

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA,
CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTULUI, SOLICITANTUL, DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>	<u>Conținutul (concentrația)</u>
Franța		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANȚA	GLUSCAN 500	500 MBq/mL la momentul calibrării	Soluție injectabilă	Intravenoasă	Pentru produsul medicamentos de 1 mL: Fludeoxiglucoză (18F) – 500 MBq la momentul calibrării, Apă pentru injecții – 1,00 g, Citrat de sodiu – 0,62% (v/v), Clorură de sodiu – 0,41% (v/v), Acid clorhidric 0,39% (v/v), Etanol 0,31% (v/v) Hidroxid de sodiu 0,24% (v/v)
Germania		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANȚA	GLUSCAN 500	500 MBq/mL la momentul calibrării	Soluție injectabilă	Intravenoasă	Pentru produsul medicamentos de 1 mL: Fludeoxiglucoză (18F) – 500 MBq la momentul calibrării, Apă pentru injecții – 1,00 g, Citrat de sodiu – 0,62% (v/v), Clorură de sodiu – 0,41% (v/v), Acid clorhidric 0,39% (v/v), Etanol 0,31% (v/v) Hidroxid de sodiu 0,24% (v/v)
Polonia		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANȚA	GLUSCAN PL	500 MBq/mL la momentul calibrării	Soluție injectabilă	Intravenoasă	Pentru produsul medicamentos de 1 mL: Fludeoxiglucoză (18F) – 500 MBq la momentul calibrării, Apă pentru injecții – 1,00 g, Citrat de sodiu – 0,62% (v/v), Clorură de sodiu – 0,41% (v/v), Acid clorhidric 0,39% (v/v), Etanol 0,31% (v/v) Hidroxid de sodiu 0,24% (v/v)
Portugalia		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis	GLUSCAN 500	500 MBq/mL la momentul calibrării	Soluție injectabilă	Intravenoasă	Pentru produsul medicamentos de 1 mL: Fludeoxiglucoză (18F) – 500 MBq la momentul calibrării,

		Pouilly FRANȚA					Apă pentru injecții – 1,00 g, Citrăt de sodiu – 0,62% (v/v), Clorură de sodiu – 0,41% (v/v), Acid clorhidric 0,39% (v/v), Etanol 0,31% (v/v) Hidroxid de sodiu 0,24% (v/v)
Spania		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANȚA	GLUSCAN 500	500 MBq/mL la momentul calibrării	Soluție injectabilă	Intravenoasă	Pentru produsul medicamentos de 1 mL: Fludeoxiglucoză (18F) – 500 MBq la momentul calibrării, Apă pentru injecții – 1,00 g, Citrăt de sodiu – 0,62% (v/v), Clorură de sodiu – 0,41% (v/v), Acid clorhidric 0,39% (v/v), Etanol 0,31% (v/v) Hidroxid de sodiu 0,24% (v/v)

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU AVIZUL FAVORABIL PREZENTATE DE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A GLUSCAN 500 ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Gluscan este un produs medicamentos radiofarmaceutic, compus din fluorodeoxiglucoză (^{18}F), denumită abreviat FDG. Fluorodeoxiglucoză (^{18}F) este un analog al glucozei care se acumulează în toate celulele care utilizează glucoza ca sursă primară de energie. Fluorodeoxiglucoză (^{18}F) se acumulează în tumori cu metabolism ridicat al glucozei. Fluorodeoxiglucoză (^{18}F) pătrunde prin bariera hemato-encefalică, iar focarele epileptogene prezintă un metabolism redus al glucozei în stadiul în care nu apar convulsii. Fluorodeoxiglucoză (^{18}F) se acumulează, de asemenea, în miocard, în special în timpul și în urma unei ischemii miocardice reversibile atunci când apare o absorbție crescută a glucozei în celulele miocardice.

Gluscan este destinat utilizării în cazul indicațiilor oncologice, cardiologice și neurologice și în cazul bolilor infecțioase sau inflamatorii. Cele trei indicații de ordin oncologic, cardiologic și neurologic sunt prevăzute în RCP-ul principal al acestei substanțe active. Aceste indicații s-au bazat fiecare pe un proces biologic, respectiv absorbția de glucoză în organele sau țesuturile specifice, absorbția crescută în celulele maligne, absorbția persistentă în celulele miocardice expuse riscurilor și absorbția redusă în neuronii cortexului responsabili pentru promovarea epilepsiei atunci când pacientul nu suferă o criză.

Particularitatea prezentei cereri este că indicația propusă pentru bolile infecțioase sau inflamatorii nu face parte în prezent din RCP-ul principal pentru FDG. La fel ca în cazul altor indicații din RCP-ul principal, indicația pentru bolile infecțioase sau inflamatorii se bazează, de asemenea, pe un proces biologic: absorbția glucozei în țesuturi sau structuri cu un conținut anormal de leucocite activate. Medicamentul este destinat utilizării la pacienții cu boli infecțioase sau inflamatorii în situațiile propuse. O tehnică de imagistică specifică a țesuturilor sau structurilor cu un conținut anormal de leucocite activate poate furniza informații importante pentru tratarea pacienților cu boli infecțioase și inflamatorii.

Temeiul juridic al acestei cereri face referire la: articolul 10 litera (a) din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, referitor la cererile care se bazează pe utilizări medicale bine stabilite susținute de literatura științifică.

Cu toate acestea, au fost prezentate mai multe motive de îngrijorare de către SMC care nu au considerat acceptabilă cererea pentru Gluscan. CMD(h) a fost sesizat cu privire la acest aspect și s-a efectuat o evaluare de către SMR. Deoarece în ziua 60 nu s-a ajuns la niciun acord, procedura a fost înaintată CHMP. CHMP a evaluat dosarul și datele disponibile, inclusiv problemele ridicate de SMC care au prezentat obiecții.

Până în prezent, în seriile publicate (cu excepția rapoartelor de caz) a fost raportat un număr de 6 125 de pacienți din toată lumea care au beneficiat de FDG PET indicat pentru inflamații și/sau infecții (excluzând constatările accidentale de infecții/inflamații la pacienții examinați pentru alte indicații). Prima serie publicată cu privire la 7 pacienți cu sarcoidoză datează din 1994 și, pentru seriile UE din 1999 până în 2009, a fost raportat un număr total de 1 988 în seriile publicate. În plus, FDG a fost deja înregistrată în trei state membre ale Uniunii Europene (EI, UK și CZ) pentru această „nouă” indicație pentru boli infecțioase sau inflamatorii, iar rezultatele inițiale observate a fi favorabile în aceste țări au fost confirmate de experiența utilizării continue. CHMP a fost de acord că există o lungă experiență de utilizare continuă a FDG, ceea ce susține utilizarea sa bine stabilită.

Calitatea datelor utilizate pentru evaluarea eficacității a fost evaluată (omogenitatea seriei într-o anumită situație, în conformitate cu anumite criterii explicite de includere, imagini obținute în baza unui protocol acceptat disponibil pentru FDG și, de asemenea, pentru comparator în cadrul studiilor comparative și descrierea veridicității obținute la toți pacienții care au putut fi evaluați, cu excepția unui studiu de impact vizând exclusiv tratarea) și s-a demonstrat conformitatea acesteia cu cerințele Punctelor de analizat (PdA) privind la evaluarea produselor de diagnostic (CPMP/EWP/1119/98).

Calitatea studiilor care au fost reținute pentru analiză, după ce multe altele au fost respinse, a fost confirmată în meta-analiza publicată sau în articolele de jurnal, cu privire la mai multe tratamente.

De asemenea, pentru toate bolile infecțioase și inflamatorii necesare, s-a determinat performanța diagnosticării, aceasta fiind cel puțin egală cu cea a comparatorului, în cadrul analizei comune a studiilor cu privire la aceeași boală. A fost raportat un impact general ridicat asupra tratamentului pacienților pentru indicația generală și pentru fiecare boală specifică. Acest impact a fost abordat indirect pentru două tratamente.

CHMP a fost de acord că eficacitatea clinică (performanța de diagnostic și aprecierea diagnosticului) a PET/PET-CT cu FDG a fost demonstrată în mod adecvat.

Performanța tehnică – superioritatea FDG față de toți comparatorii radiofarmaceutici a fost documentată în articole și poate fi aplicată tuturor situațiilor propuse în cadrul acestor indicații.

S-a concluzionat că:

- rezoluția intrinsecă a unui scanner PET este de două ori mai bună decât cea a unei camere gama cu colimator cu energie scăzută utilizat pentru technetiu-99m și de peste două ori mai bună cu un colimator cu energie medie utilizat pentru galiu-67 sau indiu-111,
- timpul de așteptare al pacientului (1 oră între injecție și obținerea imaginii) este cel mai scurt dintre toate produsele radiofarmaceutice din acest domeniu,
- celelalte inconveniente/riscuri pentru pacient sunt mai mici decât cele ale galiu-67 (pregătirea cu dificultate a pacientului) sau ale leucocitelor (WBC) marcate, care necesită recoltarea unei cantități mari de sânge și prezintă riscul de producere a unor erori la reinjecție;
- dozimetria FDG PET este similară celei a produselor marcate cu technetiu-99m și mai favorabilă decât cea a radiofarmaceuticelor galiu-67 sau indiu-111.

Prin urmare, CHMP a recunoscut că performanțele tehnice și accesibilitatea procedurală a FDG sunt în general benefice în această indicație. Această afirmație trebuie diferențiată atent de performanța de diagnostic.

În ceea ce privește eficacitatea a fluorodeoxiglucosei (^{18}F) la pacienții cu imunodeficiență, solicitantul a furnizat date din literatură care demonstrează că FDG PET este eficace la pacienții cu SIDA pentru detectarea malignităților și a bolilor infecțioase.

În ceea ce privește efectul unei scăderi a numărului de leucocite la pacienții cu disfuncție a leucocitelor, s-a demonstrat că la pacienții cu mielom (Mahfouz (2005)), „FDG-PET poate avea efect de diagnostic în contextul neutropeniei severe, spre deosebire de cele mai multe dintre celelalte tehnici de imagistică nucleară”. Este evident că marcarea *in vitro* a leucocitelor circulatoare, care este necesară cu anumiți comparatori (^{111}In în oxine sau leucocite marcate cu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO), este îngreunată de un număr mic de leucocite. Însă, situația nu este aceeași pentru FDG, care vizează focarele *in vivo* de leucocite activate. Solicitantul susține că, potrivit tuturor informațiilor pe care le are la dispoziție (în momentul de față), nu a existat niciun raport cu privire la disfuncția leucocitelor care să ducă la faptul că acestea nu pot fi activate în vecinătatea celulelor țintă.

La pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente specifice cum ar fi antibioticele și antiinflamatoarele, este evident că, în ceea ce privește contextele susținute în boli cronice sau de lungă durată (febră de origine necunoscută (FON), infecție osoasă cronică, suspiciuni de infecție a protezelor de șold, boli inflamatorii ale intestinului (BII) ...), acestea nu au fost eficace având în vedere că pacientului i s-a recomandat o FDG PET. Deoarece FDG PET diagnostichează cu exactitate aceste stări, interferența acelor tratamente inevitabile ar fi cu siguranță considerată minoră. Acest fapt a fost confirmat în 2000 de Meller: „Tratamentul cu antibiotice și imunosupresoare nu pare să fi influențat rezultatele scanării FDG, având în vedere că 66% dintre pacienții tratați au prezentat o absorbție patologică prin care s-a clarificat cauza febrei”.

S-a demonstrat că absorbția FDG este puternic scăzută sau eliminată de corticosteroizi. Acest fapt a fost raportat în cazul sarcoidozei și al vasculitei (Rehák 2006). În această context, Walter (2005) a raportat o rată de detectare a vaselor lărgite patologic de 8/9=89% fără tratament, comparativ cu 10/21=48% cu corticosteroizi. Un paragraf care să sublinieze efectul corticosteroizilor asupra absorbției FDG în indicația privind infecțiile și inflamațiile, precum și analiza posibilității de întrerupere a acestui tratament a fost propusă de un SMC în secțiunea 4.5 a RCP-ului (Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune) și a fost ulterior avizată favorabil de către CHMP.

Trebuie reținut că efectele farmacodinamice ale acestor medicamente (de exemplu, corticosteroizi) asupra leucocitelor care absorb FDG este identic în toate contextele și nu este necesară o demonstrație a interferenței pentru fiecare context, deși consecințele asupra aprecierii diagnosticului pot fi diferite de la un context la altul.

Nu există niciun motiv pentru a se anticipa o eficacitate scăzută la copii în comparație cu adulții pentru o examinare de diagnostic utilă într-un spectru larg de cauze, care se întâlnesc și la adulți și la copii, fără să existe o specificitate metabolică la copii. Trebuie reținut, de asemenea, că FDG se înregistrează de multă vreme în cazul limfomului la copii, deși la momentul respectiv nu existau mai multe date publicate în ceea ce privește copiii, decât sunt în momentul de față cu privire la infecții/inflamații. Este, de asemenea, adevărat că în RCP se solicită aprecierea atentă a indicației pentru orice uz pediatric. Prin urmare, CHMP a fost de acord ca formularea actuală a RCP-ului cu privire la utilizarea în cazul copiilor să fie adoptată și pentru infecții/inflamații (prin eliminarea cuvântului „oncologic”).

Solicitantul face referire, de asemenea, la anumite studii specifice care au fost efectuate pentru BII (Lemberg 2005, Löffler 2006) pe un număr total de 88 de pacienți și pentru boala cronică granulomatoasă cu leziuni ale intestinului la 5 din 7 pacienți la Gungör (2001) și la anumiți copii care au fost, de asemenea, incluși într-o serie cu alte afecțiuni (de exemplu, 13 copii cu FON). Impactul asupra tratării pacienților a fost la fel de evident ca în cazul adulților (FON, BII) și chiar mai evident în cazul granulomatozei (Gungör 2001). Excluderea copiilor de la beneficiile FDG PET în cazul infecției și inflamației (în special FON sau BII) pare a aduce atingere și a fi împotriva directivelor Euratom (optimizarea iradierii), deoarece alte opțiuni scintigrafice (scintigrafia cu galiu-67, scintigrafia leucocitelor marcate cu indiu-111) sunt în realitate mai iradiante și/sau mai solicitante și ar determina tratarea copiilor de manieră mai puțin favorabilă decât adulții.

Deși s-a susținut că doza efectivă de iradiatii de la compușii marcați cu ^{99m}Tc este similară cu cea a FDG, cel mai ușor de utilizat comparator marcat cu ^{99m}Tc , imunoscintigrafia, este contraindicat la copii dintr-un motiv bine documentat, respectiv că dezvoltarea anticorpilor va împiedica o utilizare ulterioară. Inconveniente și riscurile leucocitelor marcate *in vitro* cu ^{99m}Tc HMPAO sunt evidente: recoltarea unei mari cantități de sânge de la un copil pentru marcarea *in vitro* și anafilaxia. De asemenea, leucocitele marcate *in vitro* cu ^{99m}Tc HMPAO nu sunt indicate pentru întregul spectru acoperit de FDG, deoarece celulele albe necirculatorii implicate în multe afecțiuni infecțioase și inflamatorii nu sunt marcate iar fondul în măduva osoasă este mare, împiedicând detectarea focarelor din scheletul axial.

Așa cum s-a menționat mai sus, ar fi împotriva principiului optimizării din directiva Euratom (transpusă în legislația tuturor statelor membre) să fie excluși copiii de la beneficiile FDG PET în cazul bolilor infecțioase/inflamatorii, deoarece celelalte opțiuni scintigrafice sunt mult mai iradiante pentru copii (scintigrafia cu galiu-67, scintigrafia cu indiu-111 WBC) sau pentru personal (marcarea *in vitro* cu technetiu-99m HMPAO), fără niciun beneficiu din punct de vedere al eficacității. Prin această înlocuire a galiului-67 cu FDG, expunerea la radiații este redusă cu un factor 3-5, ceea ce are o mare importanță la copiii cu afecțiuni benigne. Prin urmare, CHMP a fost de acord că populația pediatrică cu vârste sub 18 ani trebuie inclusă în RCP. Subtitlul „Populația cu vârste sub 18 ani” din secțiunea 4.2 Doze și mod de administrare a fost modificat, iar cuvântul „oncologic” a fost eliminat.

Tabelele referitoare la dozimetrie din secțiunea 11 includ deja dozele calculate pentru copii.

Utilizarea FDG PET-CT a fost raportată în toate cele 10 indicații propuse în „boli infecțioase sau inflamatorii”, cu excepția detectării infecției protezelor de șold, în momentul de față. În acest context, CT nu este foarte de folos din cauza artefactelor induse de întărirea fascicului în vecinătatea protezei metalice. Totuși, aceasta nu este o contraindicație deoarece imaginile corectate fără atenuare ale PET nu conțin artefacte.

Posologia (de fapt activitatea injectată) recomandată în RCP-ul principal, 100-400MBq cu adaptare la copii, este conformă cu activitatea utilizată în studiile clinice raportate pentru infecții/inflamații, indiferent de echipamentul utilizat PET, CDET sau PET-CT. Nu este necesară o adaptare conform contextului clinic, în timp ce adaptarea este necesară (în intervalul de mai sus) în funcție de greutatea corporală a pacientului și tipul de echipament PET(/CT) utilizat pentru imagistică.

Utilizarea PET-CT este o chestiune care ține de dotarea centrului PET și de orientările profesionale (inclusiv directiva Euratom susmenționată care definește justificarea și optimizarea iradiației) și este necesar să fie abordată în RCP, cu excepția cazului în care se dovedește că PET-CT sporește eficacitatea. Acest aspect a fost demonstrat pentru anumite situații oncologice și este raportat în RCP-ul principal însă cazul nu este același în momentul de față pentru infecții/inflamații.

Datele privind siguranța ale tehnologiei combinate PET/CT nu diferă de cele referitoare la PET; singura diferență este o creștere a dozei de radiație, datorită CT cu doză scăzută, ceea ce nu determină consecințe detectabile. Doza eficace totală de FDG PET/CT cu CT cu doză scăzută este mai mică decât cea a CT pentru diagnostic complet îmbunătățit prin intermediul unei substanțe de contrast pe aceeași zonă.

Deoarece protecția împotriva radiațiilor face parte din siguranță, se observă, de asemenea, că deși toate medicamentele radiofarmaceutice de diagnostic înregistrate sunt în general sigure, FDG este considerat printre cele mai sigure și mult mai puțin iradiant decât galiu-67 sau indiu-111.

PET/CT este în momentul de față nivelul de ultimă generație pentru detectarea cu FDG și reiese în mod evident din literatura de specialitate și avizele experților că aceasta nu poate deteriora performanțele tehnice și de diagnostic în comparație PET separat. Cele mai multe date au fost obținute numai cu PET și, prin urmare sunt încă valabile; astfel, se poate considera că acestea ar reprezenta performanța minimă care poate fi anticipată cu PET/CT. Prin urmare, CHMP nu consideră necesare informații suplimentare în sprijinul utilizării acestei tehnici în cele zece boli infecțioase și inflamatorii solicitate și posologia propusă pentru aceste indicații.

În prezent, nu există niciun impact asupra RCP-ului, deoarece nu s-a demonstrat că oricare dintre contextele aceste indicații prezintă beneficii semnificative în urma fuziunii PET/CT în comparație cu PET separat.

În marea majoritate a studiilor FDG publicate în domeniul oncologiei, cazurile de infecții/inflamații au fost raportate ca sursă de constatări false-pozitive: respectivele focare de FDG nu corespundeau unor țesuturi maligne. Acest aspect este deja raportat în RCP principal. Este clar că FDG poate detecta infecțiile/inflamațiile ca o constatare incidentală la pacienții trimiși pentru cancer. În cazul specific al mielomului (care este acum considerat a face parte din limfom) care indică FDG ca atare, FDG a fost utilizat în mod deliberat pentru localizarea infecțiilor înainte de începerea chimioterapiei, în legătură cu deficiența de imunitate și WBC.

Mahfouz (2005) a efectuat 2 631 examinări FDG-PET la 1 110 pacienți cu mielom multiplu pentru stabilirea stadiului cancerului și/sau pentru diagnosticarea infecției suspectate. Au fost analizate fișele medicale aparținând unui număr de 248 de pacienți cu mielom multiplu a căror FDG-PET a arătat o creștere a absorbției radiotrasorului la nivel extramedular și/sau al leziunilor osoase și ale articulațiilor (ceea ce ar fi atipic pentru mielomul multiplu), pentru a fi identificate cazurile asociate infecției. S-a înregistrat o valoare predictivă pozitivă perfectă (PPV) și un impact considerabil asupra tratării pacientului.

Deși PPV a fost favorabilă, iar impactul asupra tratării a fost disponibil, conform PdA, s-a convenit în timpul discuțiilor anterioare cu SMR, SMC și solicitantul că aceste informații importante vor rămâne în secțiunea 4.4 a RCP-ului, deoarece includerea lor ar fi valoroasă pentru prescrierea și interpretarea FDG-PET în această indicație. CHMP a fost, de asemenea, de acord cu această abordare.

Astfel, raportul beneficii-riscuri este clar favorabil pentru FDG față de oricare dintre celelalte medicamente radiofarmaceutice în indicația solicitată „boli infecțioase și inflamatorii”.

MOTIVE PENTRU AVIZUL FAVORABIL

În concluzie, CHMP consideră că profilul beneficii-riscuri este favorabil pentru Gluscan (FDG) în indicația „boli infecțioase sau inflamatorii” la care s-a făcut referire mai sus.

Întrucât

- dovezile cu privire la bolile infecțioase sau inflamatorii luate analizate în evaluarea acestui dosar de utilizare bine stabilit sunt reprezentate de o selecție atentă a studiilor în conformitate cu criteriile Punctelor de analizat (PdA) privind evaluarea produselor de diagnostic (CPMP/EWP/1119/98) și se limitează la cele mai bine documentate situații clinice
- a fost raportat un impact ridicat asupra tratării pacienților în cazul indicației generale și pentru fiecare boală infecțioasă sau inflamatorie
- performanța tehnică a fost, de asemenea, documentată în articole și se aplică tuturor bolilor infecțioase sau inflamatorii propuse
- au fost analizate în mod satisfăcător situațiile de tipul pacienților cu imunodeficiență, disfuncție a leucocitelor și pacienți cărora li se administrează concomitent medicație specifică prin care este afectată viabilitatea și/sau funcția leucocitelor (cum ar fi antibioticele, medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene etc)
- utilizarea Gluscan poate fi recomandată și în cazul copiilor, pentru indicațiile de boli infecțioase și inflamatorii
- PET-CT reprezintă, în momentul de față nivelul tehnologic cel mai avansat pentru detectarea cu FDG și nu arată nicio deteriorare a performanțelor tehnice sau de diagnostic în comparație cu PET separat.

CHMP a recomandat acordarea autorizației de introducere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul rămân în conformitate cu versiunile finale întocmite în timpul procedurii grupului de coordonare în conformitate cu anexa III pentru GLUSCAN 500 și denumirile asociate (a se vedea anexa I).

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt versiunile finale, obținute în cursul procedurii grupului de coordonare.