

Директива 2001/20/ЕС Европейского Парламента и Совета от 4 апреля 2001 года по сближению законодательств, правил и административных постановлений стран-участниц ЕС, касающихся реализации качественной клинической практики при проведении клинических исследований лекарственных средств для применения у людей.

ЕВРОПАРЛАМЕНТ И СОВЕТ ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА,
Рассмотрев Договор об учреждении Европейского Сообщества и, в частности, Статью 95 вышеуказанного Договора,
Рассмотрев предложение Комиссии (1),
Рассмотрев мнение Комитета по экономическим и социальным вопросам (2),
Действуя в соответствии с процедурой, изложенной в Статье 251 Договора (3),
Принимая во внимание, что:

1. Директива Совета 65/65/ЕЕС от 26 января 1965 года по сближению постановлений, предусмотренных законодательством, правилами или административными мерами, касающимися лекарственных средств (4), требует, чтобы заявки на получение разрешения на реализацию лекарственных средств на рынке сопровождались «делом», содержащим детальные данные и документы, относящиеся к результатам тестов и клинических исследований, проводимых для лекарственных средств. Директива Совета 75/318/ЕЕС от 20 мая 1975 года по сближению законодательств стран-участниц ЕС в области стандартов и протоколов аналитических, фармакотоксикологических и клинических исследований, связанных с испытанием лекарственных средств (5), устанавливает единые правила по компиляции «дела», включая его представление.
2. Базовые принципы, принятые для проведения клинических исследований у людей, основываются на защите прав и достоинства человека применительно к биологии и медицине, как, например, отражено в Хельсинкской Декларации (версия 1996 года). Защита испытуемых в клинических исследованиях гарантируется посредством оценки риска, которая основывается на результатах токсикологических экспериментальных исследований, выполняемых до проведения любого клинического исследования и скрининга, и которая выполняется этическими комитетами и компетентными ведомствами стран-участниц ЕС, а также посредством правил по защите данных о личной жизни испытуемых.
3. Для юридически неспособных лиц, которые не могут на законной основе предоставить согласие на участие в клинических исследованиях, должна быть обеспечена специальная защита. На страны-участницы ЕС возложена обязанность установить соответствующие правила. Такие лица не должны включаться в клинические исследования, если аналогичные результаты могут быть получены при привлечении лиц, которые юридически правоспособны и могут предоставить согласие. Как правило, юридически неспособных лиц следует включать в клинические исследования только в случаях, когда имеются основания предполагать, что назначение лекарственного препарата могло бы принести пациенту непосредственную пользу, перевешивающую риски. Однако имеется необходимость проведения клинических исследований у детей с тем, чтобы усовершенствовать существующие методы их лечения. Дети представляют уязвимую группу, которая отличается от взрослых лиц с точки зрения развития, физиологии и психологии. Поэтому связанные с возрастом и развитием исследования имеют важное значение для достижения полезных эффектов у детей. Лекарственные препараты (в том числе вакцины) для детей требуют проведения научно обоснованных испытаний до начала их широкого применения. Это может быть достигнуто только при обеспечении всестороннего изучения лекарственных средств, для которых существует вероятность существенной клинической ценности для детей. Необходимые для этой цели клинические исследования должны выполняться в условиях, позволяющих обеспечить максимально возможную защиту пациентов. В этой связи необходимо сформулировать критерии защиты детей в клинических исследованиях.
4. В случае, когда другие юридически неспособные лица не могут предоставить согласие (например, лица со слабоумием, больные с психическими заболеваниями и др.), их включение в клинические исследования должно осуществляться на еще более ограниченной основе. Исследуемые лекарственные препараты могут назначаться всем таким лицам только в тех случаях, когда имеются основания ожидать, что непосредственная польза для пациента перевешивает риски. Кроме того, до включения такого пациента в любое клиническое исследование необходимо получить письменное согласие его законного представителя при участии лечащего врача.
5. Понятие «законный представитель» относится к существующему национальному законодательству и, следовательно, может включать физических или юридических лиц, компетентную организацию и(или) структуру, которые предусмотрены национальным законодательством.
6. В целях обеспечения оптимальной защиты здоровья ни в государствах Европейского Сообщества, ни в третьих странах не будут проводиться исследования с использованием устаревших методов и повторные исследования. В этой связи необходимо придерживаться гармонизации технических требований к разработке лекарственных средств, используя для этого соответствующие форумы, в частности, Международную конференцию по гармонизации.
7. Что касается лекарственных препаратов, подпадающих под рамки Части А Приложения к Правилу Совета (ЕЕС) № 2309/93 от 22 июля 1993 (в которой установлены процедуры Сообщества для предоставления разрешения и контроля за использованием лекарственных препаратов у людей и в ветеринарии), а также создания Европейского управления по оценке лекарственных средств /European

Agency for the Evaluation of Medicinal Products/ (6) (в их число входят препараты, предназначенные для генной терапии или клеточной терапии), то для них обязательна предварительная научная рецензия Европейского управления по оценке лекарственных средств (далее по тексту именуемого «Управление»), выполняемая при содействии Комитета по патентованным лекарственным препаратам; и только после этого Комиссия может предоставить разрешение на их реализацию на рынке. В ходе этой экспертизы указанный Комитет может запросить все подробности о результатах клинических исследований, которые составляют основу заявки для получения разрешения на реализацию на рынке, и, соответственно, о схеме, по которой проводились эти исследования. Помимо этого, данный Комитет может потребовать, чтобы для получения такого разрешения заявитель провел дальнейшие клинические исследования. В этой связи необходимо предусмотреть положение, позволяющее Управлению получать полную информацию о проведении любых клинических исследований таких лекарственных средств.

8. Единое мнение каждой из заинтересованных стран-участниц ЕС уменьшает задержки в инициировании исследований, не создавая риска для благополучия участвующих в исследовании людей и не исключая возможности отказа от участия в них на отдельных исследовательских базах.
9. Информация о содержании, начале и завершении выполнения клинических исследований должна иметься в странах-участницах ЕС, в которых эти исследования проводятся. Все остальные страны-участницы ЕС также должны иметь доступ к этой информации. Поэтому необходимо создать базу данных для компиляции указанной информации; при этом соответствующим образом должны учитываться правила конфиденциальности.
10. Клинические исследования представляют собой комплекс действий, которые обычно продолжаются год или несколько лет и в которых могут быть задействованы многочисленные участники и несколько исследовательских учреждений (часто в различных государствах-членах ЕС). Практически, в странах-участницах ЕС существуют значительные различия в правилах по началу и проведению клинических исследований. Требования к выполнению этих исследований также существенно различаются. Все это приводит к задержкам и осложнениям, препятствующим эффективному проведению таких исследований в Европейском Сообществе. В этой связи необходимо упростить и гармонизировать административные постановления, регулирующие такие исследования, учредив для этого четкую, «прозрачную» процедуру и создав условия, способствующие эффективной координации таких клинических исследований в Сообществе заинтересованными компетентными организациями.
11. Как правило, разрешение должно предоставляться по умолчанию, т.е., если имеется положительный результат голосования Этического комитета, а компетентная организация в течение определенного срока не выразила возражений, клинические исследования могут быть начаты. Однако в исключительных случаях, когда затрагиваются особенно сложные проблемы, необходимо четко сформулированное письменное разрешение.
12. В отношении исследуемых лекарственных средств должны применяться принципы качественной производственной практики.
13. Для маркировки указанных средств следует сформулировать специальные положения.
14. Некоммерческие клинические исследования, выполняемые исследователями без участия представителей фармацевтической индустрии, могут иметь существенную пользу для соответствующих групп пациентов. В этой связи в Директиве необходимо учесть особую роль исследований, при планировании которых не требуется предусматривать процессы производства или упаковки, если эти исследования проводятся для лекарственных средств, которые разрешены для реализации на рынке в рамках значения Директивы 65/65/ЕЕС, которые изготовлены или импортированы в соответствии с положениями Директив 75/319/ЕЕС и 91/356/ЕЕС, а также если эти исследования проводятся у пациентов с такими же признаками, какие указаны в разрешении для реализации на рынке. Маркировка исследуемых лекарственных средств, предназначенных для такого рода исследований, должна подпадать под упрощенные процедуры, изложенные в руководящих принципах качественной производственной практик для исследуемых препаратов и в Директиве 91/356/ЕЕС.
15. Проверка соблюдения норм качественной клинической практики и требование о представлении на проверку данных, информации и документов (с тем, чтобы подтвердить, что их сбор, регистрация и представление отчетов по ним были выполнены надлежащим образом) имеет важное значение для обоснования участия людей в клинических исследованиях.
16. Лицо, участвующее в исследовании, должно предоставить согласие на изучение личных данных во время проверки компетентными организациями и уполномоченными представителями при условии, что такая личная информация рассматривается как строго конфиденциальная и что она не подлежит широкому распространению.
17. Данная Директива должна применяться, без ущерба для Директивы 95/46/ЕЕС Европейского Парламента и Совета от 24 октября 1995 года по защите лиц в том, что касается обработки личных данных и свободной передачи таких данных (7).
18. Также необходимо включить положение о мониторинге нежелательных реакций, наблюдающихся в клинических исследованиях, используя процедуры Европейского Сообщества по надзору («фармаконадзор») с тем, чтобы незамедлительно остановить любое клиническое исследование, в котором имеется неприемлемый уровень риска.
19. Меры, необходимые для реализации данной Директивы, должны быть приняты в соответствии с Решением Совета 1999/468/ЕС от 28 июня 1999 года, в котором изложены процедуры по реализации исполнительных полномочий, возложенных на Комиссию (8),

ПРИНЯЛИ НАСТОЯЩУЮ ДИРЕКТИВУ:

Статья Сфера действия

1

1. Данная Директива устанавливает специальные положения, касающиеся проведения клинических исследований лекарственных средств, включая многоцентровые исследования, у людей в соответствии с тем, как определено в Статье 1 Директивы 65/65/ЕЕС, в частности, в отношении осуществления качественной клинической практики. Данная Директива не применяется к исследованиям, не включающим вмешательства.
2. Качественная клиническая практика представляет собой комплекс признанных в международном масштабе требований по этике и научному качеству, которые должны соблюдаться при планировании, проведении, регистрации и подготовке отчетности по клиническим исследованиям у людей. Соблюдение этой качественной практики обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия испытуемых и доверие к результатам клинических испытаний.
3. Принципы качественной клинической практики и подробные руководящие инструкции, согласующиеся с такими принципами, должны приниматься и при необходимости корректироваться с учетом достижений научно-технического прогресса в соответствии с процедурами, указанными в Статье 21(2).

Эти детальные руководящие инструкции должны быть опубликованы Комиссией.

1. Что касается всех клинических исследований, включая исследования по биодоступности и биоэквивалентности, то их планирование, проведение и подготовка отчетности должны проводиться в соответствии с принципами качественной клинической практики.

Статья 2 Определения

Для целей настоящей Директивы применяются следующие определения:
(а) «клиническое исследование»: любое исследование у людей, направленное на установление или подтверждение клинических, фармакологических и(или) фармакодинамических эффектов одного или нескольких исследуемого(ых) лекарственного(ых) средств(а) и(или) определение любых нежелательных реакций, связанных с одним или несколькими исследуемым(и) лекарственным(и) средством(ами), и(или) изучение всасывания, распределения, метаболизма и выведения одного или нескольких лекарственного(ых) средств(в) с целью подтверждения его(их) безопасности и(или) эффективности.

Это понятие включает клинические исследования, проводимые или в одном, или нескольких учреждениях, в одной или нескольких странах-участницах ЕС.

(б) «многоцентровое исследование»: клиническое исследование, проводимое в соответствии с единым протоколом, но в нескольких учреждениях и соответственно несколькими исследователями; при этом исследовательские учреждения могут быть расположены в одной стране-участнице ЕС, нескольких странах-участницах ЕС и(или) странах-участницах ЕС и третьих странах.

(в) «исследование без вмешательства»: исследование, в котором лекарственное(ые) средство(а) назначается(ются) обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в разрешении на рыночную реализацию. Вопрос об «отнесении» пациента к конкретной стратегии лечения не решается заранее в протоколе исследования. Данный вопрос решается в соответствии с существующей практикой, и назначение препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование. Никакие другие процедуры диагностики или мониторинга для пациентов не применяются, а для анализа собранных данных используются эпидемиологические методы.

(г) «исследуемое лекарственное средство»: фармацевтическая форма активной субстанции или плацебо, которая испытывается или используется в качестве эталона в клиническом исследовании, включая средства, для которых уже получено разрешение на рыночную реализацию, но которые используются или оформляются (форма выпуска или упаковка) иным образом (отличным от разрешенной формы), или когда эти средства используются по показаниям, не указанным в разрешении, или когда они применяются для получения дополнительной информации о разрешенной форме.

(д) «спонсор»: физическое лицо, компания, учреждение или организация, которая отвечает за инициирование, руководство и(или) финансирование клинического исследования.

(е) «исследователь»: врач или представитель той профессии, для которой в странах-участницах ЕС достигнута договоренность о возможности проведения исследований с учетом соответствующей научной подготовки и опыта ведения пациентов. Исследователь отвечает за проведение клинического испытания в исследовательском учреждении. Если испытание проводится в исследовательском учреждении группой лиц, то исследователем считается руководитель, отвечающий за работу группы; его также можно называть «главным исследователем».

(ж) «брошюра исследователя»: сборник клинических и неклинических данных об исследуемом(ых) лекарственном(ых) средстве(ах), которые имеют отношение к исследованию препарата(ов) у людей.

(з) «протокол»: документ, в котором изложены цель(и), модель, методика, статистические аспекты и организационная структура исследования. Термин «протокол» относится к протоколу, последующим версиям протокола и поправкам к протоколу.

(и) «испытуемый»: человек, участвующий в клиническом испытании, который либо принимает исследуемый лекарственный препарат или плацебо, либо входит в контрольную группу.

(к) «информированное согласие»: решение (которое должно быть изложено в письменной форме и на котором должны стоять дата и подписи) об участии в клиническом исследовании. Данное решение принимается добровольно после надлежащего информирования о характере, значимости, последствиях и рисках исследования и соответствующим образом документируется. Решение принимается любым дееспособным лицом, могущим дать согласие или (если лицо недееспособно и не может дать согласие) его(ее) законным представителем. Если указанное лицо не может дать письменное согласие, в исключительных случаях может быть предоставлено устное согласие в присутствии, по крайней мере, одного свидетеля (в соответствии с тем, как это предусмотрено национальным законодательством).

(л) «этический комитет»: независимый орган в стране-участнице ЕС, в состав которого входят специалисты в области здравоохранения и представители, не являющиеся медиками. Комитет отвечает за защиту прав, безопасности и благополучия пациентов, участвующих в испытании, а также за предоставление публичных гарантий такой защиты, которая, помимо прочего, включает оценку протокола исследования, соответствия исследователя и пригодности учреждений, а также методов и документов, которые будут использоваться для информирования испытуемых и получения их информированного согласия.

(м) «инспекционная проверка»: действие компетентной организации, связанное с официальной проверкой документов, учреждений, записей, мер по обеспечению качества, а также любых других источников, которые, по мнению компетентных организаций, могут быть связаны с клиническим испытанием и которые могут находиться на месте выполнения исследования, в учреждениях спонсора или контрактной исследовательской организации, или любых других структурах, в которых компетентная организация считает целесообразным провести проверку.

(н) «нежелательное явление»: любое неблагоприятное для здоровья событие у пациента или участника клинического исследования, принимающего лекарственный препарат, которое не обязательно имеет причинную связь с этим препаратом.

(о) «нежелательная реакция»: все неблагоприятные или непредусмотренные ответные реакции на исследуемый медицинский препарат, связанные с любой принятой дозой.

(п) «серьезное нежелательное явление или серьезная нежелательная реакция»: любые неблагоприятные для здоровья события или эффекты, которые при приеме любой дозы приводят к смерти, представляют угрозу для жизни, требуют госпитализации или продления существующей госпитализации, вызывают постоянную или значимую недееспособность или инвалидность, или являются врожденной аномалией или врожденным пороком развития.

(р) «непрогнозируемая нежелательная реакция»: нежелательная реакция, характер или степень тяжести которой не согласуется с применимой информацией о препарате (например, брошюра исследователя для исследуемого препарата, на который не имеется разрешения, или краткое описание характеристик препарата для препарата, на который имеется разрешение).

Статья **Защита испытуемых, участвующих в клиническом исследовании**

3

1. Данная Директива применяется без ущерба для всех национальных постановлений о защите испытуемых, участвующих в клинических исследованиях, если по содержанию они являются более исчерпывающими, чем положения настоящей Директивы и если они согласуются с процедурами и временными рамками, указанными в настоящем документе. Государства-члены ЕС (в той мере, в какой до настоящего времени они не реализовали это) принимают детальные правила с целью защиты от злоупотреблений тех лиц, которые неспособны предоставить информированное согласие.
2. Клиническое исследование может быть выполнено только, если:

(а) предсказуемые риски и неудобства были соизмерены с ожидаемой пользой для каждого отдельного испытуемого, участвующего в исследовании, а также для других существующих и будущих пациентов. Клиническое исследование может быть инициировано только в случае, если Этический комитет и(или) компетентная организация приходит к заключению, что ожидаемые полезные эффекты для терапии или здоровья оправдывают риски; исследование может быть продолжено, если постоянно контролируется соблюдение

данного

требования.

(б) участвующий в исследовании испытуемый или (когда он не может предоставить информированное согласие) его законный представитель в предварительном собеседовании с исследователем или членом исследовательского коллектива имел возможность получить представление о целях, рисках и неудобствах, связанных с исследованием, и об условиях, в которых оно будет проводиться, а также был проинформирован о его праве отказаться от участия в исследовании в любое время.

(в) гарантированы права испытуемого на физическую и психическую неприкосновенность, на неприкосновенность личной жизни и защиту касающихся его данных в соответствии Директивой 95/46/ЕС.

(г) участвующий в исследовании испытуемый или (когда он не может предоставить информированное согласие) его законный представитель предоставил письменное согласие после того, как был проинформирован о характере, значимости, основаниях и рисках клинического исследования; если испытуемый не может предоставить согласие в письменной форме, в исключительных случаях может быть предоставлено устное согласие в присутствии, по крайней мере, одного свидетеля в соответствии с тем, как предусмотрено в национальном законодательстве.

(д) испытуемый может в любое время отказаться от участия в клиническом исследовании без какого-либо связанного с этим вреда для него, отзыв свое информированное согласие.

(е) предусматривается положение о страховании или компенсации ущерба с целью охвата ответственности исследователя или спонсора.

1. Медицинская помощь, предоставляемая испытуемым, и связанные с лечением решения от их имени являются ответственностью врача соответствующей квалификации или, когда это уместно, квалифицированного стоматолога.
2. Испытуемому должна быть сообщена информация о контактном адресе, где он сможет получить дополнительную информацию.

Статья 4

Клинические исследования у несовершеннолетних лиц

Помимо любых других соответствующих ограничений, клинические исследования у несовершеннолетних могут быть выполнены только, если:

(а) получено информированное согласие родителей или законного представителя; согласие должно отражать предполагаемую волю несовершеннолетнего; оно может быть отозвано в любое время, без ущерба для несовершеннолетнего;

(б) несовершеннолетним получена информация (в форме, соответствующей его способности понять ее) об исследовании, его рисках и пользе от персонала, имеющего опыт работы с несовершеннолетними;

(в) четкое пожелание несовершеннолетнего (который способен сформировать мнение и оценить эту информацию) отказаться от участия или быть выведенным из клинического исследования в любое время учитывается исследователем или, где это уместно, главным исследователем;

(г) не предоставляются никакие материальные вознаграждения и финансовые поощрения, кроме компенсации; (д) в результате клинического исследования получена непосредственная польза для группы пациентов и только, когда такое научное исследование имеет существенное значение для подтверждения данных, полученных у лиц, способных предоставить информированное согласие, или при помощи других методов исследования. Кроме того, такое научное исследование должно иметь непосредственное отношение к клиническому состоянию, от которого страдает несовершеннолетний, или носить такой характер, в связи с которым оно может быть выполнено только у несовершеннолетних;

(е) выполняются соответствующие научные принципы Управления;

(ж) клинические исследования спланированы с целью минимизации боли, дискомфорта, страха или других предсказуемых рисков, связанных с заболеванием и этапом в развитии; необходимо провести специальное определение порога риска и степени дистресса и постоянно проводить за ними контроль;

(з) Этический комитет, имеющий опыт работы с педиатрическими пациентами или после консультаций по клиническим, этическим и психосоциальным проблемам в области педиатрии одобрил протокол; и (и) интересы пациента всегда доминируют над интересами науки и общества.

Статья 5

Клинические исследования у недееспособных взрослых лиц, которые не могут предоставить предусмотренное законом информированное согласие.

В случае, когда другие лица не могут предоставить предусмотренное законом информированное согласие, применяются все соответствующие требования, перечисленные для лиц, способных предоставить такое согласие. Помимо указанных требований, включение в клинические исследования недееспособных взрослых лиц, которые не предоставили информированное согласие или не отказались от его предоставления до наступления у них недееспособности, разрешается только, если:

- (а) получено информированное согласие законного представителя; согласие должно отражать предполагаемую волю испытуемого и может быть отозвано в любое время без ущерба для испытуемого;
- (б) лицом, которое не может предоставить предусмотренное законом информированное согласие, получена информация, форма которой соответствует его(ее) способности понимать те данные, которые касаются исследования, рисков и пользы;
- (в) четко выраженное пожелание испытуемого, который способен сформировать мнение и оценить эту информацию, отказаться от участия в клиническом испытании или быть выведенным из него в любое время, учитывается исследователем или, когда это уместно, главным исследователем;
- (г) не предоставляются никакие материальные вознаграждения и финансовые поощрения, кроме компенсации;
- (д) такое научное исследование имеет существенное значение для подтверждения данных, полученных в клинических исследованиях у лиц, способных предоставить информированное согласие, или полученных при использовании других научно-исследовательских методов, и имеет непосредственное отношение к угрожающему жизни или расстраивающему здоровье клиническому состоянию, от которого страдает задействованное в исследовании недееспособное взрослое лицо;
- (е) клинические исследования спланированы с целью минимизации боли, дискомфорта, страха или других предсказуемых рисков, связанных с заболеванием и этапом в развитии; необходимо провести специальное определение порога риска и степени дистресса и постоянно проводить за ними контроль;
- (ж) Этический комитет, имеющий опыт работы с соответствующими заболеваниями и группами пациентов или после консультаций по клиническим, этическим и психосоциальным проблемам в области, связанной с соответствующими заболеваниями и задействованными группами пациентов, одобрил протокол;
- (з) интересы пациента всегда доминируют над интересами науки и общества; и
- (и) имеются основания предполагать, что назначение исследуемого лекарственного средства обеспечит для пациентов пользу, превосходящую риски, или вообще не создаст рисков.

Статья 6

Этический комитет

1. Для целей выполнения клинических исследований государства-члены ЕС предпринимают меры, необходимые для создания и работы Этических комитетов.
2. Этический комитет представляет свою оценку (до того, как начнется клиническое исследование) по любому запрошенному вопросу.
3. При формировании оценки Этическим комитетом, в частности, рассматривается следующее:

- (а) релевантность клинического исследования и модели исследования;
- (б) убедительность прогноза ожидаемых рисков и пользы, который требуется в соответствии со Статьей 3(2)
- (а), и обоснованность выводов;
- (в) протокол;
- (г) компетентность исследователя и вспомогательного персонала;
- (д) брошюра исследователя;
- (е) качественный уровень учреждений;
- (ж) достаточность и полнота предоставляемой письменной информации и процедуры, которая будет выполняться для получения информированного согласия, а также для обоснования научного исследования у лиц, неспособных предоставить информированное согласие, в том, что касается специальных ограничений, изложенных в Статье 3;
- (з) положение о возмещении ущерба или предоставлении компенсации в случаях причинения вреда или смерти, которые могут быть отнесены к клиническому исследованию;
- (и) любое страхование или возмещение ущерба для охвата ответственности исследователя или спонсора;
- (к) суммы и, когда это уместно, организационные меры для выплаты вознаграждения или компенсации исследователям и испытуемым, а также значимые аспекты любого соглашения между спонсором и базой, на которой выполняется исследование;
- (л) организация набора испытуемых.

1. Несмотря на положения настоящей Статьи, страна-участница ЕС может решить, что компетентная организация, которая назначена ею для целей Статьи 9, отвечает за рассмотрение и выражение мнения по вопросам, указанным в пунктах 3(и), (к) и (л) данной Статьи. Когда страна-участница ЕС сама использует это положение, она уведомляет Комиссию, других стран-участниц и Управление.
2. У Этического комитета имеется максимум 60 дней от даты получения действительной заявки для предоставления обоснованной оценки заявителю и компетентной организации в соответствующей стране-участнице ЕС.
3. В течение периода экспертизы заявки для формирования оценки Этический комитет может один раз запросить информацию, дополняющую ту информацию, которая уже предоставлена заявителем. Должна быть сделана приостановка в исчислении периода времени, указанного в пункте 5, до получения дополнительной информации.
4. Не дается никакое разрешение на продление 60-дневного срока (см. пункт 5), за исключением случая, когда в исследовании включены лекарственные средства для генной терапии или соматической клеточной терапии или лекарственные средства, содержащие генетически модифицированные организмы. В этом случае разрешается продление срока максимум на 30 дней. Что касается этих препаратов, то указанный 90-дневный период может быть продлен еще на 90 дней в случае консультаций группы или комитета в соответствии с правилами и процедурами заинтересованных стран-участниц ЕС. В случае ксеногенной клеточной терапии для периода предоставления разрешения временные ограничения отсутствуют.

Статья 7

Единое мнение

Для многоцентровых клинических исследований, ограниченных территорией одной страны-участницы ЕС, страны-участницы учреждают процедуру, предусматривающую (не зависимо от количества Этических комитетов) принятие единой позиции такой страной-участницей ЕС. В случае, когда многоцентровые клинические исследования проводятся одновременно в нескольких государствах-членах ЕС, единое мнение выражается каждым государством-членом ЕС, задействованным в клиническом испытании.

Статья 8

Детальное руководство

Комиссия, в консультации с государствами-членами ЕС и заинтересованными сторонами, разрабатывает и публикует детальные инструкции по форме заявки и документации. Они включаются в запрос на проведение экспертизы этическим комитетом, в частности, в отношении предоставляемой испытуемым информации и соответствующих гарантий защиты данных о личной жизни.

Статья 9

Начало клинического исследования

1. Государства-члены ЕС предпринимают меры для соблюдения процедуры, которая изложена в настоящей Статье и которая предусмотрена для начала клинического исследования.

Спонсор может не начинать клиническое до получения благоприятной оценки от Этического комитета, а также в случаях, когда компетентная организация заинтересованного государства-члена ЕС не проинформировала спонсора о каких-либо основаниях для отказа Принятия заявки. Процедуры, связанные с принятием этих решений, могут осуществляться параллельно или не параллельно (на усмотрение спонсора).

1. Перед началом любого клинического исследования требуется, чтобы спонсор представил должным образом оформленную заявку на разрешение в компетентную организацию государства-члена ЕС, в котором спонсор планирует проводить клиническое исследование.
2. Если компетентная организация государства-члена ЕС уведомляет спонсора об основаниях для неприятия заявки, спонсор может (только один раз) внести поправки в содержание заявки, упомянутой в пункте 2, чтобы указанные основания нашли в ней отражение. Если спонсор не может внести

соответствующие поправки, заявка считается отклоненной, и клиническое исследование не может быть начато.

3. Рассмотрение должным образом подготовленной заявки на получение разрешения от компетентной организации (как указано в пункте 2) выполняется по возможности быстрее, и его срок не может превышать 60 дней. Государства-члены ЕС могут указать период менее 60 дней в рамках сферы их ответственности, если это не противоречит существующей практике. Тем не менее до окончания этого периода компетентная организация может уведомить спонсора об отсутствии оснований для непринятия заявки. Никакое дальнейшее продление периода, указанного в первом подпункте, не допускается, за исключением случая, когда выполняются исследования лекарственных средств, указанных в пункте 6 (для них разрешается продление максимум на 30 дней). Для указанных препаратов 90-дневный период может быть продлен еще на 90 дней в случае консультации группы или комитета в соответствии с правилами и процедурами соответствующего государства-члена ЕС. В случае ксеногенной клеточной терапии в отношении периода, необходимого для получения разрешения, временных ограничений не существует.
4. Без ущерба для пункта 6 может потребоваться письменное разрешение до начала клинических испытаний. Это касается исследований таких лекарственных средств, для которых отсутствует разрешение на рыночную реализацию в рамках значения Директивы 65/65/ЕЕС и которые упомянуты в Части А Приложения к Правилу (ЕЕС) № 2309/93, а также других лекарственных средств с особыми характеристиками, к примеру, таких лекарственных препаратов, у которых активный(ые) ингредиент(ы) является(ются) биологическим(ими) продуктом(ами) человеческого или животного происхождения или которые содержат биологические компоненты человеческого или животного происхождения, или для производства которых требуются вышеуказанные компоненты.
5. Письменное разрешение требуется до начала клинических исследований лекарственных препаратов для генной терапии, соматической клеточной терапии и всех лекарственных средств, содержащих генетически модифицированные организмы. Не могут проводиться никакие исследования препаратов генной терапии, которые приводят к модификации генетической идентичности гаплоидных клеток испытуемого.
6. Указанное разрешение выдается без ущерба для применения Директив Совета 90/219/ЕЕС от 23 апреля 1990 года по ограниченному использованию генетически модифицированных микроорганизмов (9) и 90/220/ЕЕС от 23 апреля 1990 года по преднамеренному выбросу генетически модифицированных организмов в окружающую среду (10).
7. В консультации с государствами-членами ЕС Комиссия подготавливает и публикует детальное руководство по следующим вопросам:

- (а) форма и содержание заявки, упомянутой в пункте 2, а также документация (которая должна быть представлена в поддержку такой заявки) по вопросам качества и производства исследуемого лекарственного средства, результаты любых токсикологических и фармакологических исследований, протокол и клинические данные об исследуемом лекарственном средстве, включая брошюру исследователя;
- (б) форма и содержание предлагаемой поправки, упомянутой в пункте (а) Статьи 10 в отношении значимых поправок, вносимых в протокол;
- (в) заявление об окончании клинического исследования.

Статья 10

Выполнение клинического исследования

Поправки могут вноситься в ходе выполнения клинического исследования в соответствии с изложенной ниже процедурой:

- (а) после того, как начнется клиническое исследование, спонсор может внести поправки в протокол. Если такие поправки существенны и имеется вероятность того, что они повлияют на безопасность испытуемых или приведут к изменению толкования научных документов в поддержку проведения исследования, или что они имеют значимость в каком-то ином смысле, спонсор уведомляет компетентные организации задействованного(их) государств(а)-члена(ов) ЕС о причинах и содержании этих поправок, а также информирует задействованный(ые) этический(ие) комитет(ы) в соответствии со Статьями 6 и 9. На основании детальных данных, упомянутых в Статье 6(3) и в соответствии со Статьей 7 Этический комитет предоставляет оценку в течение максимум 35 дней с даты получения предлагаемой поправки в соответствующей и надлежащей форме. Если эта оценка неблагоприятна, спонсор может не вносить поправку в протокол. Если Этический комитет дает благоприятную оценку и если компетентные организации государств-членов ЕС не представили оснований для непринятия вышеупомянутых существенных поправок, спонсор приступает к проведению клинического исследования в соответствии со скорректированным протоколом. Если обстоятельства складываются иным образом, спонсор либо принимает во внимание основания для неприятия и соответственно адаптирует предлагаемую поправку к протоколу или отводит предлагаемую поправку;
- (б) без ущерба для пункта (а), с учетом обстоятельств, особенно при развитии любого нового явления, относящегося к проведению исследования или разработке нового лекарственного средства, когда такое новое

явление может оказать воздействие на безопасность испытуемых, спонсор и исследователь предпринимают надлежащие срочные меры безопасности с целью защиты испытуемых от непосредственной опасности. Спонсор незамедлительно информирует компетентные организации о таких новых явлениях и принятых мерах, а также обеспечивает одновременное уведомление Этического комитета; (в) в течение 90 дней после окончания клинического исследования спонсор уведомляет компетентные организации соответствующих государств(а)-члена(ов) ЕС и Этические комитеты о том, что клиническое исследование окончено. Если исследование должно быть завершено преждевременно, указанный период сокращается до 15 дней, и причины этого четко разъясняются.

Статья 11

Обмен информацией

1. Государства-члены ЕС, на территории которых выполняется клиническое исследование, включаются в европейскую базу данных, к которой могут получить доступ только компетентные организации государств-членов ЕС, Управление и Комиссия:
 - (а) выдержки из заявки на разрешение, упомянутое в Статье 9(2);
 - (б) любые поправки к заявке в соответствии с тем, как предусмотрено в Статье 9(3);
 - (в) любые поправки к протоколу в соответствии с тем, как предусмотрено для пункта (а) Статьи 10;
 - (г) благоприятная оценка Этического комитета;
 - (д) заявление об окончании клинического исследования; и
 - (е) ссылка на проверки на предмет соответствия качественной клинической практике.
1. По обоснованному запросу любого государства-члена ЕС, Управления или Комиссии, компетентная организация, в которую была представлена заявка на разрешение, предоставляет всю дополнительную информацию, касающуюся клинического исследования, по которому имеются вопросы, помимо данных, которые уже внесены в европейскую базу данных.
2. В консультации с государствами-членами ЕС Комиссия подготавливает и публикует детальное руководство по релевантным данным, которые будут включены в европейскую базу данных. Эта база данных, а также методы электронной передачи данных используются Комиссией при содействии Управления. Таким образом, подготовленное детальное руководство обеспечивает строгое соблюдение конфиденциальности данных.

Статья 12

Приостановка исследования или нарушения

1. В случаях, если государство-член ЕС имеет объективные основания для предположения о том, что изложенные в заявке на разрешение условия (см. Статью 9 (2)) перестают выполняться, или, если государство-член ЕС располагает данными, ставящими под сомнение безопасность или научную обоснованность клинического исследования, оно может приостановить или запретить клиническое исследование, уведомив об этом спонсора.

До принятия решения государство-член ЕС (за исключением случаев, когда имеется неизбежный риск) запрашивает спонсора и(или) исследователя об их оценке, которая должна быть представлена в течение одной недели.

В этом случае задействованная компетентная организация незамедлительно информирует другие компетентные организации, соответствующий Этический комитет, Управление и Комиссию о своем решении приостановить или запретить исследование, а также о причинах принятия этого решения.

1. В случаях, когда компетентная организация имеет объективные основания для того, чтобы считать, что спонсор или исследователь, или любое иное лицо, участвующее в проведении исследования, перестает выполнять изложенные обязательства, она незамедлительно информирует его об этом, предлагая схему действий, которые он должен предпринять, чтобы исправить сложившееся положение дел. Задействованная компетентная организация незамедлительно информирует Этический комитет, другие компетентные организации и Комиссию об этой схеме действий.

Статья 13.

Изготовление и импорт исследуемых лекарственных препаратов

1. Государства-члены ЕС предпринимают соответствующие меры с целью обеспечения того, чтобы изготовление или импорт исследуемых лекарственных препаратов подпадало под владение разрешением. Для того, чтобы получить разрешение, заявитель и, следовательно, владелец разрешения, как минимум, удовлетворяют требованиям, определенным в соответствии с процедурой, упомянутой в Статье 21(2).
2. Государства-члены ЕС предпринимают соответствующие меры с целью обеспечить, чтобы владельцу разрешения (см. пункт 1) постоянно и непрерывно были обеспечены услуги, как минимум, одного квалифицированного лица, которое (в соответствии с условиями, изложенными в Статье 23 Директивы второго Совета 75/319/ЕЕС от 20 мая 1975 по сближению положений, представленных в законодательстве, нормах и административных действиях, относящихся к патентованным медицинским препаратам (11)) отвечает, в частности, за выполнение обязанностей, указанных в пункте 3 настоящей Статьи.
3. Государства-члены ЕС предпринимают все соответствующие меры для обеспечения того, чтобы квалифицированное лицо, упомянутое в Статье 21 Директивы 75/319/ЕЕС (без ущерба для его взаимоотношений с изготовителем или импортером), несло ответственность в контексте процедур, упомянутых в Статье 25 вышеуказанной Директивы. Это направлено на обеспечение следующего:

(а) в случае, когда исследуемые лекарственные средства производятся в заинтересованном государстве-члене ЕС, обеспечивается, чтобы производство и проверка каждой партии лекарственных средств осуществлялись в соответствии с требованиями Директивы Комиссии 91/356/ЕЕС от 13 июня 1991 года (в ней изложены инструкции и руководящие принципы качественной производственной практики для лекарственных препаратов, применяемых у людей (12)), файлом со спецификацией на препарат, а также информацией, которая сообщается согласно Статье 9(2) данной Директивы;

(б) в случае, когда исследуемые лекарственные средства изготавливаются в третьих странах, обеспечивается, чтобы каждая партия продукции была изготовлена и проверена в соответствии со стандартами качественной производственной практики, которая, как минимум, эквивалентна практике, охарактеризованной в Директиве Комиссии 91/356/ЕЕС, и в соответствии с файлом спецификации на препарат; также обеспечивается, чтобы каждая партия препарата прошла проверку в соответствии с информацией, которая сообщается согласно Статье 9(2) данной Директивы;

(в) в случае, когда исследуемое лекарственное средство, которое является средством для сравнения из третьей страны и для которого имеется разрешение на реализацию на рынке, но для которого не может быть получена документация, подтверждающая, что каждая партия средства изготовлена в условиях, которые, как минимум, эквивалентны вышеупомянутым принципам качественной производственной практики, обеспечивается, чтобы для каждой партии средств были выполнены все релевантные методы анализа, тесты или проверки, необходимые для подтверждения качества, в соответствии с информацией, сообщаемой согласно Статье 9(2) данной Директивы.

Следует разработать детальное руководство по аспектам, которые должны приниматься во внимание при оценке средств с целью выпуска партий продукции в рамках Сообщества. Руководство должно соответствовать принципам качественной производственной практики и, в частности, Приложению 13 к указанным принципам. Такие руководящие принципы будут приняты в соответствии с процедурой, упомянутой в Статье 21(2) данной Директивы, и опубликованы в соответствии со Статьей 19а Директивы 75/319/ЕЕС. Поскольку соблюдаются положения, изложенные в (а), (б) и (в), никакие дополнительные проверки исследуемых лекарственных средств не проводятся, если они импортируются в другое государство-член ЕС вместе с сертификатом на выпуск партии, на котором стоит подпись компетентного лица.

4. Во всех случаях компетентное лицо должно подтвердить в регистре или эквивалентном документе, что каждая партия продукции соответствует положениям настоящей Статьи. Указанный регистр или эквивалентный документ ведется с обновлением данных по мере выполнения операций; он остается в распоряжении представителей компетентной организации на период, указанный в правилах задействованных государств-членов ЕС. В любом случае указанный период должен составлять не менее пяти лет.

5. Любое лицо, вовлеченное в деятельность в качестве компетентного лица (упомянутого в Статье 21 Директивы 75/319/ЕЕС в связи с исследуемыми лекарственными средствами на время применения данной Директивы в государстве-члене ЕС, в котором это лицо находится, но без соблюдения условий, изложенных в Статьях 23 и 24 той же Директивы), уполномочено продолжать такую деятельность в соответствующем государстве-члене ЕС.

Детальные данные, которые должны быть представлены, по крайней мере, на официальном(ых) языке(ах) государства-члена ЕС на внешней упаковке исследуемых лекарственных средств или (когда нет внешней упаковки) на непосредственной упаковке препарата, публикуются Комиссией в руководящих принципах качественной производственной практики для исследуемых лекарственных средств, которые приняты в соответствии со Статьей 19а Директивы 75/319/ЕЕС. Кроме того, указанные принципы излагают скорректированные положения, имеющие отношение к маркировке исследуемых лекарственных средств, которые предназначены для клинических испытаний со следующими характеристиками:

- план испытания не предусматривает процессов изготовления или упаковки;
- испытание проводится в государствах-членах ЕС, задействованных в исследовании, с лекарственными препаратами, для которых имеется разрешение на реализацию на рынке в рамках значения Директивы 65/65/ЕЕС и которые изготовлены или импортированы в соответствии с положениями Директивы 75/319/ЕЕС;
- у участвующих в испытании пациентов имеются такие же характеристики, какие указаны в вышеупомянутом разрешении.

Статья 15 **Проверка соответствия исследуемых лекарственных средств качественной клинической и производственной практике**

1. Для проверки соответствия правилам качественной клинической и производственной практики государства-члены ЕС назначают инспекторов для проведения инспекционной проверки в учреждениях, которые участвуют в любом клиническом исследовании, в частности, на месте(ах) исследования, производства исследуемого лекарственного препарата и лабораториях, используемых для проведения анализов в рамках клинического исследования, и(или) подразделения спонсора. Инспекционная проверка проводится компетентной организацией задействованного государства-члена ЕС, которая сообщает информацию Управлению; инспекционные проверки проводятся от имени Сообщества, и их результаты признаются всеми остальными государствами-членами ЕС. Указанные инспекционные проверки координируются Управлением в рамках его полномочий (как это предусмотрено в Правиле (ЕЕС) № 2309/93). Государство-член ЕС может запросить содействие у другого государства-члена ЕС по данной проблеме.
2. После выполнения инспекционной проверки подготавливается отчет об инспекционной проверке. Он должен быть представлен спонсору при соблюдении гарантий в отношении конфиденциальных аспектов. Отчет может быть предоставлен другим государствам-членам ЕС, Этическому комитету и Управлению (по их обоснованному запросу).
3. По запросу Управления (в рамках его полномочий в соответствии с тем, как они предусмотрены в Правиле (ЕЕС) № 2309/93) или одного из задействованных государств-членов ЕС и после консультации с задействованными государствами-членами ЕС, Комиссия может запросить проведение новой инспекционной проверки, если в ходе выполненной проверки на предмет соблюдения данной Директивы выявлены различия между государствами-членами ЕС.
4. Если имеются какие-либо договоренности, которые были достигнуты между Сообществом и третьими странами, Комиссия после получения обоснованного запроса от государства-члена ЕС или по своей собственной инициативе может предложить, или государство-член ЕС может предложить, чтобы инспекционная проверка была проведена на исследовательской базе и(или) в подразделениях спонсора, и(или) на производстве, созданном в третьей стране. Инспекционная проверка выполняется инспекторами Сообщества, имеющими надлежащую квалификацию.
5. Подробные руководящие принципы в отношении документации, относящейся к клиническому испытанию (включая информацию о главном файле исследования, архивировании, сфере компетенции инспекторов и процедурах инспекции в целях проверки соответствия рассматриваемого клинического исследования требованиям данной Директивы) одобряются и корректируются в соответствии с процедурой, изложенной в Статье 21(2).

Статья 16 **Уведомление о нежелательных явлениях**

1. Исследователь незамедлительно сообщает спонсору обо всех серьезных нежелательных явлениях, за исключением тех явлений, которые в протоколе или брошюре исследователя идентифицированы, как не требующие немедленного сообщения. После срочно представляемого отчета должны следовать детальные письменные отчеты. В срочных и последующих отчетах испытуемые идентифицируются по уникальным кодовым номерам, которые им были присвоены.

2. Об отрицательных явлениях и(или) отклонениях лабораторных показателей, которые определены в протоколе, как имеющие первостепенное значение для оценки безопасности, сообщается спонсору в соответствии с требованиями к отчетности и в течение периода времени, указанного в протоколе.
3. При сообщении о смерти испытуемого исследователь предоставляет спонсору и Этическому комитету любую запрошенную ими дополнительную информацию.
4. Спонсор ведет детальные записи обо всех нежелательных явлениях, о которых ему сообщает(ют) исследователь(и). Эти записи представляются государствам-членам ЕС, на территории которых проводится клиническое исследование (если они это запрашивают).

Статья 17

Уведомление о серьезных нежелательных явлениях

1. (а) Спонсор обеспечивает, чтобы вся значимая информация о предполагаемых серьезных непрогнозируемых нежелательных реакциях, которые являются фатальными или представляют угрозу для жизни, регистрировалась и сообщалась как можно скорее компетентным организациям во всех задействованных государствах-членах ЕС, а также Этическому комитету (в любом случае не более, чем через семь дней после того, как спонсор узнал о таком случае). Также спонсор обеспечивает, чтобы сообщалась значимая последующая информация в течение еще 8 дней.
- (б) Обо всех предполагаемых серьезных непрогнозируемых нежелательных реакциях следует сообщать задействованным компетентным организациям, а также задействованному Этическому комитету как можно скорее, но не более, чем в течение 15 дней от даты, когда спонсор впервые узнал о них.
- (в) Каждое государство-член ЕС обеспечивает регистрацию всех предполагаемых непрогнозируемых серьезных нежелательных реакций, связанных с исследуемым лекарственным средством, о которых он был уведомлен.
- (г) Спонсор также информирует всех исследователей.
2. Раз в год на протяжении всего периода клинического исследования спонсор предоставляет государствам-членам ЕС, на территории которых проводится клиническое исследование, и Этическому комитету перечень всех предполагаемых серьезных нежелательных реакций, которые развились за этот период, а также отчет по безопасности испытуемых.
3. (а) Каждое государство-член ЕС следит, чтобы все предполагаемые непрогнозируемые серьезные побочные реакции на исследуемый лекарственный препарат, о которых оно уведомляется, были внесены в европейскую базу данных, к которой в соответствии со статьей 11(1) имеют доступ только компетентные организации государств-членов ЕС.
- (б) Управление обеспечивает, чтобы переданная спонсором информация, была сообщена компетентным организациям государств-членов ЕС.

Статья 18

Руководство по отчетности

Комиссия в консультации с Управлением, государствами-членами ЕС и заинтересованными сторонами разрабатывает и публикует детальное руководство по сбору, проверке и представлению отчетов по нежелательным явлениям/реакциям, а также процедуры раскрытия кода для непрогнозируемых серьезных нежелательных реакций.

Статья

Общие положения

19

Настоящая Директива не затрагивает гражданской и уголовной ответственности спонсора или исследователя. В этом контексте спонсор или законный представитель спонсора должен быть утвержден в Сообществе. Если государствами-членами ЕС не установлены точные условия для исключительных обстоятельств, исследуемые лекарственные препараты и (в зависимости от ситуации) устройства, используемые для их применения, предоставляются спонсором бесплатно. Государства-члены ЕС информируют Комиссию о таких условиях.

Статья 20

Корректировка с учетом научно-технического прогресса

Настоящая Директива корректируется с учетом достижений научно-технического прогресса в соответствии с процедурой, упомянутой в Статье 21(2).

Статья Процедура Комитета

21

1. Комиссия работает при содействии Постоянного комитета по лекарственным средствам для использования у людей, созданного в соответствии со Статьей 26 Директивы 75/318/ЕЕС (далее «Комитет»).
2. В случаях, когда делается ссылка на данный пункт, применяются Статьи 5 и 7 Решения 1999/468/ЕС, принимая во внимание положения его Статьи 8. Период, о котором идет речь в Статье 5(6) Решения 1999/468/ЕС, устанавливается равным трем месяцам.
3. Комитет утверждает свои правила процедуры.

Статья Применение

22

Государства-члены ЕС до 1 мая 2003 года одобряют и публикуют законодательство, правила и административные постановления, необходимые для соблюдения настоящей Директивы. Затем они информируют о них Комиссию. Они применяют указанные положения, которые вступают в силу с 1 мая 2004 года (самый поздний срок). После утверждения государствами-членами ЕС этих положений в них должна иметься ссылка на настоящую Директиву, или они должны сопровождаться такой ссылкой при их официальном опубликовании. Государства-члены ЕС указывают способы представления такой ссылки.

2. Государства-члены ЕС доводят до сведения Комиссии текст положений национального законодательства, которое они принимают в сфере, регулируемой настоящей Директивой.

Статья 23 Вступление в силу

Настоящая Директива вступает в силу со дня ее опубликования в Официальном журнале Европейских Сообществ.

Статья 24 Адресаты

Настоящая Директива адресована государствам-членам ЕС.

Подготовлено в Люксембурге 4 апреля 2001 года

За Европарламент
Президент
Н. Фонтэйн

За Совет
Президент
Б. Розенгрэн

(1) OJ C 306, 8.10.1997, p. 9 и

OJ C 161, 8.6.1999, p. 5.

(2) OJ C 95, 30.3.1998, p. 1.

(3) Opinion of the European Parliament of 17 November 1998 (Оценка Европарламента от 17 ноября 1998 года)(OJ C 379, 7. 12.

1998, p. 27). Council Common Position of 20 July 2000 (Общая позиция Совета от 20 июля 2000 года) (OJ C 300, 20.10.2000, p.

32) and Decision of the European Parliament of 12 December 2000. (и Решение Европарламента от 12 декабря 2000 года).

Council Decision of 26 February 2001.(Решение Совета от 26 февраля 2001 года).

(4) OJ 22, 9.2.1965, p. 1/65. Directive as last amended by Council Directive (Директива с учетом последних поправок, связанных с Директивой Совета)

93/39/EEC (OJ L 214, 24.8.1993, p. 22).

(5) OJ L 147, 9.6.1975, p. 1. Directive as last amended by Commission Directive (Директива с учетом последних поправок Комиссии)

1999/83/EC (OJ L 243, 15.9.1999, p. 9).

(6) OJ L 214, 24.8.1993, p. 1. Regulation as amended by Commission Regulation (Правило с учетом последних поправок, связанных с Правилком Комиссии)

(EC) No 649/98 (OJ L 88, 24.3.1998, p. 7)

(7) OJ L 281, 23.11.1995, p. 31.

(8) OJ L 184, 17.7.1999, p. 23.

(9) OJ L 117, 8.5.1990, p. 1. Directive as last amended by Directive 98/81/EC (Директива с учетом последних поправок, связанных с Директивной 98/81/EC)

(OJ L 330, 5.12.1998, p. 13).

(10) OJ L 117, 8.5.1990, p. 15. Directive as last amended by Commission Directive (Директива с учетом последних поправок, связанных с Директивой Комиссии)

97/35/EC (OJ L 169, 27.6.1997, p. 72).

(11) OJ L 147, 9.6.1975, p. 13. Directive as last amended by Council Directive (Директива с учетом последних поправок, связанных с Директивой Совета)

93/39/EC (OJ L 214, 24.8.1993, p. 22).

(12) OJ L 193, 17.7.1991, p. 30.