíveis, a Pessoa Responsável - *uma pessoa singular ou coletiva designada como responsável na Comunidade e que garante o cumprimento das obrigações aplicáveis previstas no Regulamento*²- deve certificar-se de que o produto cosmético foi submetido a uma avaliação da segurança de acordo com o Anexo I do Regulamento (CE) nº 1223/2009. O relatório de segurança do produto cosmético (RSPC ou CPSR) é parte integrante do Ficheiro de Informações sobre o Produto (FIP ou PIF) e é, do ponto de vista da segurança, o elemento mais importante do PIF.

A avaliação de segurança é realizada tendo em consideração o perfil toxicológico geral dos ingredientes e do produto final e é constituído por duas partes: a parte A destina-se a reunir todas as informações necessárias para a avaliação da segurança do produto, sendo que a parte B estabelece a fundamentação, a partir das informações recolhidas, para inferir

¹ Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos

² Definição de acordo com Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos

conclusões acerca da segurança do produto.³ A estrutura e o conteúdo do relatório de segurança devem refletir os requisitos do anexo I do Regulamento (CE) nº. 1223/2009, incluindo³:

- Composição quantitativa e qualitativa do produto cosmético;
- Características físico-químicas e dados sobre estabilidade do produto cosmético e matérias-primas;
- Qualidade microbiológica;
- Impurezas, vestígios no produto e informações sobre o material de embalagem;
- Uso normal e previsto;
- Exposição ao produto;
- Exposição aos ingredientes;
- Perfil toxicológico dos ingredientes;
- Efeitos indesejáveis do produto;
- Rotulagem;
- Outros.

As informações constantes da parte A devem permitir ao avaliador da segurança - *profissional com os conhecimentos e a proficiência necessários para elaborar uma avaliação da segurança precisa, de acordo com o previsto nos requisitos em matéria de qualificação enunciados no Regulamento (CE) nº. 1223/2009, nomeadamente pessoa que possua um diploma ou outra prova formal de habilitações adquiridas com a conclusão de um curso universitário teórico e prático, em farmácia, toxicologia, medicina ou disciplina semelhante, ou de um curso reconhecido como equivalente por um Estado-Membro*⁴ - identificar e quantificar claramente, com base nos perigos identificados, os riscos que um produto cosmético pode apresentar para a saúde humana. Os riscos podem ter origem nas matérias-primas, no processo de fabrico, na embalagem, nas condições de utilização do produto, nas especificações microbiológicas, nas quantidades utilizadas, no perfil toxicológico das substâncias, entre outros.³

A parte B do relatório consiste na avaliação efetiva da segurança do produto. Na sua fundamentação, o avaliador da segurança deve ter em conta todos os perigos identificados para o produto e a exposição ao produto.³

³ Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos

⁴ Definição de acordo com Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos

A pessoa responsável deve assegurar que o relatório de segurança do produto cosmético seja mantido atualizado à luz das informações adicionais relevantes surgidas após a colocação do produto no mercado.

O ficheiro de informações sobre o produto contém ainda uma clara descrição do produto cosmético, uma descrição do processo de fabrico, uma declaração de conformidade com as boas práticas de fabrico, bem como provas dos efeitos alegados e dados relativos aos ensaios em animais. De facto, não podem ser colocados no mercado europeu produtos cosméticos que tenham sido testados em animais ou produtos cosméticos cujos ingredientes tenham sido testados em animais após 2013.⁵

Regulamento (UE) nº. 655/2013

No que diz respeito a alegações, o Regulamento (CE) nº. 1223/2009 refere que na rotulagem, na disponibilização no mercado e na publicidade dos produtos cosméticos, o texto, as denominações, marcas, imagens ou outros sinais, figurativos ou não, não podem ser utilizados para atribuir a esses produtos características ou funções que não possuem. Para isso, a Comissão deve elaborar, em cooperação com os Estados-Membros, um plano de ação relativo às alegações utilizadas e fixar prioridades para a determinação de critérios comuns que justifiquem a utilização de uma alegação.

Tendo em conta estes pressupostos, foi publicado o **Regulamento (EU) nº. 655/2013** que define os critérios comuns a adotar para justificar o uso de uma alegação relativa aos produtos cosméticos. Este Regulamento é aplicável às alegações sob a forma de texto, denominações, marcas, fotografias e imagens ou a outros sinais que transmitam explícita ou implicitamente características ou funções do produto na rotulagem, na comercialização e na publicidade dos produtos cosméticos. Este regulamento é aplicável a qualquer alegação, independentemente do suporte ou tipo de instrumento de comercialização utilizados, funções alegadas para o produto e público-alvo.⁶

⁵ Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos

⁶ Regulamento (UE) nº 655/2013 da Comissão de 10 de julho de 2013 que estabelece critérios comuns para justificação das alegações relativas a produtos cosméticos

Os critérios comuns adotados descrevem-se de seguida⁷:

1. Conformidade legal
2. Veracidade
3. Sustentação de prova
4. Honestidade
5. Imparcialidade
6. Tomada de decisão informada

Embora assegurando que os mesmos princípios sejam respeitados em toda a UE, estes critérios não visam definir e especificar o texto que pode ser utilizado para alegações do produto. No entanto, a pessoa responsável tem a obrigação de garantir que o texto da mensagem comunicada está em conformidade com os critérios comuns e é consistente com a documentação em seu poder para comprovar a alegação.¹

Technical document on cosmetic claims

O **SUB-WORKING GROUP ON CLAIMS**, parte do **WORKING GROUP ON COSMETIC PRODUCTS** foi publicando documentos técnicos ao longo dos anos com o intuito de servirem de *guidelines* de modo a harmonizar a aplicação do Regulamento (UE) n.º. 655/2013 entre os estados-membros. O mais recente documento técnico é a versão de 3 de Julho de 2017 cujos novos elementos se aplicam desde 1 de Julho de 2019.⁸

Este documento técnico está dividido em 4 anexos distribuídos do seguinte modo:

- Anexo I: fornece uma descrição detalhada de cada critério comum estabelecido e inclui exemplos ilustrativos mas não exaustivos de alegações;
- Anexo II: fornece as boas práticas para o suporte de evidências para a justificação de alegações de produtos cosméticos;
- Anexo III: fornece as orientações para o uso das alegações “**livre de**” ou “**sem**” (“**free from**”) e inclui exemplos ilustrativos mas não exaustivos deste tipo de alegações;
- Anexo IV: fornece orientações para a aplicação da alegação “**hipoalergénico**”.

⁷ Regulamento (UE) n.º 655/2013 da Comissão de 10 de julho de 2013 que estabelece critérios comuns para justificação das alegações relativas a produtos cosméticos

⁸ Technical document on cosmetic claims Agreed by the Sub-Working Group on Claims (version of 3 July 2017)

Para o âmbito deste trabalho, importa debruçar-nos sobre o Anexo II deste documento técnico, que se foca nas boas práticas para o suporte de evidências para a justificação de alegações de produtos cosméticos.

⁹Diferentes tipos de suporte de evidências podem ser usados para justificar alegações. É comum sustentar alegações através da realização de estudos experimentais ou testes de percepção de consumidor (*consumer perception tests*) e/ou através de informação publicada sobre os ingredientes ou, de facto, uma combinação destes.

Boas práticas na aplicação de estudos experimentais

Estudos experimentais incluem (mas não estão limitados a) estudos *in silico*, *in vitro*, *ex-vivo*, estudos com metodologias instrumentais ou bioquímicas, estudos conduzidos em voluntários humanos, avaliações clínicas, avaliações sensoriais, entre outros. Estes estudos devem incluir métodos confiáveis e reproduzíveis. Os estudos devem seguir uma metodologia bem desenhada e cientificamente válida. Os critérios usados para a avaliação da performance do produto devem ser definidos com precisão e escolhidos de acordo com o objetivo do estudo.

O aspeto experimental dos estudos exige confiança e consciencialização de princípios estatísticos no desenho e análise do estudo (por exemplo, no que diz respeito a número de participantes, amostras a testar); este procedimento é importante para garantir que sejam obtidas conclusões científica e estatisticamente válidas.

Outros aspetos que devem ser tidos em conta quando se realizam estudos experimentais resumem-se de seguida:

- A existência de um protocolo de estudo validado para que seja garantida a qualidade dos resultados;
- O investigador deve ter qualificações apropriadas, deve ter formação e experiência no estudo e elevado sentido de ética e integridade profissional;
- As instalações devem manter um sistema de gestão da qualidade;
- Os estudos devem ser monitorizados para garantir que o protocolo está a ser corretamente seguido;

⁹ Textos traduzidos integralmente do documento original Technical document on cosmetic claims Agreed by the Sub-Working Group on Claims (version of 3 July 2017)

- A análise de dados e a interpretação de resultados deve ser exata¹⁰ e não deve ultrapassar os limites da significância do estudo;
- Estudos conduzidos em humanos devem seguir princípios éticos (por exemplo, Declaração de Helsínquia) e os produtos de teste devem ter sido avaliados como seguros; estes estudos devem ser realizados em populações-alvo quando necessário e critérios rigorosos de inclusão/exclusão devem ser definidos;

Determinadas alegações de produtos cosméticos só podem ser provadas através da condução de estudos clínicos:

“Bem tolerado” / “Tolerância testada” – quando o produto é testado num grupo-alvo por um profissional cientificamente qualificado e os resultados do estudo revelam que o produto é bem tolerado por este grupo;

“Testado sob supervisão médica” – quando o produto é testado num grupo de pessoas sob a supervisão de um profissional médico; dependendo do modo de apresentação da alegação pode referir-se a eficácia ou tolerância cutânea;

“Dermatologicamente testado” – quando o produto é testado num grupo de pessoas sob a supervisão de um dermatologista; avaliações subjetivas não são apropriadas para suportar esta alegação;

“Clinicamente testado” – quando o produto é testado num grupo de pessoas sob a supervisão de um profissional médico ou um profissional cientificamente qualificado.

Para cada estudo deve ser elaborado um relatório que deve incluir a identificação inequívoca do produto de modo a permitir estabelecer a ligação com o produto comercializado, assim como deve incluir o objetivo do estudo, o calendário de testes, protocolo do estudo, apresentação dos resultados e a sua interpretação, estatística e a assinatura do investigador responsável pelo estudo.

¹⁰ Fair em inglês, no documento original Technical document on cosmetic claims Agreed by the Sub-Working Group on Claims (version of 3 July 2017)

Boas práticas na aplicação de estudos de percepção do consumidor (*consumer perception tests*)

Um *consumer perception test* segue as diretrizes dos estudos experimentais, diferenciando-se no tipo de avaliação realizada: um estudo experimental tem como *output* resultados objetivos de avaliação de eficácia obtidos através de equipamentos (por exemplo, *corneometer* para avaliação da hidratação da pele, *cutometer* para avaliação da elasticidade da pele, entre outros), sendo que um *consumer test* avalia a eficácia e propriedades cosméticas com base em parâmetros que os consumidores conseguem observar ou sentir. Para isso, os participantes preenchem um questionário de avaliação subjetiva.

O ponto crítico na validação de um estudo de consumidor é a redação do questionário: as questões e respostas sugeridas devem ser suficientemente claras para serem inequivocamente percebidas pelos participantes. As escalas de respostas devem ser bem equilibradas (por exemplo, o mesmo número de respostas positivas e negativas) e não capazes de influenciar a resposta.

Deve ser dada atenção especial às questões para as quais as respostas irão substanciar a alegação: a alegação deve ser diretamente provada pelos resultados relacionados com a questão, sem margem para interpretação questionável.

Boas práticas na aplicação de informação publicada

Informação publicada inclui publicações científicas, dados do estado da arte (*state-of-the-art*) e dados de mercado.

Referências a publicações científicas sobre ingredientes ou combinação de ingredientes para provar alegações são aceitáveis desde que sejam relevantes para o produto cosmético e a alegação em questão. Maior importância deve ser dada a artigos científicos que foram submetidos a *peer-review* antes de terem sido publicados na literatura científica uma vez que são sujeitos a escrutínio pela comunidade científica.

Dados de mercado podem ser uma fonte fidedigna de informação para suportar alegações. Estes dados devem ser relevantes para a alegação e representativos do mercado em questão.

ESTUDOS CLÍNICOS DE PRODUTOS COSMÉTICOS

Do exposto na secção anterior, infere-se que um produto cosmético não necessita de ser submetido a estudos clínicos para ser considerado seguro. A sua segurança é avaliada através da elaboração de um relatório de segurança por um avaliador de segurança, com base no perfil toxicológico dos seus ingredientes.

De igual modo, para a justificação de efeitos alegados, também não é necessário realizar estudos clínicos uma vez que a sustentação da prova pode ser realizada com base em informação publicada.

E por estas razões, não é obrigatória a condução de estudos clínicos com produtos cosméticos na União Europeia.

Não obstante, as boas práticas relativas a sustentação dos efeitos alegados referem que as alegações devem ser justificadas através da condução de estudos clínicos a par da prova por informação publicada.

A cada vez maior exigência dos consumidores e autoridade nacional em relação a produtos cosméticos e as suas alegações também contribuem para a necessidade uma prova de alegações mais robusta, que teste em simultâneo não só a sua eficácia mas também a sua tolerância.

Também o sentido de dinamismo e inovação que guiam a Indústria Cosmética, que engloba os fabricantes de produtos cosméticos e os fabricantes de ingredientes cosméticos, estimula a realização de estudos clínicos para um constante desenvolvimento e investigação de novos ingredientes cosméticos e novos produtos que possam responder aos desafios do mundo atual.

Neste sentido, a Indústria Cosmética tem necessidade de testar a eficácia e tolerância dos seus produtos/ingredientes através de estudos clínicos, uma vez que melhor mimetizam o uso dos produtos pelos consumidores e geram resultados cientificamente válidos. E, como referido anteriormente, algumas alegações só podem ser comprovadas pela realização de estudos clínicos.

Lei nº. 21/2014 – Lei da Investigação Clínica

Em 16 de Abril de 2014 foi publicada a Lei nº. 21/2014 ou Lei da Investigação Clínica (LIC) que visa *regular a investigação clínica, considerada como todo o estudo sistemático destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos de saúde ou de doença, do desempenho e, ou, segurança de intervenções ou da prestação de cuidados de saúde.*¹¹

A LIC abrange os ensaios clínicos de medicamentos, os estudos clínicos de dispositivos médicos, assim como os estudos clínicos de produtos cosméticos e de higiene corporal.

Esta Lei tem como objetivos:

- Promover a Investigação Clínica em Portugal;
- Aumentar a competitividade;
- Aumentar a transparência dos ensaios clínicos.

Para atingir estes objetivos, foram criadas medidas:

- Criação de um novo quadro de referência para a Investigação Clínica;
- Criação de uma Rede Nacional de Comissões de Ética (RNCEs);
- Criação de um Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC);
- Diminuição de prazos de avaliação e decisão (para os ensaios clínicos);
- Agilização do processo de aprovação dos estudos clínicos.

Importa referir que esta Lei veio, então, colmatar as lacunas anteriormente existentes no campo dos Ensaios Clínicos e Estudos Clínicos de Dispositivos Médicos em Portugal.

No que diz respeito aos Estudos Clínicos de Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal, as mesmas premissas passam a ser tidas em conta na sua condução em Portugal.

De seguida, detalha-se com algum pormenor os aspetos mais importantes da Lei que vieram alterar o panorama dos estudos clínicos de produtos cosméticos no nosso país.

¹¹ Citado de Lei n.º 21/2014 de 16 de abril – Lei da Investigação Clínica

Seguro

Artigo 15º - Responsabilidade civil¹²

1 — O promotor e o investigador respondem, de forma solidária e independentemente de culpa, pelos danos patrimoniais e não patrimoniais que o estudo cause ao participante.

2 — O promotor deve obrigatoriamente contratar um seguro destinado a cobrir a responsabilidade civil referida no número anterior, salvo se o mesmo for dispensado nos termos da presente lei.

3 — Nos estudos clínicos com intervenção, presumem-se causados pelo estudo clínico os danos que afetem a saúde do participante durante a realização do estudo clínico e no ano seguinte à sua conclusão [...]

Até então, não havia obrigatoriedade para a contratação de um seguro no que diz respeito a estudos clínicos de produtos cosméticos em Portugal.

Quer o promotor quer o centro de estudo assumiam de forma solidária e independentemente de culpa os danos causados ao participante, compromisso esse que ficava firmado no contrato entre ambas as partes. Este procedimento ia ao encontro da ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) E6 - Good Clinical Practice (GCP) Guideline, que refere que *se exigido pelos requisitos regulamentares o promotor deve contratar um seguro **ou indemnizar (legal e financeiramente)** o investigador ou a instituição pelos danos decorrentes do ensaio, exceto se os danos são resultado de má conduta ou negligência.*¹³

È importante ressaltar nesta fase as grandes diferenças entre um produto cosmético e um medicamento:

- **Medicamento:** toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas. (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto - Estatuto do Medicamento);

¹² Lei n.º 21/2014 de 16 de abril – Lei da Investigação Clínica

¹³ Traduzido do documento original ICH Harmonised Guideline Integrated Addendum to ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE - E6(R2)

- **Produto cosmético:** qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais (Regulamento (CE) n.º.1223/2009 relativo a produtos cosméticos).

A contratação de um seguro é com certeza uma medida que visa a segurança do participante, premissa primeira de qualquer estudo clínico.

Porém, pela sua definição, é possível depreender que o risco associado à utilização de produtos cosméticos é substancialmente mais baixo do que o uso de medicamentos; neste contexto, a contratação de um seguro, que geralmente tem um custo elevado (por vezes mais elevado que o próprio estudo), não era justificada, uma vez que as reações adversas que advêm do uso de um produto cosmético são mais facilmente tratáveis e a um custo relativamente mais reduzido; e as reações adversas graves no decorrer de estudos clínicos com produtos cosméticos raramente poderão ocorrer, como se poderá verificar na seção **“Impacto real da Lei da Investigação Clínica”**.

A Comissão de Ética Competente (CEC) pode, no entanto, de forma fundamentada e a título excecional, dispensar a existência do seguro.

Parecer Ético e Proteção de Dados Pessoais

Artigo 16º - Parecer¹⁴

1 — *A realização de estudos clínicos é obrigatoriamente precedida de parecer favorável da CEC, a emitir no prazo de 30 dias, sem o qual o estudo não pode ser realizado.*

2 — *Nos ensaios clínicos e nos estudos com intervenção de dispositivos médicos, a CEC é a CEIC, que emite um parecer único, salvo se esta designar uma CES para o efeito.*

3 — *Nos restantes estudos, a CEC é:*

a) A CES que funciona no centro de estudo clínico envolvido; ou

b) No caso do centro de estudo clínico envolvido não dispor de CES, a CEIC ou a CES por ela designada.

[...]

9 — *No exercício das suas competências e para os efeitos do n.º 3 do artigo 1.º, a Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd) pronuncia-se num prazo de 30 dias*

¹⁴ Lei n.º 21/2014 de 16 de abril – Lei da Investigação Clínica

Como mencionado anteriormente na secção sobre **Boas práticas na aplicação de estudos experimentais** referenciado no *Technical document on cosmetic claims*, o Sub-Working Group on Claims alude ao facto de os estudos clínicos de produtos cosméticos deverem seguir princípios éticos, como por exemplo os princípios estabelecidos na Declaração de Helsínquia.

A LIC passa a definir quem é a Comissão de Ética Competente (CEC) para a avaliação dos aspetos éticos dos estudos clínicos com produtos cosméticos, que pode ser a Comissão de Ética para a Saúde (CES) do centro de estudo, ou na falta desta, a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) ou uma CES por esta designada.

Com esta medida, Portugal oferece padrões éticos mais elevados no que diz respeito aos Estudos Clínicos de Produtos Cosméticos.

Neste ponto, é relevante fazer menção ao enquadramento legal em Portugal sobre as Comissões de Ética à data da publicação da LIC.

Em 2014, vigorava o Decreto-Lei nº. 97/95 que definia que:

- As CES funcionam nas instituições e serviços de saúde públicos e unidades privadas de saúde;
- A constituição das CES está sujeita a homologação pelo respetivo órgão de gestão e pelo conselho geral, quando exista;
- Relativamente às unidades privadas de saúde, a homologação da constituição da CES cabe à Ordem dos Médicos.

Sendo os centros de investigação que realizam estudos clínicos centros privados, a homologação da CES ficou a cargo da Ordem dos Médicos, mesmo não se enquadrando no conceito de unidades privadas de saúde.

Entretanto, em 2018, é publicado o Decreto-Lei nº. 80/2018 de 15 de Outubro que revogou o Decreto-Lei nº. 97/95 e visou *estabelecer os princípios e regras aplicáveis à composição, constituição, competências e funcionamento das comissões de ética que funcionam integradas em instituições de saúde dos setores público, privado e social, assim como em instituições de ensino superior que realizem investigação clínica e centros de investigação biomédica que desenvolvam investigação clínica*. Este Decreto-Lei define que *os membros das comissões de ética são designados por deliberação do órgão máximo da instituição*.

Com esta nova legislação, os centros não necessitam da homologação da Ordem dos Médicos para constituição da sua CES.

No que diz respeito à Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD), passa a ser obrigatório notificar cada estudo clínico a esta comissão, através do preenchimento do formulário correspondente à investigação clínica e o pagamento de uma taxa de 150 €.

No entanto, com a entrada em vigor a 25 de Maio de 2018 do Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de abril de 2016, relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados (Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados - RGPD) (que veio revogar a Diretiva 95/46/CE e a Lei n.º 67/98), a CNPD deixou de poder autorizar tratamentos de dados pessoais por não ser possível a emissão da correspondente decisão. Deste modo, o pedido de parecer à CNPD deixou de ser feito a partir da data mencionada.

Normas orientadoras

Artigo 24º - Normas orientadoras¹⁵

O conselho diretivo do INFARMED, I. P., aprova normas orientadoras para os ensaios clínicos e para os estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos ou de produtos cosméticos e de higiene corporal, tendo em conta as diretrizes aprovadas a nível da União Europeia.

Uma vez que os estudos clínicos de produtos cosméticos e de higiene corporal não necessitam de ser submetidos a autoridades nacionais na União Europeia exceto em Portugal e França (para alguns estudos), não existiam normas orientadoras publicadas ou diretrizes a nível da União Europeia. Não obstante, os estudos clínicos de produtos cosméticos e de higiene corporal regem-se pelos princípios estabelecidos no Technical document on cosmetic claims.

O INFARMED, I.P. recomendou então os centros de estudo a realizarem os estudos de acordo com as ICH-GCP (International Conference on Harmonisation – Good Clinical Practice) e de acordo com a norma ISO 14155 Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good Clinical Practice.

¹⁵ Lei n.º 21/2014 de 16 de abril – Lei da Investigação Clínica

Deste modo, a documentação associada a estudos clínicos com produtos cosméticos adquiriu uma complexidade diferente do que até então se verificava. A estrutura organizacional documental por parte dos centros teve de ser revista de modo a ir ao encontro destas normas. Se até então a documentação dos estudos clínicos incluía muitos dos registos necessários para a condução de estudos clínicos de acordo com as Boas Práticas Clínicas, foi necessário introduzir outra tipologia de registos e organizar em formato *Trial Master File* para mais facilmente responder aos requisitos das Comissões de Ética e Autoridades Competentes (AC), requisitos esses estabelecidos na LIC.

Até à data não foram publicadas pelo INFARMED, I.P. normas orientadoras para a condução de estudos clínicos de produtos cosméticos e de higiene corporal.

Autorização e notificação / Taxas

Artigo 25º - Autorização e notificação¹⁶

1 — Para além do parecer da CEC, a realização de ensaios clínicos e de estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos ou de produtos cosméticos e de higiene corporal carece de autorização do conselho diretivo do INFARMED, I. P., ou notificação a este, nos termos previstos nos artigos seguintes.

Artigo 34º - Estudos de produtos cosméticos e de higiene corporal¹⁶

1 — A realização de estudos clínicos com intervenção de produtos cosméticos e de higiene corporal depende de prévia notificação ao INFARMED, I. P., por parte do promotor.

2 — Os estudos clínicos referidos no número anterior respeitam as orientações científicas aprovadas pelo conselho diretivo do INFARMED, I. P., em consonância com orientações internacionais e disposições aplicáveis.

3 — O estudo pode ser iniciado 30 dias após a notificação referida no n.º 1, salvo se, dentro desse prazo, o INFARMED, I. P., emitir decisão, devidamente fundamentada, desfavorável à sua realização e a notificar ao promotor.

Artigo 48º - Taxas¹⁶

1 — Pelos serviços prestados no âmbito da presente lei são devidas taxas, a fixar por portaria dos membros do Governo responsáveis pelas áreas das finanças e da saúde.

¹⁶ Lei n.º 21/2014 de 16 de abril – Lei da Investigação Clínica

Portaria n.º 63/2015, de 5 de março**Fixa as taxas que são devidas pelos atos prestados no âmbito da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril**

1 - O custo dos atos relativos aos procedimentos previstos na Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, constitui encargo dos requerentes, nos termos da tabela seguinte:

[...]

b) Por cada pedido de notificação de realização de estudo clínico:

[...]

iii) Correspondendo a estudos clínicos com intervenção de produtos cosméticos e de higiene corporal antes da colocação no mercado - € 600

iv) Correspondendo a estudos clínicos com intervenção de produtos cosméticos e de higiene corporal após a colocação no mercado - € 400

De um modo resumido e abrangendo valores para ensaios e estudo clínicos:

Alínea	Sub-alínea	Custo	Qt.	Import.
a) Por cada pedido de autorização de realização de estudo clínico	i) Correspondendo às fases I a III de desenvolvimento do medicamento	1.000,00 €		
	ii) Correspondendo à fase IV de desenvolvimento do medicamento	600,00 €		
	iii) Correspondendo a estudos de biodisponibilidade e bioequivalência	350,00 €		
	iv) Correspondendo a estudos clínicos com intervenção de DM sem marcação CE ou DM que já ostentam marcação CE, mas que irão ser estudados para uma finalidade diferente da prevista no procedimento de avaliação da conformidade	1.000,00 €		
	v) Correspondendo a estudos clínicos com intervenção de DM com marcação CE	600,00 €		
b) Por cada pedido de notificação de realização de estudo clínico:	i) Correspondendo a estudos clínicos com intervenção de DM sem marcação CE ou DM que já ostentam marcação CE, mas que irão ser estudados para uma finalidade diferente da prevista no procedimento de avaliação da conformidade	600,00 €		
	ii) Correspondendo a estudos clínicos com intervenção de DM com marcação CE	400,00 €		
	iii) Correspondendo a estudos clínicos com intervenção de produtos cosméticos antes da colocação no mercado	600,00 €		
	iv) Correspondendo a estudos clínicos com intervenção de produtos cosméticos após a colocação no mercado	400,00 €		
c) Por cada pedido de alteração ao protocolo de ensaios clínicos e estudos clínicos com intervenção de DM		200,00 €		
d) Por cada pedido de autorização de fabrico de medicamentos experimentais		575,00 €		
e) Por cada pedido de importação de medicamentos experimentais		575,00 €		
f) Por cada pedido de avaliação pela CEIC de estudos clínicos, no caso do centro de estudo clínico envolvido não dispor de Comissão de ética para a saúde (alínea b) do 16º n.º3, Lei n.º21/2014)	i) No caso dos estudos observacionais com medicamentos ou com dispositivos médicos	350,00 €		
	ii) Para os restantes estudos não referidos na alínea anterior	150,00 €		
g) Por cada pedido de avaliação pela Comissão de Ética para a Investigação Clínica da classificação de estudos como sendo "estudos com intervenção" ou "estudos sem intervenção"		100,00 €		

Art. 4º -No caso de não validação de qualquer dos pedidos, o INFARMED devolverá aos requerentes 90% das taxas ali previstas, retendo os restantes 10% a título de despesas administrativas.

Fonte: GUIA PARA PAGAMENTO DE TAXA SOBRE ESTUDOS CLÍNICOS
(PORTARIA nº 63/2015, DE 5 DE MARÇO)

Até à entrada em vigor desta Lei não era necessário notificar os estudos clínicos de produtos cosméticos e de higiene corporal à autoridade nacional. Com a LIC, passa a ser obrigatória a notificação do estudo ao INFARMED, I. P. e o pagamento de uma taxa de notificação.

O INFARMED, I. P. tem um prazo de 30 dias para emitir uma decisão que corresponde a 30 dias úteis, o que equivale a 6 semanas. Numa indústria dinâmica como a Indústria Cosmética, o *timing* de lançamento no mercado é crucial e 6 semanas podem significar o sucesso ou o fracasso de um produto inovador, uma vez que outras marcas podem antecipar-se na comercialização de um produto com características semelhantes.

Por outro lado, este tempo de espera é incompatível com uma larga pluralidade de estudos que têm uma duração máxima de 2 a 3 semanas. Exemplifique-se com um estudo de avaliação do potencial hidratante de 24 horas de um cosmético, em que as avaliações da hidratação da pele são efetuadas somente antes e após 24 horas de aplicação do produto. Um estudo deste tipo conduzido em Espanha, por exemplo, tem um prazo de realização (incluindo entrega de relatório final) de 2-3 semanas e em Portugal tem um prazo de realização de 8-9 semanas – considerado o acréscimo devido às 6 semanas de espera supramencionadas.

É conhecido que em França os estudos envolvendo humanos são regulados ao abrigo do Código de Saúde Pública (*Code de la Santé Publique*). Este Código define que estudos necessitam apenas de um parecer por parte da Comissão de Ética, que estudos necessitam de um parecer por parte do Comité para a Proteção das Pessoas (*Comité de Protection des Personnes*) ou que estudos necessitam de parecer da *Comité de Protection des Personnes* e autorização da autoridade de saúde francesa - Agence Nationale de Sécurité du Médicament des Produits de Santé (ANSM)¹⁷.

Nem todos os estudos de produtos cosméticos necessitam de notificação/autorização por parte da autoridade de saúde francesa. Os seguintes tipos de estudos estão incluídos na lista publicada pelo Ministério da Saúde francês de estudos que não necessitam de autorização por parte da ANSM¹⁸:

- Testes de *Stripping*;
- Testes capilares sem consequências estéticas significativas;

¹⁷ Code de la Santé Publique. Chapitre 1er : Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine

¹⁸ Code de la Santé Publique. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

- Testes de instilação ocular;
- Testes de uso com medições da superfície da pele;
- Testes de sensibilidade cutânea utilizando substâncias farmacológicas normalmente utilizadas para esse fim;
- Testes de proteção solar com exposição à radiação UV usando uma dose estritamente inferior a três vezes a dose mínima de eritema.

Estes estudos podem decorrer após parecer favorável do *Comité de Protection des Personnes* que encaminha todas as informações relevantes sobre os estudos à autoridade competente.¹⁹

Neste sentido, a obrigatoriedade de notificação de todos os estudos clínicos de cosméticos e produtos de higiene à autoridade competente, nos termos da LIC, é uma singularidade portuguesa na União Europeia e que infelizmente coloca as nossas empresas em desvantagem competitiva.

Este procedimento implica então que por vezes grandes *players* desta Indústria procurem outros países onde não necessitem de esperar tanto ou sequer para iniciar um estudo clínico.

Esta avaliação por parte de uma autoridade nacional transmite maior segurança e confiança nos estudos, no entanto um tempo de espera excessivo pode travar a competitividade e a apetência dos promotores para realizar um estudo clínico de produtos cosméticos em Portugal.

No que diz respeito às taxas, e como se pode verificar pela tabela acima, os valores das taxas para a notificação de estudo de produto cosmético são equiparadas às taxas para notificação de um estudo clínico de dispositivo médico ou mesmo a um pedido de autorização para realização de ensaio clínico de medicamentos (fase IV).

Os preços de estudos clínicos de produtos cosméticos, na Europa, variam maioritariamente entre os 2000 € e os 10000 €, havendo contudo alguns estudos de metodologias muito simples com preços em torno dos 200 €. Considerando um preço médio de 5000 € por estudo, as taxas a pagar ao INFARMED - 600 € - aumentam em cerca de 12% o valor do estudo, colocando assim o país em desvantagem competitiva.

¹⁹ Code de la Santé Publique. Chapitre 1er : Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine

Registo Nacional de Estudos Clínicos

Artigo 39º Registo Nacional de Estudos Clínicos²⁰

1 — O RNEC (Registo Nacional de Estudos Clínicos) constitui uma plataforma eletrónica para registo e divulgação dos estudos clínicos, que promove a interação entre os diferentes parceiros na área da investigação clínica, facilitando e incentivando o desenvolvimento de investigação de elevada qualidade em benefício dos doentes, bem como a divulgação da investigação clínica nacional ao público em geral, aos profissionais e aos investigadores.

[...]

9 — As normas de funcionamento do RNEC são aprovadas por portaria do membro do Governo responsável pela área da saúde - **Portaria n.º 65/2015 de 5 de março**

No caso dos Ensaio Clínicos de Medicamentos e dos Estudos Clínicos de Dispositivos Médicos, o pedido de parecer à CEIC e ao INFARMED, I.P. era realizado através do envio de um CD-ROM com a documentação requerida por cada uma das autoridades.

A LIC veio simplificar este processo de submissão de documentação pela criação de uma plataforma eletrónica única para todos os tipos de estudo.

Mas o RNEC pretende não ser apenas uma plataforma de submissão, mas sim uma plataforma de partilha de informação entre os diferentes intervenientes nos estudos com o objetivo de desenvolver a investigação clínica nacional; pretende também divulgar a investigação clínica ao público em geral e aos profissionais que nesta área colaboram.

O RNEC entrou em funcionamento no dia 6 Dezembro de 2016 (cerca de 2 anos e meio após a publicação da LIC) e previu um período de transição de 5 de dezembro de 2016 a 31 de dezembro de 2016, no qual o requerente poderia optar por efetuar a submissão via RNEC ou através dos procedimentos habituais. A partir de 1 de janeiro de 2017, todos os ensaios/estudos clínicos passaram a ser submetidos exclusivamente através do RNEC, quer para o INFARMED, I.P. quer para a CEIC; no que diz respeito à submissão às CES locais (as CES dos centros de estudo), o pedido de parecer é submetido pelo meio definido nos regulamentos internos das respetivas CES.

Alguns dos objetivos chave do RNEC definidos pela LIC são²⁰:

- Criar um portal com informação relevante sobre estudos clínicos, centros de estudos clínicos, relatórios e estudos sobre a investigação clínica em Portugal;
- Divulgar e promover oportunidades de formação na área dos estudos clínicos;

²⁰ Lei n.º 21/2014 de 16 de abril – Lei da Investigação Clínica

- Fomentar a colaboração entre promotores, investigadores e centros de estudos clínicos;
- Divulgar serviços públicos e privados de apoio à realização de estudos clínicos, bem como os recursos nacionais para apoio à investigação, designadamente registos clínicos, biobancos, bases de dados clínicas e genéticas, e centros de excelência;
- Divulgar indicadores de monitorização das várias fases do processo, nomeadamente respeitantes à submissão, aprovação e realização dos estudos clínicos;
- Contribuir para a internacionalização da investigação clínica, disponibilizando elementos de suporte à realização de estudos em Portugal dirigidos a investigadores e promotores estrangeiros;
- Disponibilizar ou, na sua impossibilidade, indicar as publicações, apresentações e relatórios decorrentes da realização dos estudos clínicos registados.

Não obstante, na prática, e até à data, o público em geral apenas tem acesso a informação sobre “Estudos Intervencionais com Medicamentos Experimentais” (não incluindo resultados finais) e as entidades registadas apenas têm acesso aos estudos por elas submetidas.

Entretanto, no contexto dos Ensaios Clínicos de Medicamentos, foi publicado em 2014 o Regulamento (EU) nº. 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE.

Este Regulamento prevê a criação e a manutenção de um portal a nível da União – Portal da EU - que constitua um ponto de entrada único para a apresentação de dados e informações relativos aos ensaios clínicos em conformidade com o regulamento. De igual modo, o Regulamento prevê a criação e manutenção a nível da União de uma base de dados da EU com o objetivo de *facilitar a comunicação entre os promotores e os Estados-Membros em causa e permitir que os promotores remetam para pedidos de autorização de um ensaio clínico ou de alteração substancial apresentados anteriormente. Deve igualmente permitir aos cidadãos da União o acesso a informações clínicas sobre medicamentos.*

De acordo com informações retiradas do *website* da Agência Europeia do Medicamento (EMA), o Portal da EU encontra-se à data em fase de preparação do sistema para ser auditado.

No contexto dos Dispositivos Médicos, foram publicados em 2017 dois novos Regulamentos, nomeadamente Regulamento (UE) nº. 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017 relativo aos dispositivos médicos, que altera a Diretiva 2001/83/CE, o Regulamento (CE) nº. 178/2002 e o Regulamento (CE) nº. 1223/2009 e que

revoa as Diretivas 90/385/CEE e 93/42/CEE do Conselho e o Regulamento (UE) 2017/746 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017 relativo aos dispositivos médicos para diagnóstico in vitro e que revoga a Diretiva 98/79/CE e a Decisão 2010/227/UE da Comissão.

À semelhança do Regulamento dos Ensaio Clínicos, os novos Regulamentos dos Dispositivos Médicos preveem a criação e a manutenção de um sistema eletrónico para pedido e submissão de documentação para estudos clínicos de dispositivos médicos e a respetiva base de dados – Eudamed.

Em Fevereiro de 2019 foi publicado pela DG GROW (Directorate-General for Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs) no seu *website* o documento ***Draft Functional specifications for the European Database on Medical Devices (Eudamed) (version 4.1)*** que significa que o sistema está pronto para ser auditado durante os terceiro e quarto trimestres de 2019, tendo de estar finalizada a auditoria no primeiro trimestre de 2020, para que o Eudamed entre em funcionamento nesse mesmo trimestre. A Comissão Europeia, no seu documento MDR / IVDR - IMPLEMENTATION ROLLING PLAN (internal) (Ref. Ares(2019)5206450 - 12/08/2019 refere que apesar de tudo, os módulos referentes à investigação clínica e vigilância de mercado não estarão ainda ativos aquando da entrada em funcionamento do Eudamed em Março de 2020.

Neste sentido, uma vez em funcionamento o Portal de EU e o Eudamed, a submissão de ensaios clínicos de medicamentos experimentais e de estudos clínicos de dispositivos médicos em Portugal deixará de ser feita através do RNEC e este deixará igualmente de servir de base de dados no que diz respeito a investigação clínica de medicamentos e dispositivos médicos.

Impacto real da Lei da Investigação Clínica

De modo a aferir o impacto real da entrada em vigor da Lei da Investigação Clínica em Portugal, foi realizado um inquérito a 5 centros portugueses que realizam estudos clínicos de produtos cosméticos em Portugal. Apesar de serem centros reconhecidos a nível nacional e internacional, para efeitos deste trabalho, a sua identificação será mantida confidencial.

O questionário foi elaborado na plataforma Google Forms e enviado por e-mail aos responsáveis dos respetivos centros.

As questões incidiram sobre os aspetos que vieram alterar o panorama dos estudos clínicos de produtos cosméticos em Portugal com a entrada em vigor da LIC e o seu impacto real nos centros de estudos portugueses.

Foram colocadas 8 questões de resposta de escolha múltipla e 3 questões de resposta curta.

As questões focaram o impacto sobre os valores éticos, impacto na competitividade e impacto na investigação científica na área da cosmética; foi igualmente solicitado aos centros que respondessem a questões sobre as taxas aplicáveis à notificação de estudos clínicos de produtos cosméticos, sobre o tempo de espera após notificação e questões relativas aos trâmites processuais respeitantes à documentação necessária para notificar um estudo.

Os centros foram também inquiridos sobre o impacto financeiro verificado com a entrada em vigor da LIC (2017 face a 2016) bem como o impacto sobre o número de estudos clínicos de produtos cosméticos realizados.

Finalmente, foi pedido que indicassem o número de efeitos adversos graves reportados nos estudos clínicos de produtos cosméticos realizados nos respetivos centros (desde 2016 a 2018).

O questionário completo encontra-se nas páginas seguintes.

QUESTIONÁRIO SOBRE IMPACTO DA LEI DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA – LEI 21/2014 (LIC) – NA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS DE PRODUTOS COSMÉTICOS EM PORTUGAL

Este questionário foi elaborado no âmbito da Candidatura a Título de Especialista de Assuntos Regulamentares de Yogeeta Rocha e tem como objetivo avaliar o impacto nos Estudos Clínicos com Produtos Cosméticos em Portugal da entrada em vigor da LEI DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA – LEI 21/2014 (LIC) em finais de 2016.

* Required

1. Nome do centro de estudo (a identificação do centro de estudo será mantida confidencial) *

2. Considera que a LEI DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA – LEI 21/2014 (LIC) no que concerne à realização DE ESTUDOS CLÍNICOS DE PRODUTOS COSMÉTICOS EM PORTUGAL teve um impacto na promoção dos mais elevados padrões éticos: *

Mark only one oval.

- Muito negativo
 Negativo
 Nem negativo nem positivo
 Positivo
 Muito positivo

3. Considera que a LEI DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA – LEI 21/2014 (LIC) no que concerne à realização DE ESTUDOS CLÍNICOS DE PRODUTOS COSMÉTICOS EM PORTUGAL, teve um impacto na competitividade dos centros de estudo face a congéneres estrangeiras: *

Mark only one oval.

- Muito negativo
 Negativo
 Nem negativo nem positivo
 Positivo
 Muito positivo

4. Considera que a LEI DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA – LEI 21/2014 (LIC) no que concerne à realização DE ESTUDOS CLÍNICOS DE PRODUTOS COSMÉTICOS EM PORTUGAL teve um impacto na investigação científica produzida em Portugal na área da cosmética: *

Mark only one oval.

- Muito negativo
 Negativo
 Nem negativo nem positivo
 Positivo
 Muito positivo

16/11/2019

QUESTIONÁRIO SOBRE IMPACTO DA LEI DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA – LEI 21/2014 (LIC) – NA REALIZAÇÃO DE ESTUDO...

5. Considera que as taxas aplicáveis à notificação de ESTUDOS CLÍNICOS DE PRODUTOS COSMÉTICOS EM PORTUGAL ao INFARMED, I. P. são: **Mark only one oval.*

- Totalmente desajustadas
- Desajustadas
- Nem desajustadas nem ajustadas
- Ajustadas
- Totalmente ajustadas

6. Considera que o tempo de espera de 6 semanas após a notificação de ESTUDOS CLÍNICOS DE PRODUTOS COSMÉTICOS EM PORTUGAL ao INFARMED, I. P. é: **Mark only one oval.*

- Totalmente desajustado
- Desajustado
- Nem desajustado nem ajustado
- Ajustado
- Totalmente ajustado

7. Considera que os trâmites processuais no que respeita à documentação necessária para notificação são: **Mark only one oval.*

- Totalmente desajustados
- Desajustados
- Nem desajustados nem ajustados
- Ajustados
- Totalmente ajustados

8. Se é uma entidade privada que presta serviços na área da Cosmética: Classifique por favor o impacto financeiro verificado em 2017 face a 2016 no que diz respeito a Estudos Clínicos com Produtos Cosméticos com a entrada em vigor da LIC: **Mark only one oval.*

- Quebra de faturação >30%
- Quebra de faturação 20%-30%
- Quebra de faturação 10%-20%
- Quebra de faturação 0%-10%
- Nulo
- Aumento de faturação 0%-10%
- Aumento de faturação 10%-20%
- Aumento de faturação 20%-30%
- Aumento de faturação >30%
- Não aplicável

16/11/2019 QUESTIONÁRIO SOBRE IMPACTO DA LEI DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA – LEI 21/2014 (LIC) – NA REALIZAÇÃO DE ESTUDO...

9. Classifique por favor o impacto da LIC no que diz respeito a % de números de Estudos Clínicos com Produtos Cosméticos realizados: *

Mark only one oval.

- Diminuição >30%
- Diminuição 20%-30%
- Diminuição 10%-20%
- Diminuição 0%-10%
- Nulo
- Aumento de 0%-10%
- Aumento de 10%-20%
- Aumento de 20%-30%
- Aumento >30%

10. Qual a % de efeitos adversos graves reportados em estudos clínicos de produtos cosméticos em função do número de participantes em 2016: *

11. Qual a % de efeitos adversos graves reportados em estudos clínicos de produtos cosméticos em função do número de participantes em 2017: *

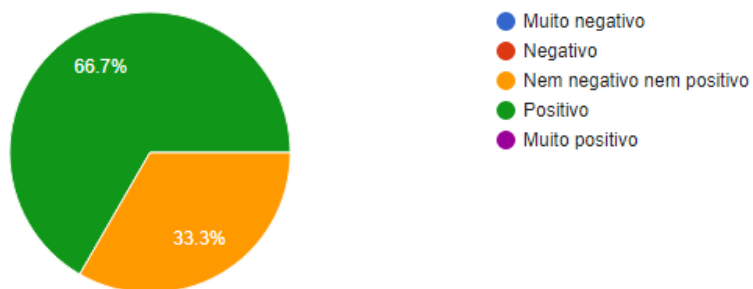
12. Qual a % de efeitos adversos graves reportados em estudos clínicos de produtos cosméticos em função do número de participantes em 2018: *

Powered by
 Google Forms

À data da elaboração deste trabalho, foram obtidas respostas de 3 centros que a seguir se resumem em forma de gráficos.

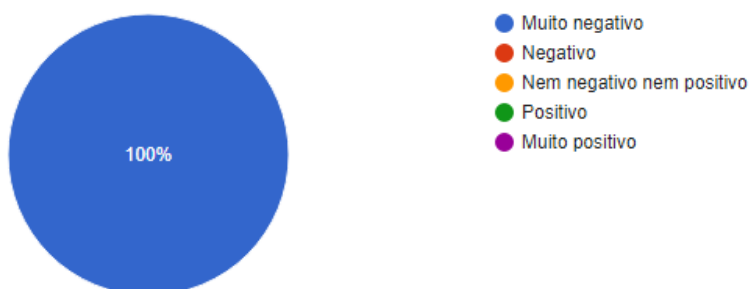
Considera que a LEI DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA – LEI 21/2014 (LIC) no que concerne à realização DE ESTUDOS CLÍNICOS DE PRODUTOS COSMÉTICOS EM PORTUGAL teve um impacto na promoção dos mais elevados padrões éticos:

3 responses



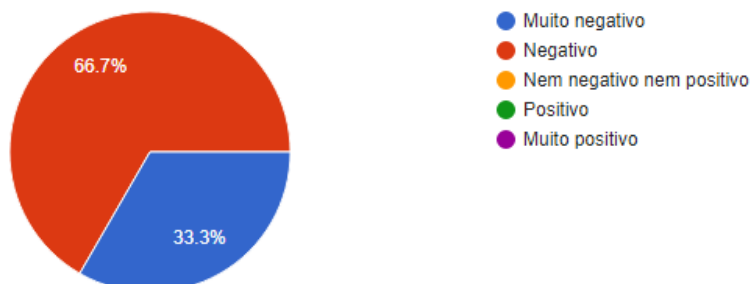
Considera que a LEI DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA – LEI 21/2014 (LIC) no que concerne à realização DE ESTUDOS CLÍNICOS DE PRODUTOS COSMÉTICOS EM PORTUGAL, teve um impacto na competitividade dos centros de estudo face a congéneres estrangeiras:

3 responses



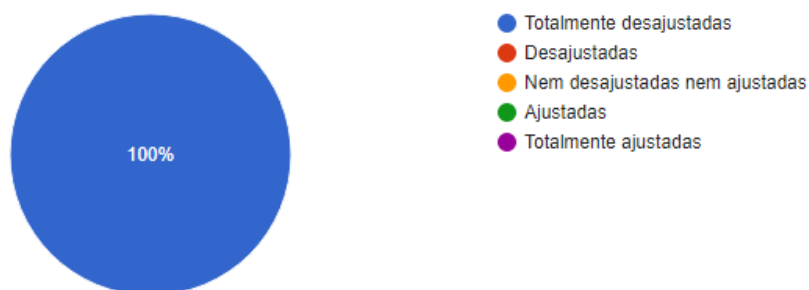
Considera que a LEI DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA – LEI 21/2014 (LIC) no que concerne à realização DE ESTUDOS CLÍNICOS DE PRODUTOS COSMÉTICOS EM PORTUGAL teve um impacto na investigação científica produzida em Portugal na área da cosmética:

3 responses



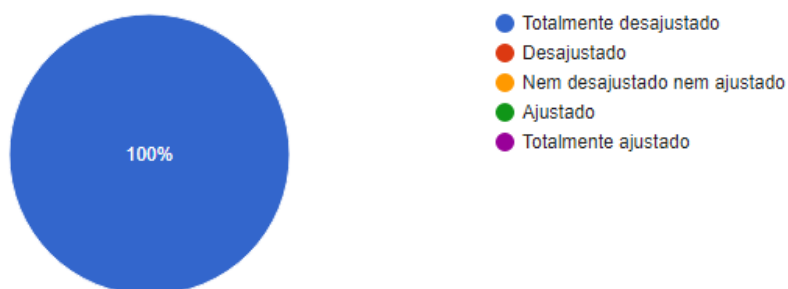
Considera que as taxas aplicáveis à notificação de ESTUDOS CLÍNICOS DE PRODUTOS COSMÉTICOS EM PORTUGAL ao INFARMED, I. P. são:

3 responses



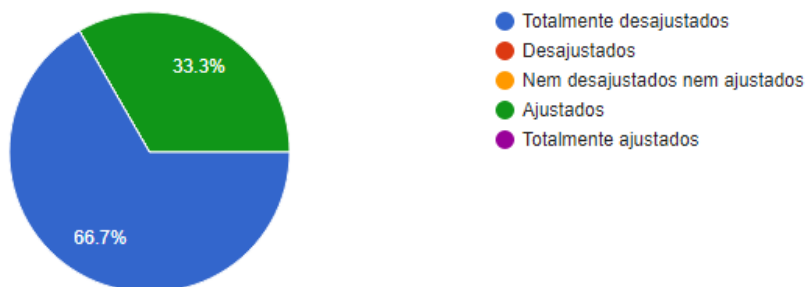
Considera que o tempo de espera de 6 semanas após a notificação de ESTUDOS CLÍNICOS DE PRODUTOS COSMÉTICOS EM PORTUGAL ao INFARMED, I. P. é:

3 responses



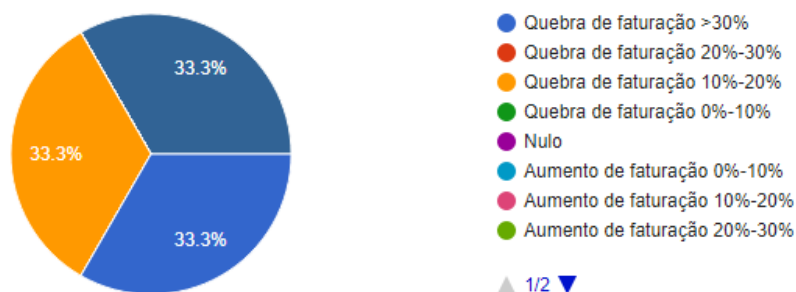
Considera que os trâmites processuais no que respeita à documentação necessária para notificação são:

3 responses



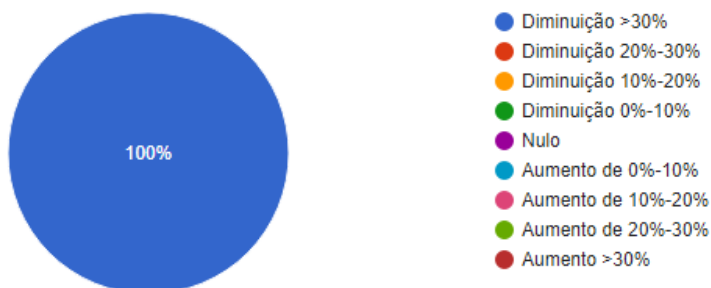
Se é uma entidade privada que presta serviços na área da Cosmética: Classifique por favor o impacto financeiro verificado em 2017 face a 2016 no que diz respeito a Estudos Clínicos com Produtos Cosméticos com a entrada em vigor da LIC:

3 responses



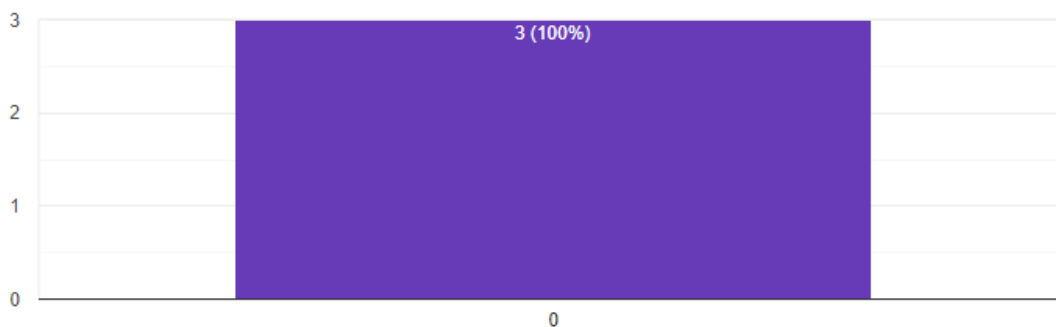
Classifique por favor o impacto da LIC no que diz respeito a % de números de Estudos Clínicos com Produtos Cosméticos realizados:

3 responses



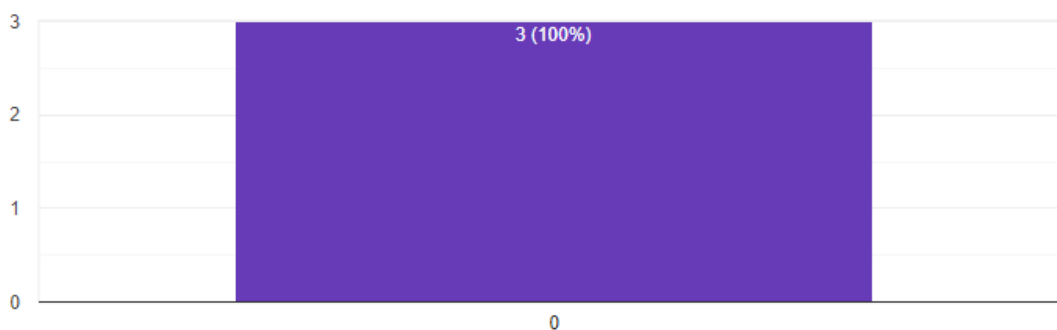
Qual a % de efeitos adversos graves reportados em estudos clínicos de produtos cosméticos em função do número de participantes em 2016:

3 responses



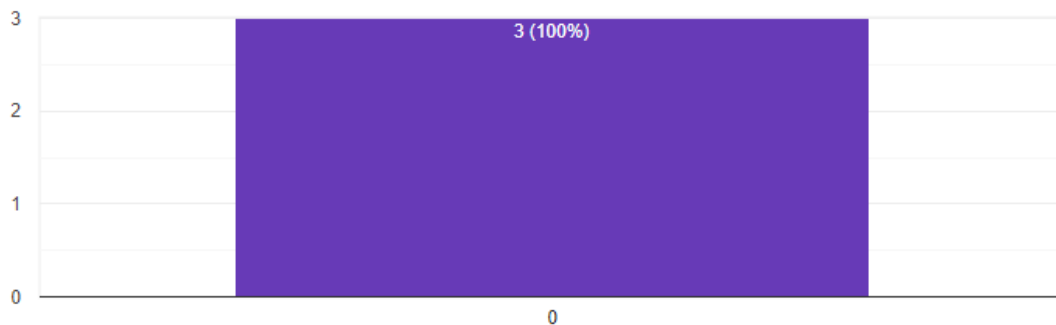
Qual a % de efeitos adversos graves reportados em estudos clínicos de produtos cosméticos em função do número de participantes em 2017:

3 responses



Qual a % de efeitos adversos graves reportados em estudos clínicos de produtos cosméticos em função do número de participantes em 2018:

3 responses



As considerações elaboradas de seguida dizem respeito aos três centros que responderam ao inquérito.

Como se pode verificar, na sua maioria, os centros consideraram que a LIC veio promover elevados padrões éticos no que diz respeito à realização de estudos clínicos de produtos cosméticos em Portugal.

No que diz respeito à competitividade relativamente às congéneres europeias, os centros consideraram que o impacto foi muito negativo.

Relativamente ao impacto na investigação científica na área da cosmética, os centros consideraram que este foi negativo a muito negativo.

Os centros consideraram que as taxas aplicáveis à notificação de estudos clínicos de produtos cosméticos são totalmente desajustadas, bem como o tempo de espera de 6 meses após a notificação do estudo para que este seja iniciado. A maioria dos centros considerou que os trâmites processuais no que respeita à documentação necessária para notificação são totalmente desajustados.

O impacto financeiro verificado pelos centros no que diz respeito a 2017 face a 2016 representou uma quebra de faturação entre 10% a 20% ou mesmo superior a 30%.

A entrada em vigor da LIC representou uma diminuição em 30% do número de estudos clínicos de produtos cosméticos realizados nestes centros portugueses.

Finalmente, nenhum centro reportou reações adversas graves no decorrer de estudos clínicos de produtos cosméticos durante os anos de 2016, 2017 e 2018.

CONCLUSÕES

A Lei da Investigação Clínica tem como objetivo promover a investigação clínica em Portugal na medida que veio preencher lacunas ao nível dos ensaios clínicos de medicamentos e estudos clínicos de dispositivos médicos e definir procedimentos mais céleres no que diz respeito a estes ensaios/estudos.

No que concerne os estudos clínicos de produtos cosméticos e de higiene corporal, louva-se a iniciativa de regular estes estudos em prol da excelência e qualidade, no entanto as medidas adotadas tiveram como consequência também a perda de competitividade face a outros países da União Europeia uma vez que esta Lei, com as exigências apresentadas para os estudos clínicos de produtos cosméticos, é única do nosso país; é conhecido que em França os estudos clínicos de produtos cosméticos são regulados pelo *Code de la Santé Publique*, no entanto este Código define quais os estudos que não necessitam de autorização por parte da ANSM.

Como exposto ao longo dos capítulos anteriores, um produto cosmético não tem a obrigatoriedade de ser submetido a um estudo clínico para ser comercializado. Não obstante, para uma robusta comprovação de alegações, é recomendado que sejam realizados estudos em humanos, a par da comprovação bibliográfica. As *guidelines* referentes a comprovação de alegações englobam um conjunto de boas práticas onde recomendam aspetos a ter em conta para a condução de um estudo clínico com produtos cosméticos.

A LIC introduziu, então, premissas diferentes na realização de estudos clínicos de produtos cosméticos comparativamente às que são seguidas a nível europeu:

- prazo alargado de deliberação por parte da autoridade nacional competente a quem passou a ser obrigatório notificar todos os estudos: 30 dias úteis que corresponde a 6 semanas, num contexto em que um estudo clínico de produtos cosméticos poder ser realizado em 2 ou 3 semanas;

- taxas de pagamento à autoridade nacional competente relativamente elevadas, traduzindo-se em média de um acréscimo em 12% ao valor médio de um estudo em Portugal: estas taxas equiparam-se às taxas de autorização de um ensaio clínico de medicamentos, cuja documentação é consideravelmente mais complexa em conteúdo quando comparada com os dados constantes em documentação de estudos clínicos de produtos cosméticos;

No entanto, a emissão de um parecer ético por parte de uma Comissão de Ética e a submissão eletrónica pelo RNEC da documentação à autoridade nacional competente (em vez de CD-ROM ou papel), acompanhando o progresso tecnológico global são uma mais-valia no que afeta os estudos clínicos de produtos cosméticos.

Porém, como referido anteriormente, a Lei de Investigação Clínica deixará de se aplicar aos ensaios clínicos de medicamentos e estudos clínicos de dispositivos médicos, decorrente da publicação dos mais recentes Regulamentos destas entidades e criação de bases de dados e sistemas eletrónicos únicos para submissão de estudos a nível da União Europeia.

De modo a atrair novamente os grandes *players* da Indústria Cosmética para a realização de estudos clínicos em Portugal, que com a LIC passam a apresentar maior grau de padrões éticos, exigência e qualidade, constituindo um fator de diferenciação, seria necessário rever a Lei na sua atual redação e introduzir algumas alterações, das quais se sugerem:

- Definição das tipologias de estudos clínicos de Produtos Cosméticos e de Higiene Pessoal que requerem notificação à Autoridade Competente;

- Diminuição do prazo de deliberação por parte da autoridade nacional competente para, por exemplo, 2 semanas;

- Criação de uma taxa única, mais reduzida, para notificação à autoridade competente, uma vez que a documentação relativa a um produto cosmético que já está no mercado é a mesma que a documentação de um produto cosmético que ainda não se encontra a ser comercializado – o valor fixado poderia ser, a título de exemplo, o mesmo que está atribuído à CEIC para pedido de parecer a esta comissão de ética nos casos em que os centros de estudo não disponham de uma CES (150 €).

Caso estas medidas fossem adotadas, poderiam voltar a colocar Portugal no mapa de preferências para a realização de estudos clínicos de produtos cosméticos por parte dos grandes fabricantes de produtos e ingredientes cosméticos a nível Mundial.

A primazia pela excelência, ética, qualidade e rigor que ditam a condução de estudos clínicos de produtos cosméticos no nosso país são um fator de vantagem sobre outros países da União Europeia e podem contribuir grandemente para o desenvolvimento da investigação em Portugal no que concerne esta Indústria tão exigente e dinâmica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lei n.º 21/2014 de 16 de abril – Lei da Investigação Clínica;
2. Lei n.º 73/2015, de 27 de julho - Primeira alteração à lei da investigação clínica, fixa as condições em que os monitores, auditores e inspetores podem aceder ao registo dos participantes em estudos clínicos;
3. Regulamento (CE) no. 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos;
4. Directiva 76/768/CEE do Conselho, de 27 de Julho de 1976, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos produtos cosméticos;
5. Decisão de Execução Da Comissão de 25 de novembro de 2013 relativa a orientações para aplicação do anexo I do Regulamento (CE) no. 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos produtos cosméticos;
6. Regulamento (UE) no. 655/2013 da Comissão de 10 de julho de 2013 que estabelece critérios comuns para justificação das alegações relativas a produtos cosméticos;
7. Technical document on cosmetic claims Agreed by the Sub-Working Group on Claims (version of 3 July 2017);
8. Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial [versão de outubro de 2013] - Princípios Éticos para a Investigação Médica em Seres Humanos;
9. ICH Harmonised Guideline Integrated Addendum to ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE - E6(R2);
10. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto - Estatuto do Medicamento;
11. Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio - Regulamenta as comissões de ética para a saúde;
12. Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro - Regulamenta as comissões de ética para a saúde;

13. Regulamento (UE) nº 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de abril de 2016, relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados;
14. Lei n.º 67/98, de 26 de outubro - Lei da Proteção de Dados Pessoais;
15. Directiva 95/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24 de Outubro de 1995, relativa à protecção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados;
16. ISO 14155 Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good Clinical Practice;
17. Portaria n.º 63/2015, de 5 de março - Fixa as taxas que são devidas pelos atos prestados no âmbito da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril;
18. Code de la santé publique - Version consolidée au 23 août 2019;
19. Code de la Santé Publique. Chapitre 1er : Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine;
20. Code de la Santé Publique. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2º de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique;
21. Portaria n.º 65/2015, de 5 de março - Estabelece as normas a que deve obedecer o funcionamento do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC);
22. Regulamento (EU) nº. 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE;
23. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation> acedido a 25/08/2019;
24. Regulamento (UE) nº. 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017 relativo aos dispositivos médicos, que altera a Diretiva 2001/83/CE, o Regulamento (CE) nº. 178/2002;
25. Regulamento (CE) nº. 1223/2009 que revoga as Diretivas 90/385/CEE e 93/42/CEE do Conselho e o Regulamento (UE) 2017/746 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5

de abril de 2017 relativo aos dispositivos médicos para diagnóstico in vitro e que revoga a Diretiva 98/79/CE e a Decisão 2010/227/UE da Comissão;

26. Draft Functional specifications for the European Database on Medical Devices (Eudamed) (version 4.1) - DG GROW (Directorate-General for Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs), 28/02/2019;
27. MDR / IVDR - IMPLEMENTATION ROLLING PLAN (internal), Ref. Ares(2019)5206450, European Commission, 12/08/2019.