



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 178 (XXII) — Nr. 376

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Luni, 7 iunie 2010

SUMAR

<u>Nr.</u>	<u>Pagina</u>	<u>Nr.</u>	<u>Pagina</u>	
LEGI ȘI DECRETE				
100.	— Lege privind împădurirea terenurilor degradate	2–3		
542.	— Decret pentru promulgarea Legii privind împădurirea terenurilor degradate	3		
★				
102.	— Lege pentru ratificarea Statutului Agenției Internaționale pentru Energie Regenerabilă, deschis spre semnare la Bonn la 26 ianuarie 2009, semnat de România la Bonn la 26 ianuarie 2009	4		
	Statutul Agenției Internaționale pentru Energie Regenerabilă (IRENĂ)	4–8		
544.	— Decret privind promulgarea Legii pentru ratificarea Statutului Agenției Internaționale pentru Energie Regenerabilă, deschis spre semnare la Bonn la 26 ianuarie 2009, semnat de România la Bonn la 26 ianuarie 2009	9		
★				
534.	— Decret privind conferirea unor decorații de război	9		
		ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE		
		615.	— Ordin al ministrului sănătății privind modificarea Normelor și protocoalelor analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. 906/2006	10–15
		ACTE ALE AUTORITĂȚII ELECTORALE PERMANENTE		
		7.	— Lista partidelor politice, alianțelor politice, alianțelor electorale, organizațiilor cetățenilor români aparținând minorităților naționale și a candidaților independenți participanți la alegerile parțiale din 30 mai 2010 care au depus raportul detaliat al veniturilor și cheltuielilor electorale, conform art. 38 alin. (1 ¹) din Legea nr. 334/2006 privind finanțarea activității partidelor politice și a campaniilor electorale, cu modificările și completările ulterioare, pentru alegerile locale parțiale desfășurate conform Hotărârii Guvernului nr. 382/2010 privind stabilirea datei alegerilor locale parțiale pentru alegerea primarilor în unele circumscripții electorale	16

LEGI ȘI DECRETE**PARLAMENTUL ROMÂNIEI****CAMERA DEPUTAȚILOR****SENATUL****LEGE****privind împădurirea terenurilor degradate**

Parlamentul României adoptă prezenta lege.

Art. 1. — Sunt supuse prevederilor prezentei legi terenurile degradate, indiferent de forma de proprietate, care pot fi ameliorate prin lucrări de împădurire, în vederea protejării solului, a refacerii echilibrului hidrologic și a îmbunătățirii condițiilor de mediu.

Art. 2. — Obiectul prezentei legi îl constituie împădurirea terenurilor degradate, astfel cum sunt definite la pct. 48 din anexa la Legea nr. 46/2008 — Codul silvic, cu modificările și completările ulterioare.

Art. 3. — Se constituie în perimetre de ameliorare, astfel cum sunt acestea definite la pct. 24 din anexa la Legea nr. 46/2008, cu modificările și completările ulterioare, terenurile degradate prevăzute la art. 2, care pot fi ameliorate prin împădurire.

Art. 4. — (1) Inventarierea terenurilor degradate care fac obiectul acțiunii de ameliorare prin împădurire se va face de către comisia prevăzută la art. 5, cu respectarea prevederilor regulamentului privind stabilirea grupelor de terenuri care intră în perimetrele de ameliorare, funcționarea și atribuțiile comisiilor de specialiști, constituite pentru delimitarea perimetrelor de ameliorare, care se aprobă prin hotărâre a Guvernului în termen de 90 de zile de la intrarea în vigoare a prezentei legi.

(2) Inventarierea terenurilor degradate prevăzute la alin. (1) constituie o obligație permanentă.

(3) Până la intrarea în vigoare a regulamentului prevăzut la alin. (1) se aplică prevederile Hotărârii Guvernului nr. 786/1993 pentru aprobarea Regulamentului privind stabilirea grupelor de terenuri care intră în perimetrele de ameliorare, precum și competența, funcționarea și atribuțiile comisiilor de specialiști constituite pentru delimitarea perimetrelor de ameliorare.

Art. 5. — (1) Identificarea, delimitarea și constituirea perimetrelor de ameliorare la nivelul localităților se fac de o comisie stabilită prin ordin al prefectului, la propunerea directorului executiv al direcției pentru agricultură și dezvoltare rurală. Comisia se constituie în termen de 30 de zile de la intrarea în vigoare a prezentei legi și este formată din:

a) primarul comunei, al orașului sau al municipiului, după caz, în calitate de președinte al comisiei;

b) reprezentantul direcției pentru agricultură și dezvoltare rurală;

c) reprezentantul oficiului de cadastru și publicitate imobiliară;

d) reprezentantul oficiului județean de studii pedologice și agrochimice;

e) reprezentantul inspectoratului teritorial de regim silvic și de vânatoare;

f) reprezentantul agenției județene pentru protecția mediului;

g) reprezentantul direcției silvice sau al structurii silvice de rang superior și al ocolului silvic de stat sau privat, după caz, în calitate de secretar;

h) reprezentantul sectorului de îmbunătățiri funciare la nivel local;

i) specialiști din unitățile și subunitățile de cercetare și proiectare în domeniile de îmbunătățiri funciare pentru agricultură, silvicultură, împăduriri de terenuri degradate, cercetări agrochimice și pedologice;

j) specialiști din Ministerul Mediului și Pădurilor, în cazul zonelor cu un interes special pentru ameliorarea condițiilor de mediu sau pentru protejarea acestora prin acțiuni de împădurire.

(2) Fac excepție de la prevederile alin. (1) terenurile care sunt incluse pe Lista siturilor contaminate care sunt în fază de investigare preliminară sau detaliată, potrivit prevederilor Hotărârii Guvernului nr. 1.408/2007 privind modalitățile de investigare și evaluare a poluării solului și subsolului, sau care fac obiectul unor proiecte de refacere a mediului geologic și a ecosistemelor terestre, potrivit prevederilor Hotărârii Guvernului nr. 1.403/2007 privind refacerea zonelor în care solul, subsolul și ecosistemele terestre au fost afectate.

(3) În cazul identificării de terenuri degradate în cadrul unei arii naturale protejate, se vor respecta prevederile legale privind regimul ariilor naturale protejate, conservarea habitatelor naturale, a florei și faunei sălbatice.

Art. 6. — (1) Documentația întocmită de comisia prevăzută la art. 5 se avizează conform prevederilor art. 82 alin. (4) din Legea fondului funciar nr. 18/1991, republicată, cu modificările și completările ulterioare.

(2) Studiul de fezabilitate cuprinde în anexă documentația cadastrală întocmită în sistem stereografic de proiecție 1970, recepționată de oficiul de cadastru și publicitate imobiliară în a cărui rază teritorială sunt situate imobilele, cu atribuire de numere cadastrale. La cererea proprietarilor, pentru imobilele respective se deschid cărți funciare, conform reglementărilor în vigoare.

(3) La solicitarea autorității publice centrale care răspunde de silvicultură, prin unitățile silvice teritoriale ale acesteia, se notează în cartea funciară faptul că imobilul este supus procedurii de împădurire potrivit prevederilor prezentei legi.

(4) Radierea notării din cartea funciară se face la solicitarea autorității publice centrale care răspunde de silvicultură, prin structurile teritoriale, în urma finalizării procedurii sau a renunțării la efectuarea investițiilor.

Art. 7. — (1) Terenurile degradate, apte pentru împădurire, constituite în perimetre de ameliorare, sunt incluse în fondul forestier național în termen de maximum 30 de zile de la data transmiterii acestora în administrarea Regiei Naționale a Pădurilor — Romsilva, pentru terenurile proprietate publică a statului, și la constituirea perimetrelor de ameliorare, pentru celelalte terenuri.

(2) Terenurile prevăzute la alin. (1) se includ în amenajamente silvice existente.

(3) Încheierea contractelor de administrare sau de servicii silvice, după caz, a terenurilor prevăzute la alin. (1) se realizează la data trecerii acestora în administrarea Regiei Naționale a Pădurilor — Romsilva, pentru terenurile proprietate publică a statului, și în termen de maximum 30 de zile de la recepția lucrărilor de împădurire, pentru arboretele din perimetrele de ameliorare instalate pe alte terenuri decât cele ale statului.

Art. 8. — Documentațiile tehnico-economice și lucrările necesare pentru ameliorarea prin împădurire a terenurilor degradate prevăzute la art. 2, constituite în perimetre de ameliorare, se execută de unități specializate, atestate de autoritatea publică centrală care răspunde de silvicultură, în condițiile legii.

Art. 9. — (1) Terenurile degradate proprietate publică a statului, constituite în perimetre de ameliorare, se transmit prin hotărâre a Guvernului în administrarea Regiei Naționale a

Pădurilor — Romsilva, în vederea ameliorării prin împădurire, și se includ în fondul forestier național.

(2) Transmiterea prevăzută la alin. (1) se poate face dacă suprafața terenului este de minimum 0,25 ha, în cazul terenurilor izolate, și indiferent de suprafață, în cazul terenurilor limitrofe fondului forestier proprietate publică a statului.

Art. 10. — (1) În cazul donării terenurilor degradate proprietate privată către stat, în vederea executării lucrărilor de ameliorare prin împădurire, aceste terenuri sunt preluate în administrare de Regia Națională a Pădurilor — Romsilva și se includ în fondul forestier proprietate publică a statului.

(2) Onorariul notarial privind actele de donație pentru terenurile prevăzute la alin. (1) se suportă de Regia Națională a Pădurilor — Romsilva.

Art. 11. — Autoritatea publică centrală care răspunde de silvicultură mandatează Regia Națională a Pădurilor — Romsilva să cumpere, în numele statului, de la persoane fizice sau juridice, terenuri degradate, în vederea împăduririi, în condițiile legii, în limita fondurilor anuale alocate de la bugetul de stat.

Art. 12. — Împiedicarea sub orice formă de către persoanele fizice și juridice a executării lucrărilor de ameliorare prin împădurire a terenurilor degradate constituie contravenție și se sancționează cu amendă de la 300 lei la 1.200 lei.

Art. 13. — (1) Pășunatul pe terenurile degradate ameliorate prin împădurire este interzis.

(2) Nerespectarea prevederilor alin. (1) constituie contravenție și se sancționează cu amendă de la 1.000 lei la 5.000 lei.

Art. 14. — (1) Constatarea contravențiilor și aplicarea sancțiunilor prevăzute la art. 12 și 13 se fac de personalul silvic împuternicit, de ofițerii și agenții de poliție, precum și de ofițerii și subofițerii din cadrul Jandarmeriei Române.

(2) Contravențiilor prevăzute la art. 12 și 13 le sunt aplicabile dispozițiile Ordonanței Guvernului nr. 2/2001 privind regimul juridic al contravențiilor, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 180/2002, cu modificările și completările ulterioare.

Art. 15. — Documentația tehnico-economică necesară realizării lucrărilor de împădurire a terenurilor degradate se elaborează, în condițiile Legii nr. 500/2002 privind finanțele publice, cu modificările și completările ulterioare, și ale celorlalte acte normative aplicabile în materie de investiții publice.

Această lege a fost adoptată de Parlamentul României, cu respectarea prevederilor art. 75 și ale art. 76 alin. (2) din Constituția României, republicată.

PREȘEDINTELE CAMEREI DEPUTAȚILOR
ROBERTA ALMA ANASTASE

București, 3 iunie 2010.
Nr. 100.

PREȘEDINTELE SENATULUI
MIRCEA-DAN GEOANĂ

PREȘEDINTELE ROMÂNIEI

DECRET
pentru promulgarea Legii
privind împădurirea terenurilor degradate

În temeiul prevederilor art. 77 alin. (1) și ale art. 100 alin. (1) din Constituția României, republicată,

Președintele României d e c r e t e a z ă:

Articol unic. — Se promulgă Legea privind împădurirea terenurilor degradate și se dispune publicarea acestei legi în Monitorul Oficial al României, Partea I.

PREȘEDINTELE ROMÂNIEI
TRAIAN BĂSESCU

București, 2 iunie 2010.
Nr. 542.

PARLAMENTUL ROMÂNIEI

CAMERA DEPUTAȚILOR

SENATUL

L E G E

**pentru ratificarea Statutului Agenției Internaționale
pentru Energie Regenerabilă, deschis spre semnare la Bonn
la 26 ianuarie 2009, semnat de România la Bonn
la 26 ianuarie 2009**

Parlamentul României adoptă prezenta lege.

Articol unic. — Se ratifică Statutul Agenției Internaționale pentru Energie Regenerabilă, deschis spre semnare la Bonn la 26 ianuarie 2009, semnat de România la Bonn la 26 ianuarie 2009.

Această lege a fost adoptată de Parlamentul României, cu respectarea prevederilor art. 75 și ale art. 76 alin. (2) din Constituția României, republicată.

PREȘEDINTELE CAMEREI DEPUTAȚILOR
ROBERTA ALMA ANASTASE

PREȘEDINTELE SENATULUI
MIRCEA-DAN GEOANĂ

București, 3 iunie 2010.

Nr. 102.

S T A T U T U L

Agenției Internaționale pentru Energie Regenerabilă (IRENA)*

Părțile la prezentul statut,

dorind să promoveze adoptarea și utilizarea energiei regenerabile pe scară largă și într-o măsură mai mare, în vederea dezvoltării durabile,

inspirate de încrederea lor fermă în vastele oportunități oferite de energia regenerabilă pentru abordarea și atenuarea treptată a problemelor legate de securitatea energetică și de prețurile fluctuante ale energiei,

convinse de rolul major pe care energia regenerabilă îl poate juca în reducerea concentrației gazelor cu efect de seră din atmosferă, contribuind astfel la stabilizarea sistemului climatic și permițând o trecere durabilă, sigură și graduală la o economie cu nivel scăzut de carbon,

dorind să promoveze impactul pozitiv pe care tehnologiile din domeniul energiei regenerabile îl pot avea asupra stimulării creșterii economice durabile și creării de locuri de muncă,

motivate de potențialul uriaș al energiei regenerabile pentru asigurarea accesului descentralizat la energie în special pentru țările în curs de dezvoltare și a accesului la energie al regiunilor și insulelor izolate și îndepărtate,

preocupate de gravele implicații negative pe care utilizarea combustibililor fosili și folosirea ineficientă a biomasei tradiționale le pot avea asupra sănătății,

convinse de faptul că energia regenerabilă, combinată cu eficiența energetică sporită, poate acoperi din ce în ce mai mult creșterea prevăzută, accelerată, a nevoii de energie la nivel global în următoarele decenii,

afirmând dorința lor de a înființa o organizație internațională pentru energie regenerabilă, care să faciliteze cooperarea dintre membrii săi și, totodată, să stabilească o colaborare strânsă cu organizațiile existente care promovează utilizarea energiei regenerabile,

au convenit cele ce urmează:

ARTICOLUL I

Înființarea Agenției Internaționale pentru Energie Regenerabilă

A. Părțile la prezentul statut înființează Agenția Internațională pentru Energie Regenerabilă (denumită în continuare *Agencia*), în conformitate cu termenii și condițiile de mai jos.

B. Agenția se bazează pe principiul egalității tuturor membrilor săi și va respecta drepturile și competențele suverane ale membrilor săi în desfășurarea activităților sale.

ARTICOLUL II

Obiective

Agencia va promova adoptarea pe scară largă și într-o măsură mai mare și utilizarea durabilă a tuturor formelor de energie regenerabilă, luând în considerare:

a) prioritățile naționale și interne și beneficiile ce rezultă dintr-o abordare combinată a energiei regenerabile și a măsurilor ce vizează eficiența energetică; și

b) contribuția energiei regenerabile la conservarea mediului, prin limitarea presiunii asupra resurselor naturale și reducerea defrișării, în special a defrișării tropicale, a deșertificării și a pierderii biodiversității, la protecția climei, la creșterea economică și coeziunea socială, inclusiv reducerea sărăciei și dezvoltarea durabilă, la accesul la și siguranța în alimentarea cu energie, la dezvoltarea regională și responsabilitatea intergenerații.

ARTICOLUL III

Definiție

În prezentul statut, termenul *energie regenerabilă* se referă la toate formele de energie produsă din surse regenerabile într-o manieră durabilă, care includ, printre altele:

1. bioenergia;
2. energia geotermală;
3. hidroenergia;

*) Traducere.

4. energia oceanelor, incluzând, între altele, energia mareelor, a valurilor și energia termală a oceanelor;
5. energia solară; și
6. energia eoliană.

ARTICOLUL IV

Activități

A. Ca un centru de excelență pentru tehnologia în domeniul energiei regenerabile și acționând ca facilitator și catalizator, furnizând experiență pentru aplicații practice și politici, oferind sprijin pentru toate problemele legate de energia regenerabilă și ajutând țările să beneficieze de dezvoltare și transfer de cunoștințe și tehnologie eficiente, Agenția desfășoară următoarele activități:

1. În special, în beneficiul membrilor săi, Agenția:

a) va analiza, va monitoriza și, fără a crea obligații asupra politicilor membrilor săi, va sistematiza practicile actuale în materie de energie regenerabilă, inclusiv instrumentele de politici, stimulentele, mecanismele de investiții, bunele practici, tehnologiile disponibile, sistemele integrate și echipamentele, precum și factorii de reușită-eșec;

b) va iniția discuția și va asigura interacțiunea cu alte rețele și organizații guvernamentale și neguvernamentale din acest domeniu și din alte domenii relevante;

c) va oferi membrilor săi, la cerere, asistență și consultanță adecvată, luând în considerare nevoile acestora, și va stimula dezbaterile la nivel internațional pe tema politicilor din domeniul energiei regenerabile și a condițiilor-cadru;

d) va îmbunătăți transferul pertinent de tehnologie și cunoștințe și va promova dezvoltarea competenței și capacității locale în statele membre, incluzând interconexiunile necesare;

e) va oferi membrilor săi cunoștințe privind formarea instituțională, inclusiv pregătire și instruire;

f) va asigura membrilor săi, la cerere, consultanță privind finanțarea în domeniul energiei regenerabile și va sprijini aplicarea mecanismelor asociate;

g) va stimula și va încuraja cercetarea, inclusiv privind probleme socioeconomice, și va încuraja rețelele de cercetare, cercetarea comună, dezvoltarea și implementarea tehnologiilor; și

h) va furniza informații cu privire la dezvoltarea și implementarea standardelor tehnice naționale și internaționale referitoare la energia regenerabilă, pe baza unei percepții corecte provenind din participarea activă în forurile relevante.

2. În plus, Agenția va disemina informații și va crește nivelul de conștientizare a publicului asupra beneficiilor și potențialului oferit de energia regenerabilă.

B. În îndeplinirea activităților sale, Agenția:

1. va acționa în conformitate cu scopurile și principiile Organizației Națiunilor Unite pentru promovarea păcii și cooperării internaționale și în conformitate cu politicile Organizației Națiunilor Unite promovând dezvoltarea durabilă;

2. își va aloca resursele astfel încât să asigure utilizarea lor eficientă în vederea gestionării adecvate a tuturor obiectivelor sale și desfășurării activităților pentru obținerea beneficiului maxim posibil pentru membrii săi și în toate zonele lumii, ținând cont de nevoile speciale ale țărilor în curs de dezvoltare, ale insulelor și regiunilor izolate și îndepărtate;

3. va coopera îndeaproape și se va strădui să stabilească relații reciproc avantajoase cu instituțiile și organizațiile existente, pentru a evita suprapunerea inutilă a activității, și se va baza pe și va utiliza eficient și efectiv resursele și activitățile curente ale guvernelor, ale altor organizații și agenții care urmăresc promovarea energiei regenerabile.

C. Agenția:

1. va înainta membrilor săi un raport anual asupra activităților sale;

2. va informa ulterior membrii în legătură cu consultanța oferită; și

3. va informa membrii cu privire la consultările și cooperarea cu organizațiile internaționale din domeniu și la activitatea acestora.

ARTICOLUL V

Program de activitate și proiecte

A. Agenția își va desfășura activitățile pe baza unui program anual de activitate, pregătit de Secretariat, analizat de Consiliu și adoptat de Adunare.

B. Pe lângă programul anual de activitate, după consultarea membrilor săi și, în caz de dezacord, după aprobarea de Adunare, Agenția poate dezvolta proiecte inițiate și finanțate de membri, sub rezerva disponibilității resurselor nefinanciare ale Agenției.

ARTICOLUL VI

Calitatea de membru

A. Calitatea de membru poate fi dobândită de statele membre ale Organizației Națiunilor Unite și de organizațiile interguvernamentale regionale de integrare economică ce sunt dispuse și capabile să acționeze în conformitate cu obiectivele și activitățile prevăzute în prezentul statut. Pentru a fi eligibilă ca membru al Agenției, o organizație interguvernamentală regională de integrare economică trebuie să fie constituită din state suverane, dintre care cel puțin unul să fie membru al Agenției, și statele sale membre să fi transferat competențe către ea în cel puțin una dintre chestiunile aflate în sfera de activitate a Agenției.

B. Astfel de state și organizații interguvernamentale regionale de integrare economică vor deveni:

1. membri inițiali ai Agenției, prin semnarea prezentului statut și depunerea unui instrument de ratificare;

2. alți membri ai Agenției, prin depunerea unui instrument de aderare după ce solicitarea de dobândire a calității de membru a fost aprobată. Dobândirea calității de membru va fi considerată ca aprobată dacă, în termen de 3 luni de la transmiterea cererii către membri nu a fost exprimată nicio opoziție. În cazul vreunei opoziții, asupra cererii va decide Adunarea, în conformitate cu art. IX lit. H pct. 1.

C. În cazul oricărei organizații interguvernamentale regionale de integrare economică, organizația și statele sale membre vor decide asupra responsabilităților fiecăruia pentru îndeplinirea obligațiilor care decurg din prezentul statut. Organizația și statele sale membre nu vor putea să exercite drepturile conferite de prezentul statut, inclusiv dreptul de vot, în mod simultan. În instrumentele de ratificare sau aderare, organizațiile mai sus menționate își vor declara gradul de competență în chestiunile guvernate de prezentul statut. Aceste organizații vor informa, de asemenea, guvernul depozitar asupra oricăror modificări relevante ale gradului de competență. În cazul votului asupra unor chestiuni ce fac obiectul competenței lor, organizațiile interguvernamentale regionale de integrare economică vor vota cu un număr de voturi egal cu totalul numărului de voturi ale statelor membre, care sunt, de asemenea, membri ai Agenției.

ARTICOLUL VII

Observatori

A. Statutul de observator poate fi acordat de Adunare:

1. organizațiilor interguvernamentale și neguvernamentale care activează în domeniul energiei regenerabile;

2. semnatarilor care nu au ratificat statutul; și

3. celor ce au solicitat dobândirea calității de membru și a căror cerere a fost aprobată în conformitate cu art. VI lit. B pct. 2;

B. Observatorii pot participa fără drept de vot la sesiunile publice ale Adunării și ale organelor sale subsidiare.

ARTICOLUL VIII

Organe

A. Se înființează ca principale organe ale Agenției:

1. Adunarea;
2. Consiliul; și
3. Secretariatul.

B. Adunarea și Consiliul, cu aprobarea Adunării, pot înființa acele organe subsidiare pe care le consideră necesare pentru îndeplinirea funcțiilor lor, în conformitate cu prezentul statut.

ARTICOLUL IX

Adunarea

A. 1. Adunarea este organul suprem al Agenției.

2. Adunarea poate dezbate orice chestiune din domeniul de aplicare a prezentului statut sau legată de puterile și funcțiile oricărui organ prevăzut în prezentul statut.

3. În oricare dintre aceste chestiuni Adunarea poate:

- a) lua decizia sau face recomandări oricărui astfel de organ; și
- b) face recomandări membrilor Agenției, la cererea acestora.

4. În plus, Adunarea va avea autoritatea de a propune chestiuni spre analiză Consiliului și de a cere Consiliului și Secretariatului rapoarte asupra oricărei chestiuni legate de funcționarea Agenției.

B. Adunarea va fi compusă din toți membrii Agenției. Adunarea se va întâlni în sesiuni ordinare ce vor avea loc anual, dacă nu decide altfel.

C. Adunarea include un reprezentant al fiecărui membru. Reprezentanții pot fi însoțiți de supleanți și consilieri. Costurile participării unei delegații vor fi suportate de membrul în cauză.

D. Sesiunile Adunării vor avea loc la sediul Agenției, în afara cazului în care Adunarea decide altfel.

E. La începutul fiecărei sesiuni ordinare Adunarea va alege un președinte și alți reprezentanți, după necesități, luând în considerare reprezentarea geografică echitabilă. Aceștia vor deține funcția până la alegerea unui nou președinte și a altor reprezentanți la următoarea sesiune ordinară. Adunarea își va adopta regulile de procedură în conformitate cu prezentul statut.

F. Sub rezerva prevederilor art. VI lit. C, fiecare membru al Agenției va avea un vot în Adunare. Adunarea va lua decizii în chestiuni de procedură cu o majoritate simplă a membrilor prezenți și votați. Deciziile asupra chestiunilor de fond vor fi luate prin consensul membrilor prezenți. Dacă nu se poate ajunge la consens, se va considera că acesta a fost obținut dacă nu se opun mai mult de 2 membri, cu excepția cazului în care prezentul statut prevede altfel. În cazul în care se pune problema dacă o chestiune este de fond sau nu, acea chestiune va fi tratată ca una de fond, cu excepția cazului în care Adunarea decide altfel prin consensul membrilor prezenți, iar dacă acesta nu poate fi atins, va fi considerat ca obținut dacă nu se opun mai mult de 2 membri. Majoritatea membrilor Agenției va constitui cvorum pentru Adunare.

G. Prin consensul membrilor prezenți, Adunarea:

1. va alege membrii Consiliului;
2. va adopta în sesiunile ordinare bugetul și programul de activitate al Agenției, propus de Consiliu, și va avea autoritatea de a decide asupra modificărilor la bugetul și programul de activitate ale Agenției;
3. va lua decizii privind controlul politicilor financiare ale Agenției, regulile financiare și alte chestiuni de ordin financiar și va alege auditorul;
4. va aproba amendamentele la prezentul statut;
5. va decide asupra înființării organelor subsidiare și va aproba termenii de referință ai acestora; și

6. va decide asupra permisiunii de a vota, în conformitate cu art. XVII lit. A.

H. Adunarea, prin consensul membrilor prezenți, care, în cazul în care nu va fi atins, va fi considerat obținut dacă nu se opun mai mult de 2 membri:

1. va decide, dacă este necesar, asupra cererilor pentru dobândirea calității de membru;
2. va aproba regulile de procedură ale Adunării și ale Consiliului, care vor fi propuse de acesta din urmă;
3. va adopta raportul anual, precum și alte rapoarte;
4. va aproba încheierea de acorduri privind orice chestiuni, probleme sau aspecte care fac obiectul prezentului statut; și
5. va decide, în caz de neînțelegere între membrii săi, asupra proiectelor suplimentare, în conformitate cu art. V lit. B.

I. Adunarea va desemna sediul Agenției și directorul general al Secretariatului (denumit în continuare *director general*) prin consensul membrilor prezenți sau, dacă acesta nu poate fi atins, cu o majoritate de două treimi din numărul membrilor prezenți și votați.

J. Adunarea va analiza și va aproba, după cum consideră adecvat, în prima sa sesiune, orice decizii, proiecte de acorduri, prevederi și linii directoare elaborate de Comisia pregătitoare, în conformitate cu procedurile de vot aplicabile chestiunilor în cauză prevăzute în art. IX lit. F—I.

ARTICOLUL X

Consiliul

A. Consiliul va fi format din cel puțin 11, dar nu mai mult de 21 de reprezentanți ai membrilor Agenției, aleși de Adunare. Numărul exact al reprezentanților între 11 și 21 va corespunde echivalentului rotunjit al unei treimi din numărul membrilor Agenției, care va fi calculat pe baza numărului membrilor Agenției la începutul acelor alegeri pentru componența Consiliului. Membrii Consiliului vor fi aleși prin rotație, conform celor prevăzute în regulile de procedură ale Adunării, cu scopul de a asigura participarea efectivă a țărilor dezvoltate și în curs de dezvoltare și de a obține o distribuție geografică echitabilă și corectă și eficacitate în activitatea Consiliului. Membrii Consiliului vor fi aleși pentru un mandat de 2 ani.

B. Consiliul se va reuni de două ori pe an, iar întâlnirile sale vor avea loc la sediul Agenției, în afara cazului în care Consiliul decide altfel.

C. Consiliul va alege dintre membrii săi, la începutul fiecărei întâlniri, pentru perioada până la următoarea întâlnire, un președinte, precum și alți reprezentanți, după cum va fi necesar. Consiliul va avea dreptul să își elaboreze propriile reguli de procedură. Aceste reguli trebuie înaintate Adunării spre aprobare.

D. Fiecare membru al Consiliului va avea un vot. Consiliul va decide asupra chestiunilor de procedură cu majoritatea simplă a membrilor săi. Deciziile asupra chestiunilor de fond vor fi luate cu o majoritate de două treimi din numărul membrilor săi. În cazul în care se pune problema dacă o chestiune este de fond sau nu, acea chestiune va fi tratată ca una de fond, cu excepția cazului în care Consiliul, cu o majoritate de două treimi din numărul membrilor, decide altfel.

E. Consiliul va fi responsabil în fața Adunării. Consiliul va exercita atribuțiile și funcțiile conferite prin prezentul statut, precum și acele funcții delegate de Adunare. În exercitarea acestora, va acționa în conformitate cu deciziile și va lua în considerare recomandările Adunării și va asigura implementarea lor continuă și adecvată.

F. Consiliul:

1. va facilita consultările și cooperarea dintre membri;
2. va analiza și va înainta Adunării proiectul programului de activitate și al bugetului Agenției;

3. va aproba pregătirile legate de sesiunile Adunării, inclusiv pregătirea proiectului de ordine de zi;

4. va analiza și va înainta Adunării proiectul raportului anual referitor la activitățile Agenției, precum și alte rapoarte, așa cum au fost elaborate de către Secretariat, în conformitate cu art. XI lit. E pct. 3;

5. va pregăti orice alte rapoarte pe care Adunarea le-ar putea cere;

6. va încheia acorduri sau înțelegeri cu state, organizații internaționale și agenții internaționale în numele Agenției, cu aprobarea prealabilă a Adunării;

7. va materializa programul de activitate așa cum a fost adoptat de Adunare, în vederea implementării acestuia de către Secretariat, și în limitele bugetului adoptat;

8. va avea autoritatea de a supune Adunării chestiuni spre analiză; și

9. va înființa organe subsidiare în cazul în care va fi necesar, în conformitate cu art. VIII lit. B, și le va stabili termenii de referință și perioada de funcționare.

ARTICOLUL XI

Secretariatul

A. Secretariatul va sprijini Adunarea, Consiliul și organele lor subsidiare în îndeplinirea funcțiilor lor. Va îndeplini celelalte funcții încredințate de prezentul statut, precum și acele funcții delegate de Adunare sau Consiliu.

B. Secretariatul va fi compus dintr-un director general, care va fi conducătorul său și funcționarul cu cel mai înalt rang, și personalul necesar. Directorul general va fi numit de Adunare la recomandarea Consiliului pentru un mandat de 4 ani, cu posibilitatea de reînnoire pentru un al doilea mandat, dar nu mai mult.

C. Directorul general va fi responsabil în fața Adunării și a Consiliului, între altele, pentru numirea personalului, precum și pentru organizarea și funcționarea Secretariatului. Cea mai mare importanță la angajarea personalului și la determinarea condițiilor exercitării funcției va fi acordată necesității asigurării celor mai înalte standarde de eficiență, competență și integritate. Se va acorda atenție importanței recrutării de personal în primul rând din statele membre și pe o bază geografică cât de larg posibilă, luându-se în special în considerare reprezentarea adecvată a țărilor în curs de dezvoltare și cu accent pe proporționalitate în reprezentarea pe sexe. În pregătirea bugetului, propunerea de angajare a personalului va fi ghidată de principiul menținerii numărului acestuia la minimum necesar pentru realizarea în bune condiții a sarcinilor Secretariatului.

D. Directorul general sau un reprezentant desemnat de acesta va participa, fără drept de vot, la toate întâlnirile Adunării și Consiliului.

E. Secretariatul:

1. va pregăti și va înainta Consiliului proiectul programului de activitate și al bugetului Agenției;

2. va implementa programul de activitate al Agenției și deciziile sale;

3. va pregăti și va înainta Consiliului proiectul raportului anual asupra activităților Agenției, precum și alte rapoarte pe care Adunarea și Consiliul le-ar putea cere;

4. va oferi sprijin administrativ și tehnic Adunării, Consiliului și organelor lor subsidiare;

5. va facilita comunicarea dintre Agenție și membrii săi; și

6. va face cunoscută consultanța acordată deja membrilor Agenției în conformitate cu art. IV lit. C pct. 2 și va pregăti și va înainta Adunării și Consiliului, la fiecare sesiune, un raport privind consultanța acordată. Raportul către Consiliu va include și consultanța planificată pentru implementarea programului anual de activități.

F. În realizarea sarcinilor lor, directorul general și ceilalți membri ai personalului nu vor căuta și nu vor primi instrucțiuni

din partea niciunui guvern sau din partea niciunei alte surse externe Agenției. Se vor abține de la orice acțiune care s-ar putea reflecta asupra poziției lor ca funcționari internaționali responsabili doar în fața Adunării și a Consiliului. Fiecare membru va respecta caracterul exclusiv internațional al responsabilităților directorului general și ale celorlalți membri ai personalului și nu va încerca să îi influențeze în exercitarea responsabilităților fiecăruia dintre aceștia.

ARTICOLUL XII

Bugetul

A. Bugetul Agenției va fi finanțat prin:

1. contribuții obligatorii ale membrilor, având la bază algoritmul de calcul al Organizației Națiunilor Unite, așa cum au fost stabilite de Adunare;

2. contribuții voluntare; și

3. alte posibile surse,

în conformitate cu regulile financiare ce urmează a fi adoptate de Adunare prin consens, potrivit art. IX lit. G. Regulile financiare și bugetul vor asigura o bază financiară solidă Agenției și implementarea efectivă și eficientă a activităților acesteia, așa cum sunt definite în programul de activitate. Contribuțiile obligatorii vor finanța costurile activităților principale și pe cele administrative.

B. Proiectul de buget al Agenției va fi elaborat de către Secretariat și înaintat Consiliului spre examinare. Consiliul fie îl va înainta Adunării cu recomandarea de aprobare, fie îl va înapoia Secretariatului pentru revizuire și retransmitere.

C. Adunarea va numi un auditor extern, care va fi în funcție pentru o perioadă de 4 ani și va fi eligibil pentru realegere. Primul auditor va fi ales pentru o perioadă de 2 ani. Auditorul va verifica înregistrările contabile ale Agenției și va face acele observații și recomandări considerate necesare în legătură cu eficiența managementului și controalele financiare interne.

ARTICOLUL XIII

Personalitate juridică, privilegii și imunități

A. Agenția va avea personalitate juridică internațională. Pe teritoriul fiecărui membru și în conformitate cu legislația națională a acestuia, va beneficia de capacitatea juridică de drept intern necesară exercitării funcțiilor și îndeplinirii obiectivelor sale.

B. Membrii vor decide asupra unui acord separat privind privilegiile și imunitățile.

ARTICOLUL XIV

Relații cu alte organizații

Cu aprobarea Adunării, Consiliul va fi autorizat să încheie acorduri în numele Agenției, stabilind relații adecvate cu Organizația Națiunilor Unite și cu oricare alte organizații a căror activitate este legată de cea a Agenției. Dispozițiile prezentului statut nu afectează drepturile și obligațiile oricărui membru care derivă din orice alt tratat internațional existent.

ARTICOLUL XV

Amendamente și retragere, revizuire

A. Amendamentele la prezentul statut pot fi propuse de către oricare membru. Copii certificate ale textului oricărui amendament propus vor fi pregătite de directorul general și comunicate de acesta tuturor membrilor cu cel puțin 90 de zile înainte de analizarea lor de către Adunare.

B. Amendamentele vor intra în vigoare pentru toți membrii:

1. după aprobarea de Adunare, după analizarea observațiilor înaintate de Consiliu privind fiecare amendament propus; și

2. după ce toți membrii și-au exprimat consimțământul de a fi parte la amendament, în conformitate cu procedurile lor constituționale. Membrii își vor exprima consimțământul prin

depunerea unui instrument corespunzător la depozitarul menționat în art. XX lit. A.

C. În orice moment după 5 ani de la data intrării în vigoare a prezentului statut conform art. XIX lit. D, un membru se poate retrage din Agenție prin notificare scrisă în acest sens, transmisă depozitarului menționat în art. XX lit. A, care va informa cu promptitudine Consiliul și toți membrii.

D. Această retragere va produce efecte la finalul anului în care a fost exprimată. Retragerea unui membru din Agenție nu va afecta obligațiile contractuale asumate de acesta în conformitate cu art. V lit. B sau obligațiile financiare pentru anul în care se retrage.

ARTICOLUL XVI

Soluționarea diferendelor

A. Membrii vor soluționa orice diferend asupra interpretării sau implementării prezentului statut prin metode pașnice, în conformitate cu art. 2 paragraful 3 din Carta Națiunilor Unite, și, în acest scop, vor căuta o soluție prin mijloacele indicate în art. 33 paragraful 1 din Carta Națiunilor Unite.

B. Consiliul poate contribui la soluționarea unui diferend prin orice mijloace pe care le consideră adecvate, inclusiv oferind bunele sale oficii, solicitând membrilor angajați în diferend să înceapă procesul de soluționare a acestuia prin metoda preferată și recomandând un termen-limită pentru aplicarea procedurii alese.

ARTICOLUL XVII

Suspendarea temporară a drepturilor

A. Niciun membru al Agenției cu restanțe la plata contribuțiilor financiare către Agenție nu va avea drept de vot, dacă datoriile sale însumează sau depășesc suma contribuțiilor sale din ultimii 2 ani. Totuși, Adunarea poate permite acestui membru să voteze, dacă este convinsă că neplata se datorează unor circumstanțe în afara controlului membrului în cauză.

B. Unui membru care a încălcat în mod repetat prevederile prezentului statut sau ale oricărui alt acord decurgând din acesta i se poate suspenda exercitarea privilegiilor și a drepturilor asociate calității de membru de către Adunare, cu o majoritate de două treimi din numărul membrilor prezenți și votanți, la recomandarea Consiliului.

ARTICOLUL XVIII

Sediul Agenției

Sediul Agenției va fi decis de Adunare în cadrul primei sale sesiuni.

ARTICOLUL XIX

Semnare, ratificare, intrare în vigoare și aderare

A. Prezentul statut va fi deschis spre semnare la conferința de înființare de către toate statele membre ale Organizației

Drept care subsemnații, fiind deplin autorizați, au semnat prezentul statut.

Adoptat la Bonn la 26 ianuarie 2009, într-un singur exemplar original, în limba engleză.

Declarația Conferinței privind versiunile autentice ale statutului

„Reuniți la Bonn la 26 ianuarie 2009, reprezentanții statelor invitate la Conferința de înființare a Agenției Internaționale pentru Energie Regenerabilă au adoptat următoarea declarație, care va fi parte integrantă a statutului:

Statutul Agenției Internaționale pentru Energie Regenerabilă, semnat la 26 ianuarie 2009 la Bonn, inclusiv prezenta declarație, va fi de asemenea autentificat în limbile oficiale ale Organizației Națiunilor Unite, altele decât limba engleză, precum și în limba depozitarului, la cererea semnatărilor¹⁾,²⁾.”

¹⁾ Conferința ia notă de faptul că Franța a transmis deja guvernului depozitar o versiune în limba franceză a statutului, dorind autentificarea statutului în limba franceză.

²⁾ Prezenta declarație nu va fi în contradicție cu înțelegerea privind limba de lucru de la Conferința pregătitoare finală de la Madrid.

Națiunilor Unite și de organizațiile interguvernamentale regionale de integrare economică, așa cum au fost definite în art. VI lit. A. Acesta va rămâne deschis spre semnare până la data intrării sale în vigoare.

B. Pentru statele și organizațiile interguvernamentale regionale de integrare economică, așa cum au fost definite la art. VI lit. A, care nu au semnat prezentul statut, acesta va fi deschis spre aderare după ce dobândirea calității de membru de către acestea a fost aprobată de Adunare în conformitate cu prevederile art. VI lit. B pct. 2.

C. Consimțământul de a deveni parte la prezentul statut se exprimă prin depunerea unui instrument de ratificare sau de aderare la depozitar. Ratificarea sau aderarea la prezentul statut se efectuează de către state în conformitate cu procedurile constituționale ale fiecăruia dintre ele.

D. Prezentul statut va intra în vigoare în a 30-a zi după data depunerii celui de-al 25-lea instrument de ratificare.

E. Pentru statele sau organizațiile interguvernamentale regionale de integrare economică care au depus un instrument de ratificare sau de aderare după intrarea în vigoare a prezentului statut, acesta va intra în vigoare în a 30-a zi după data depunerii instrumentului în cauză.

F. Nu pot fi formulate rezerve la niciuna dintre prevederile prezentului statut.

ARTICOLUL XX

Depozitar, înregistrare, text autentic

A. Guvernul Republicii Federale Germania este desemnat ca depozitar al prezentului statut, precum și al oricărui instrument de ratificare sau de aderare.

B. Prezentul statut va fi înregistrat de către guvernul depozitar, în conformitate cu art. 102 din Carta Națiunilor Unite.

C. Prezentul statut, redactat în limba engleză, se va depune în arhivele guvernului depozitar.

D. Copii certificate ale prezentului statut vor fi transmise de către guvernul depozitar guvernelor statelor și organelor executive ale organizațiilor interguvernamentale regionale de integrare economică care au semnat prezentul statut sau pentru care a fost aprobată dobândirea calității de membru în conformitate cu art. VI lit. B pct. 2.

E. Guvernul depozitar va informa cu promptitudine toate statele semnatare ale prezentului statut asupra datei de depunere a fiecărui instrument de ratificare și asupra datei intrării în vigoare a statutului.

F. Guvernul depozitar va informa cu promptitudine semnatarii și membrii cu privire la data la care statele și organizațiile interguvernamentale regionale de integrare economică devin ulterior membri.

G. Guvernul depozitar va transmite cu promptitudine noile cereri de dobândire a calității de membru tuturor statelor membre, pentru a fi examinate conform prevederilor art. VI lit. B pct. 2.

PREȘEDINTELE ROMÂNIEI

D E C R E T

**privind promulgarea Legii pentru ratificarea
Statutului Agenției Internaționale
pentru Energie Regenerabilă, deschis spre semnare
la Bonn la 26 ianuarie 2009, semnat de România
la Bonn la 26 ianuarie 2009**

În temeiul prevederilor art. 77 alin. (1) și ale art. 100 alin. (1) din Constituția României, republicată,

Președintele României d e c r e t e a z ă:

Articol unic. — Se promulgă Legea pentru ratificarea Statutului Agenției Internaționale pentru Energie Regenerabilă, deschis spre semnare la Bonn la 26 ianuarie 2009, semnat de România la Bonn la 26 ianuarie 2009, și se dispune publicarea acestei legi în Monitorul Oficial al României, Partea I.

PREȘEDINTELE ROMÂNIEI
TRAIAN BĂSESCU

București, 2 iunie 2010.
Nr. 544.



PREȘEDINTELE ROMÂNIEI

D E C R E T

privind conferirea unor decorații de război

În temeiul prevederilor art. 94 lit. a) și ale art. 100 din Constituția României, republicată, ale art. 4 alin. (1), ale art. 9 lit. A și B și ale art. 11 din Legea nr. 29/2000 privind sistemul național de decorații al României, cu modificările și completările ulterioare, precum și ale Legii nr. 517/2003 privind conferirea decorațiilor de război, având în vedere propunerea ministrului apărării naționale, în semn de recunoștință și apreciere pentru înaltul profesionalism dovedit pe timpul executării misiunilor de protecție și pază a înalților demnitari ai O.N.U. din Sudan și Afganistan,

Președintele României d e c r e t e a z ă:

Art. 1. — Se conferă Ordinul *Virtutea Militară* în grad de *Comandor*, cu însemn de război, pentru militari, ofițerului prevăzut în anexa nr. 1.

Art. 2. — Se conferă Ordinul *Virtutea Militară* în grad de *Ofițer*, cu însemn de război, pentru militari, ofițerului prevăzut în anexa nr. 2.

Art. 3. — Se conferă Ordinul *Virtutea Militară* în grad de *Cavaler*, cu însemn de război, pentru militari, ofițerilor prevăzuți în anexa nr. 3.

Art. 4. — Se conferă Medalia *Bărbăție și Credință* clasa I, cu însemn de război, pentru militari, subofițerilor prevăzuți în anexa nr. 4.

Art. 5. — Se conferă Medalia *Bărbăție și Credință* clasa a II-a, cu însemn de război, pentru militari, subofițerilor prevăzuți în anexa nr. 5.

Art. 6. — Se conferă Medalia *Bărbăție și Credință* clasa a III-a, cu însemn de război, pentru militari, subofițerului prevăzut în anexa nr. 6.

Art. 7. — Anexele nr. 1—6*) fac parte integrantă din prezentul decret.

PREȘEDINTELE ROMÂNIEI
TRAIAN BĂSESCU

**În temeiul art. 100 alin. (2) din
Constituția României, republicată,
contrasemnăm acest decret.**

PRIM-MINISTRU
EMIL BOC

București, 1 iunie 2010.
Nr. 534.

*) Anexele conțin informații clasificate și urmează regimul Legii nr. 182/2002 privind protecția informațiilor clasificate, cu modificările și completările ulterioare.

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂȚĂII

ORDIN

privind modificarea Normelor și protocoalelor analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. 906/2006

Văzând Referatul de aprobare al Direcției politica medicamentului nr. Cs. A. 5.522/2010, având în vedere prevederile:

— titlului XVII „Medicamentul” din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare;

— Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu completările ulterioare,

ministrul sănătății emite următorul ordin:

Art. I. — Partea a IV-a „Medicamente pentru terapii avansate” din Normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. 906/2006, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 706 din 17 august 2006, se modifică potrivit anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. II. — Agenția Națională a Medicamentului va duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

Art. III. — Prezentul ordin intră în vigoare în 10 zile de la data publicării în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Art. IV. — Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

*

Prezentul ordin transpune prevederile Directivei 2009/120/CE a Comisiei din 14 septembrie 2009 de modificare a Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman în ceea ce privește medicamentele pentru terapii avansate, publicată în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene nr. L 242 din 15 septembrie 2009.

Ministrul sănătății,
Cseke Attila

București, 1 iunie 2010.
Nr. 615.

ANEXĂ

PARTEA a IV-a

Medicamente pentru terapii avansate

1. INTRODUCERE

Cererile de autorizare de punere pe piață a medicamentelor pentru terapii avansate, definite la art. 2 alin. (1) lit. (a) din Regulamentul (CE) nr. 1.394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004, trebuie să respecte cerințele privind formatul (modulele 1, 2, 3, 4 și 5) descrise în partea I a prezentelor norme și protocoale.

Se aplică cerințele tehnice pentru modulele 3, 4 și 5 privind medicamentele biologice descrise în partea I. Cerințele specifice privind medicamentele pentru terapii avansate descrise în secțiunile 3, 4 și 5 explică modul în care cerințele prevăzute în partea I se aplică medicamentelor pentru terapii avansate. În plus, acolo unde este cazul și ținându-se seama de specificul medicamentelor pentru terapii avansate, au fost stabilite cerințe suplimentare.

Datorită naturii specifice a medicamentelor pentru terapii avansate, se poate aplica o abordare în funcție de riscuri pentru a determina cantitatea de date clinice, nonclinice și de calitate care trebuie incluse în cererea de autorizare de punere pe piață, în conformitate cu ghidurile științifice privind calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor menționate la pct. 6 din „Introducere și principii generale”.

Analiza riscurilor poate acoperi întregul proces de dezvoltare a produsului. Factorii de risc care pot fi luați în considerare includ: originea celulelor (autologe, alogene, xenogene), capacitatea de proliferare și/sau diferențiere și de inițiere a unui răspuns imun, nivelul de manipulare celulară, combinarea celulelor cu molecule bioactive sau materiale structurale, natura medicamentelor pentru terapie genică, gradul competenței de replicare a virusurilor sau microorganismelor utilizate *in vivo*, nivelul de integrare a secvențelor de acizi nucleici sau a genelor în genom, funcționalitatea pe termen lung, riscul de oncogenitate și modul de administrare sau utilizare. De

asemenea, analiza riscurilor poate lua în considerare datele clinice și nonclinice disponibile sau experiența relevantă cu alte medicamente pentru terapii avansate înrudite. Orice abatere de la cerințele prezentelor norme și protocoale va fi justificată științific în modulul 2 din dosarul de cerere. Analiza riscurilor descrisă mai sus va fi, de asemenea, inclusă și descrisă, după caz, în modulul 2. În această situație, se vor discuta metodologia urmată, natura riscurilor identificate și implicațiile abordării în funcție de riscuri pentru programul de dezvoltare și evaluare și se vor descrie orice abateri de la cerințele prezentelor norme și protocoale care decurg din analiza riscurilor.

2. DEFINIȚII

În sensul prezentelor norme și protocoale, pe lângă definițiile stabilite în Regulamentul (CE) nr. 1.394/2007, se aplică și definițiile prevăzute în secțiunile 2.1 și 2.2.

2.1. Medicament pentru terapie genică

Medicament pentru terapie genică înseamnă un medicament biologic cu următoarele caracteristici:

a) conține o substanță activă care include sau se compune dintr-un acid nucleic recombinant utilizat la om sau administrat acestuia, cu scopul de a ajusta, repara, înlocui, adăuga sau elimina o exprimare genetică;

b) efectul său terapeutic, profilactic sau de diagnostic este direct asociat cu secvența de acid nucleic recombinant pe care o conține sau cu produsul exprimării genetice a acestei secvențe. Medicamentele pentru terapie genică nu includ vaccinurile împotriva bolilor infecțioase.

2.2. Medicament pentru terapie celulară somatică

Medicament pentru terapie celulară somatică înseamnă un medicament biologic cu următoarele caracteristici:

a) conține sau se compune din celule ori țesuturi care au fost supuse unei manipulări substanțiale, astfel încât au fost modificate caracteristicile biologice, funcțiile fiziologice sau proprietățile structurale relevante pentru utilizarea clinică specifică, ori din celule sau țesuturi care nu sunt destinate utilizării pentru aceeași funcție esențială/aceleași funcții esențiale la primitor și la donator;

b) este prezentat ca având proprietăți sau este utilizat la om ori administrat acestuia pentru tratarea, prevenirea sau diagnosticarea unei boli prin acțiunea farmacologică, imunologică ori metabolică a celulelor și țesuturilor sale.

În sensul lit. a), nu sunt considerate manipulări substanțiale în special manipulările enumerate în anexa I la Regulamentul (CE) nr. 1.394/2007.

3. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 3

3.1. Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate

Se va furniza o descriere a sistemului de trasabilitate pe care deținătorul autorizației de punere pe piață intenționează să îl instituie și să îl mențină pentru a asigura trasabilitatea medicamentului individual, a materiilor de start și a materiilor prime utilizate, incluzând toate substanțele care intră în contact cu celulele sau țesuturile pe care le poate conține, pe parcursul proceselor de aprovizionare de la surse, fabricare, ambalare, depozitare, transport și livrare către spitalul, instituția sau cabinetul particular în care se utilizează produsul.

Sistemul de trasabilitate va fi complementar și compatibil cu cerințele prevăzute în Directiva 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31 martie 2004 privind stabilirea

unor standarde de calitate și securitate pentru donarea, obținerea, testarea, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuția de celule și țesuturi umane, în ceea ce privește celulele și țesuturile umane, altele decât celulele sanguine, precum și cu Directiva 2002/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 27 ianuarie 2003 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru recoltarea, controlul, prelucrarea, stocarea și distribuția sângelui uman și a componentelor sangvine și de modificare a Directivei 2001/83/CE, în ceea ce privește celulele sanguine umane.

3.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

3.2.1. *Introducere: produs finit, substanță activă și materii prime*

3.2.1.1. Medicament pentru terapie genică care conține una sau mai multe secvențe de acid nucleic recombinant ori unul sau mai multe microorganisme ori virusuri modificate genetic

Produsul finit este format din una sau mai multe secvențe de acid nucleic ori din unul sau mai multe microorganisme ori virusuri modificate genetic, fiind formulat în recipientul său final destinat pentru utilizarea medicală specifică. Produsul finit poate fi combinat cu un dispozitiv medical sau cu un dispozitiv medical implantabil activ.

Substanța activă se compune din una sau mai multe secvențe de acid nucleic ori din unul sau mai multe microorganisme ori virusuri modificate genetic.

3.2.1.2. Medicament pentru terapie genică care conține celule modificate genetic

Produsul finit este format din celule modificate genetic formulate în recipientul final destinat pentru utilizarea medicală specifică. Produsul finit poate fi combinat cu un dispozitiv medical sau cu un dispozitiv medical implantabil activ.

Substanța activă se compune din celule modificate genetic cu ajutorul unuia dintre produsele descrise în secțiunea 3.2.1.1.

3.2.1.3. În cazul medicamentelor formate din virusuri sau vectori virali, materiile prime sunt componentele din care se obține vectorul viral, respectiv sursa principală a vectorului viral ori plasmidele utilizate la transfecția celulelor de împachetare și a băncii de celule master a liniei celulare de împachetare.

3.2.1.4. În cazul produselor formate din plasmide, vectori neviral și unul sau mai multe microorganisme modificate genetic, altele decât virusii sau vectorii virali, materiile prime sunt componentele utilizate pentru generarea celei producătoare, respectiv plasmida, bacteriile-gază și banca de celule master a celulelor microbiene recombinante.

3.2.1.5. În cazul celulelor modificate genetic, materiile prime sunt componentele folosite la obținerea celulelor modificate genetic, respectiv materiile prime pentru producerea vectorului, vectorul și celulele umane sau animale. Principiile de bună practică de fabricație se aplică începând de la sistemul băncii utilizate pentru producerea vectorului.

3.2.2. *Cerințe specifice*

Pe lângă cerințele menționate la secțiunile 3.2.1 și 3.2.2 ale părții I, se aplică și următoarele cerințe:

a) Trebuie furnizate informații cu privire la toate materiile prime folosite la fabricarea substanței active, incluzând produsele necesare pentru modificarea genetică a celulelor umane sau animale și, după caz, pentru cultivarea și

conservarea ulterioară a celulelor modificate genetic, luând în considerare eventuala absență a etapelor de purificare.

b) Pentru medicamentele care conțin un microorganism sau un virus, trebuie furnizate date privind modificarea genetică, analiza secvențelor, atenuarea virulenței, tropismul pentru anumite țesuturi și tipuri de celule, dependența de ciclul celular a microorganismului sau virusului, patogenitatea și caracteristicile tulpinii parentale.

c) Impuritățile aferente procesului și impuritățile aferente medicamentului trebuie descrise în secțiunile relevante din dosar, cu accent special pe contaminanții virali cu competență de replicare dacă vectorul este conceput să nu dețină competență de replicare.

d) Pentru plasmide, trebuie realizată cuantificarea diferitelor forme de plasmidă pe toată perioada de valabilitate a medicamentului.

e) Pentru celulele modificate genetic, trebuie testate caracteristicile celulelor înainte și după modificarea genetică, precum și înainte și după orice proceduri ulterioare de congelare/depozitare.

Pe lângă cerințele specifice medicamentelor pentru terapie genică, celulelor modificate genetic li se aplică și cerințele de calitate privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară (a se vedea secțiunea 3.3).

3.3. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară

3.3.1. Introducere: produs finit, substanță activă și materii prime

Produsul finit este format din substanța activă preparată în recipientul său primar destinat pentru utilizarea medicală specifică și în asocierea sa finală pentru medicamente combinate pentru terapii avansate.

Substanța activă se compune din celulele și/sau țesuturile obținute prin inginerie genetică.

Se consideră materii prime și alte substanțe (de exemplu, scheme, matrice, dispozitive, biomateriale, biomolecule și/sau alte componente) care sunt combinate cu celulele manipulate din care fac parte integrantă, chiar dacă nu sunt de origine biologică. Materialele utilizate în timpul fabricării substanței active (de exemplu, medii de cultură, factori de creștere) și care nu sunt prevăzute a face parte din substanța activă sunt considerate materii prime.

3.3.2. Cerințe specifice

Pe lângă cerințele menționate la secțiunile 3.2.1 și 3.2.2 ale părții I, se aplică și următoarele cerințe:

3.3.2.1. Materii prime

a) Trebuie furnizate informații sintetice cu privire la donarea, obținerea și testarea de țesuturi și celule umane utilizate ca materii prime și produse în conformitate cu Directiva 2004/23/CE. Dacă se folosesc ca materii prime celule sau țesuturi bolnave (de exemplu, țesuturi canceroase), utilizarea acestora trebuie justificată.

b) Dacă sunt amestecate populații de celule alogene, trebuie descrise strategiile de amestecare și măsurile de asigurare a trasabilității.

c) Potențiala variabilitate introdusă prin țesuturile și celulele umane sau animale este considerată drept parte din validarea

procesului de fabricație, caracterizarea substanței active și a produsului finit, dezvoltarea de teste de control, stabilirea specificațiilor și stabilitatea.

d) Pentru produsele pe bază de celule xenogene, trebuie furnizate informații privind sursa animalelor (cum ar fi originea geografică, date privind creșterea acestora, vârsta), criteriile specifice de acceptare, măsurile de prevenire și monitorizare a infecțiilor la animalele sursă/donatori, testarea animalelor pentru depistarea agenților infecțioși, incluzând microorganisme și virusuri cu transmitere verticală, și dovezi ale adecvării unităților în care sunt ținute animalele.

e) Pentru produsele pe bază de celule derivate din animale modificate genetic, trebuie descrise caracteristicile specifice ale celulelor asociate cu modificarea genetică. De asemenea, trebuie furnizate o descriere detaliată a metodei de creare și o caracterizare a animalului transgenic.

f) Pentru modificarea genetică a celulelor se aplică cerințele tehnice prevăzute la secțiunea 3.2.

g) Trebuie să se descrie și să se justifice schema de testare a oricăror substanțe suplimentare (scheme, matrice, dispozitive, biomateriale, biomolecule sau alte componente), care sunt combinate cu celule obținute prin inginerie din care fac parte integrantă.

h) Pentru scheme, matrice și dispozitive care se încadrează în definiția unui dispozitiv medical sau a unui dispozitiv medical implantabil activ, trebuie furnizate informațiile menționate la secțiunea 3.4, pentru evaluarea medicamentului combinat pentru terapii avansate.

3.3.2.2. Procesul de fabricație

a) Procesul de fabricație trebuie validat pentru a se asigura consecvența loturilor și proceselor, integritatea funcțională a celulelor pe toată durata procesului de fabricație și a transportului până în momentul aplicării sau administrării și adecvarea stării de diferențiere.

b) Dacă celulele sunt cultivate direct în interior sau pe o matrice, o schemă sau un dispozitiv, trebuie furnizate informații cu privire la validarea procesului de cultivare a celulelor, sub aspectul creșterii celulelor, funcționării și integrității combinației.

3.3.2.3. Caracterizare și strategie de control

a) Trebuie furnizate informații relevante cu privire la caracterizarea populației de celule sau a combinației de celule sub aspectul identității, purității (de exemplu, agenți microbieni și contaminanți celulari accidentali), viabilității, potenței, cariologiei, oncogenicității și conformității pentru utilizarea medicală specifică. Trebuie să se demonstreze stabilitatea genetică a celulelor.

b) Trebuie furnizate informații calitative și, dacă este posibil, cantitative despre impuritățile aferente produsului și procesului, precum și despre orice material care poate introduce produse de degradare în timpul fabricării. Gradul de determinare a impurităților trebuie justificat.

c) Dacă anumite teste pentru eliberarea seriilor nu pot fi efectuate pe substanța activă sau pe produsul finit, ci doar pe intermediari-cheie și/sau ca teste în timpul procesului, acest lucru trebuie justificat.

d) În cazul în care sunt prezente molecule biologice active (cum ar fi factori de creștere, citokine) drept componente ale produsului pe bază de celule, trebuie furnizată o caracterizare a

impactului și interacțiunii acestora cu alte componente ale substanței active.

e) În cazul în care o structură tridimensională face parte din funcția prevăzută, starea de diferențiere, organizarea structurală și funcțională a celulelor și, dacă este cazul, matricea extracelulară generată trebuie incluse în caracterizarea acestor produse pe bază de celule. Dacă este necesar, investigațiile nonclinice pot completa caracterizarea fizico-chimică.

3.3.2.4. Excipienți

Excipientului utilizat/Excipienților utilizați în medicamentele pe bază de celule sau țesuturi (de exemplu, componentele mediului de transport) li se aplică cerințele privind excipienții noi stabilite în partea I, cu excepția cazului în care există date cu privire la interacțiunile dintre celule sau țesuturi și excipienți.

3.3.2.5. Studii de dezvoltare

Descrierea programului de dezvoltare trebuie să se refere la alegerea materialelor și proceselor. În special, trebuie discutată integritatea populației de celule, așa cum apar în formula finală.

3.3.2.6. Materiale de referință

Trebuie să se documenteze și să se caracterizeze un standard de referință relevant și specific pentru substanța activă și/sau produsul finit.

3.4. Cerințe specifice privind dispozitivele medicale care conțin medicamente pentru terapii avansate

3.4.1. *Dispozitive medicale care conțin medicamente pentru terapii avansate menționate la art. 7 din Regulamentul (CE) nr. 1.394/2007*

Trebuie furnizată o descriere a caracteristicilor fizice și a performanțelor produsului, precum și o descriere a metodelor de concepere a produsului.

Trebuie descrise interacțiunea și compatibilitatea dintre gene, celule și/sau țesuturi și componentele structurale.

3.4.2. *Medicamentele combinate pentru terapii avansate definite la art. 2 alin. (1) lit. (d) din Regulamentul (CE) nr. 1.394/2007*

Părții celulare sau tisulare a medicamentului combinat pentru terapii avansate i se aplică cerințele specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară menționate la secțiunea 3.3, iar în cazul celulelor modificate genetic se aplică cerințele specifice privind medicamentele pentru terapie genică menționate la secțiunea 3.2.

Dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ poate fi parte integrantă din substanța activă. În cazul în care dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ este combinat cu celulele în timpul fabricării sau al aplicării ori administrării produselor finite, acesta este considerat parte integrantă a produsului finit.

Trebuie furnizate informații cu privire la dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ (parte integrantă a substanței active sau a produsului finit), relevante pentru evaluarea medicamentului combinat pentru terapii avansate. Aceste informații includ:

a) informații cu privire la alegerea și funcția prevăzută a dispozitivului medical sau a dispozitivului medical implantabil activ și demonstrarea compatibilității dispozitivului cu alte componente ale produsului;

b) dovezi ale conformității părții de dispozitiv medical cu cerințele esențiale prevăzute în anexa I la Directiva 93/42/CEE

a Consiliului din 14 iunie 1993 privind dispozitivele medicale sau ale conformității părții de dispozitiv implantabil activ cu cerințele esențiale prevăzute în anexa I la Directiva 90/385/CEE a Consiliului din 20 iunie 1990 privind armonizarea legislațiilor statelor membre referitoare la dispozitivele medicale active implantabile;

c) după caz, dovezi ale conformității dispozitivului medical sau a dispozitivului medical implantabil activ cu cerințele BSE/TSE prevăzute în Directiva 2003/32/CE de instituire a unor specificații detaliate privind cerințele prevăzute de Directiva 93/42/CEE a Consiliului cu privire la dispozitivele medicale fabricate din țesuturi de origine animală;

d) dacă sunt disponibile, rezultatele oricărei evaluări a părții de dispozitiv medical sau a părții de dispozitiv medical implantabil activ realizate de un organism notificat în conformitate cu Directiva 93/42/CEE sau Directiva 90/385/CEE.

Organismul notificat care a efectuat evaluarea menționată la lit. d) pune la dispoziție, la cererea autorității competente care evaluează cererea, orice informații referitoare la rezultatele evaluării în conformitate cu Directiva 93/42/CEE sau Directiva 90/385/CEE. Acestea pot include informații și documente conținute în solicitarea de evaluare a conformității în cauză, în cazul în care aceste informații sunt necesare pentru evaluarea în ansamblu a medicamentului combinat pentru terapii avansate.

4. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 4

4.1. Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate

Este posibil ca cerințele menționate în modulul 4 din partea I referitoare la testarea farmacologică și toxicologică a medicamentelor să nu fie întotdeauna adecvate, din cauza proprietăților structurale și biologice unice și diverse ale medicamentelor pentru terapii avansate. Cerințele tehnice prevăzute la secțiunile 4.1, 4.2 și 4.3 explică modul de aplicare a cerințelor menționate în partea I la medicamentele pentru terapii avansate. Acolo unde este cazul și în funcție de specificul medicamentelor pentru terapii avansate, s-au stabilit cerințe suplimentare.

Motivația dezvoltării nonclinice și criteriile utilizate la alegerea speciilor și modelelor relevante (*in vitro* și *in vivo*) trebuie discutate și justificate în sumarul nonclinic. Modelul de animal ales/Modelele de animale alese poate/pot include animale imunocompromise, knockout, „umanizate” sau transgenice. Trebuie avute în vedere modele omoloage (de exemplu, celule de la șoarece analizate la șoareci) sau modele de imitare a bolilor, în special pentru studiile de imunogenitate și imunotoxicitate.

Pe lângă cerințele prevăzute în partea I, trebuie furnizate și informații cu privire la siguranța, conformitatea și biocompatibilitatea tuturor componentelor structurale (cum ar fi matrice, scheme și dispozitive) și a oricăror substanțe suplimentare (de exemplu, produse celulare, biomolecule, biomateriale și substanțe chimice) care sunt prezente în produsul finit. Trebuie să se țină seama de proprietățile fizice, mecanice, chimice și biologice ale acestora.

4.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

Pentru stabilirea dimensiunii și a tipului de studii nonclinice necesare pentru determinarea nivelului adecvat de date

nonclinice privind siguranța, trebuie să se țină seama de concepția și tipul de medicament pentru terapie genică.

4.2.1. Farmacologie

a) Se furnizează studii *in vitro* și *in vivo* ale acțiunilor asociate cu utilizarea terapeutică propusă (respectiv studii farmacodinamice de confirmare a conceptului), folosind modele și specii de animale relevante cu scopul de a demonstra că secvența de acid nucleic atinge ținta vizată (organul sau celulele-țintă) și îndeplinește funcția vizată (nivel de expresie și activitate funcțională). Se menționează durata funcționării secvenței de acid nucleic și schema de dozare propusă din studiile clinice.

b) Selectivitatea țintei: Dacă medicamentul pentru terapie genică este prevăzut să aibă o funcționalitate selectivă sau limitată la țintă, se prezintă studii pentru confirmarea specificității și duratei funcționalității și activității în celulele și țesuturile-țintă.

4.2.2. Farmacocinetică

a) Studiile de biodistribuție includ investigații referitoare la persistență, clearance și mobilizare. De asemenea, studiile de biodistribuție vizează și riscul de transmitere a liniei de germeni.

b) Se prezintă investigații privind excreția și riscul de transmitere la terți, împreună cu evaluarea riscurilor pentru mediu, cu excepția cazurilor în care în cerere se prezintă o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.

4.2.3. Toxicologie

a) Trebuie evaluată toxicitatea medicamentului finit pentru terapie genică. În plus, în funcție de tipul de medicament, trebuie să se aibă în vedere testarea individuală a substanței active și a excipienților. Trebuie evaluat efectul *in vivo* al produselor asociate secvenței de acid nucleic exprimate care nu sunt destinate funcției fiziologice.

b) Studiile de toxicitate la doză unică se pot combina cu studii farmacologice și farmacocinetice privind siguranța, de exemplu, pentru investigarea persistenței.

c) Trebuie prezentate studii de toxicitate la doze repetate atunci când se prevede dozarea multiplă la subiecți umani. Modul și schema de administrare trebuie să reflecte cu strictețe dozarea clinică planificată. Pentru cazurile în care dozarea unică poate determina funcționalitatea prelungită a secvenței de acid nucleic la om, trebuie avute în vedere studii de toxicitate la doze repetate. Durata acestor studii poate fi mai lungă decât cea a studiilor standard de toxicitate, în funcție de persistența medicamentului pentru terapie genică și de potențialele riscuri anticipate. De asemenea, trebuie prezentată o justificare a duratei.

d) Trebuie studiată genotoxicitatea. Cu toate acestea, studiile standard de genotoxicitate se efectuează numai atunci când sunt necesare pentru testarea unei anumite impurități sau a unei anumite componente a sistemului de administrare.

e) Trebuie studiată carcinogenitatea. Nu sunt necesare studii standard de carcinogenitate efectuate pe rozătoare pe toată durata acestora de viață. Totuși, în funcție de tipul de medicament, se evaluează potențialul tumorigen pe modele *in vivo/in vitro* relevante.

f) Toxicitatea reproductivă și de dezvoltare: se furnizează studii privind efectele asupra fertilității și asupra funcției generale de reproducere. Se prezintă studii de toxicitate embriofetală și perinatală și studii privind transmiterea liniei de germeni, cu excepția cazurilor în care în cerere se prezintă o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de medicament în cauză.

g) Studii suplimentare de toxicitate

— Studii de integrare: se prezintă studii de integrare pentru orice medicament utilizat în terapie genică, cu excepția situației în care lipsa acestor studii este justificată științific, de exemplu, pentru că secvențele de acid nucleic nu pătrund în nucleul celulei. Pentru medicamentele utilizate în terapia genică considerate a fi incapabile de integrare se realizează studii de integrare dacă informațiile privind biodistribuția indică un risc de transmitere a liniei de germeni.

— Imunogenitate și imunotoxicitate: se studiază potențialele efecte imunogene și imunotoxice.

4.3. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară

4.3.1. Farmacologie

a) Studiile farmacologice primare trebuie să fie adecvate pentru a demonstra dovada conceptului. Trebuie studiată interacțiunea produselor pe bază de celule cu țesutul înconjurător.

b) Trebuie să se determine cantitatea de produs necesară pentru atingerea efectului dorit/dozei eficiente și, în funcție de tipul de produs, frecvența de administrare.

c) Trebuie avute în vedere studii farmacologice secundare pentru a se evalua efectele fiziologice potențiale care nu sunt asociate cu efectul terapeutic dorit al medicamentului pentru terapie celulară somatică, al produsului obținut prin inginerie tisulară sau al substanțelor suplimentare, deoarece ar putea fi secretate molecule biologice active, pe lângă proteina (proteinele) de interes, sau proteina (proteinele) de interes ar putea avea situri-țintă nedorite.

4.3.2. Farmacocinetică

a) Nu sunt necesare studii farmacocinetice convenționale pentru investigarea absorbției, distribuției, metabolizării și excreției. Cu toate acestea, trebuie investigați parametri precum viabilitatea, longevitatea, distribuția, creșterea, diferențierea și migrarea, cu excepția cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.

b) Pentru medicamentele utilizate în terapia celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară care produc în mod sistematic biomolecule active trebuie să se studieze distribuția, durata și volumul de expresie al acestor molecule.

4.3.3. Toxicologie

a) Trebuie evaluată toxicitatea produsului finit. Trebuie avute în vedere teste individuale ale substanței/substanțelor active, excipienților, substanțelor suplimentare și ale oricăror impurități asociate procesului.

b) Durata observațiilor poate fi mai mare decât la studiile de toxicitate standard, luându-se în considerare durata de viață anticipată a medicamentului și profilul său farmacodinamic și farmacocinetic. Trebuie furnizată o justificare a duratei.

c) Nu sunt necesare studii de carcinogenitate și genotoxicitate convenționale, cu excepția celor referitoare la potențialul tumorigen al produsului.

d) Trebuie studiate potențialele efecte imunogene și imunotoxice.

e) În cazul produselor pe bază de celule care conțin celule animale, trebuie tratate aspectele specifice de siguranță asociate, cum ar fi transmiterea la om a agenților patogeni xenogeni.

5. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 5

5.1. Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate 5

5.1.1. Cerințele specifice din această secțiune reprezintă cerințe suplimentare celor prevăzute în modulul 5 din partea I.

5.1.2. În situația în care aplicarea clinică a medicamentelor pentru terapii avansate impune o terapie concomitentă specifică și presupune proceduri chirurgicale, trebuie investigată și descrisă procedura terapeutică în ansamblu. Trebuie furnizate informații cu privire la standardizarea și optimizarea acestor proceduri în timpul dezvoltării clinice. În cazul în care dispozitivele medicale utilizate în timpul procedurilor chirurgicale pentru aplicarea, implantarea sau administrarea medicamentului pentru terapii avansate pot avea un impact asupra eficacității sau siguranței produsului pentru terapii avansate, trebuie furnizate informații cu privire la dispozitivele respective. Trebuie definită expertiza specifică necesară pentru realizarea activităților de aplicare, implantare, administrare sau urmărire. Ori de câte ori este necesar, se furnizează planul de formare a specialiștilor din domeniul sănătății în ceea ce privește procedurile de utilizare, aplicare, implantare sau administrare a acestor produse.

5.1.3. Având în vedere că, datorită naturii medicamentelor pentru terapii avansate, procesul de fabricație a acestora se poate modifica pe parcursul dezvoltării clinice, pot fi necesare studii suplimentare pentru demonstrarea comparabilității.

5.1.4. În timpul dezvoltării clinice trebuie abordate riscurile care apar din cauza potențialilor agenți infecțioși sau a utilizării de materiale derivate din surse animale, precum și măsurile luate pentru a reduce aceste riscuri.

5.1.5. Selectarea dozei și graficul de administrare trebuie definite prin studii de determinare a dozei.

5.1.6. Eficacitatea indicațiilor propuse trebuie justificată prin rezultate relevante ale studiilor clinice care utilizează criterii de evaluare clinic semnificative pentru destinația de utilizare. În anumite condiții clinice, pot fi necesare dovezi ale eficacității pe termen lung. Trebuie prezentată strategia de evaluare a eficacității pe termen lung.

5.1.7. În planul de management al riscurilor se include o strategie pentru urmărirea pe termen lung a siguranței și eficacității.

5.1.8. În cazul medicamentelor combinate pentru terapii avansate, studiile de siguranță și eficacitate trebuie concepute pentru medicamentul combinat în ansamblul său și efectuate tot pe întregul ansamblu.

5.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

5.2.1. Studii farmacocinetice la om

Studiile farmacocinetice la om trebuie să includă următoarele aspecte:

a) studii de excreție, pentru a investiga excreția medicamentelor pentru terapie genică;

b) studii de biodistribuție;

c) studii farmacocinetice ale medicamentului și fracțiunilor de expresie a genelor (de exemplu, proteine exprimate sau semnături genomice).

5.2.2. Studii farmacodinamice la om

Studiile farmacodinamice la om trebuie să vizeze expresia și funcționarea secvenței de acid nucleic după administrarea medicamentului pentru terapie genică.

5.2.3. Studii de siguranță

Studiile de siguranță trebuie să abordeze următoarele aspecte:

a) apariția vectorului cu competență de replicare;

b) apariția de noi tulpini;

c) rearanjarea secvențelor genomice existente;

d) proliferarea neoplasică determinată de mutagenitatea inserțională.

5.3. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică

5.3.1. *Medicamente pentru terapie celulară somatică al căror mod de acțiune se bazează pe producerea uneia sau a mai multor biomolecule active definite*

Pentru medicamentele utilizate în terapia celulară somatică al căror mod de acțiune se bazează pe producerea unei sau mai multor biomolecule active definite, trebuie abordat profilul farmacocinetic (în special, distribuția, durata și volumul de expresie) al acestor molecule, dacă este realizabil.

5.3.2. *Biodistribuția, persistența și grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică*

Pe parcursul dezvoltării clinice trebuie urmărite biodistribuția, persistența și grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică.

5.3.3. Studii de siguranță

Studiile de siguranță trebuie să abordeze următoarele aspecte:

a) distribuția și grefarea după administrare;

b) grefarea ectopică;

c) transformarea oncogenă și fidelitatea liniei de celule/țesuturi.

5.4. Cerințe specifice privind produsele obținute prin inginerie tisulară

5.4.1. Studii farmacocinetice

În cazul în care studiile farmacocinetice convenționale nu sunt relevante pentru produsele obținute prin inginerie tisulară, trebuie urmărite biodistribuția, persistența și degradarea componentelor produsului obținut prin inginerie tisulară în timpul dezvoltării clinice.

5.4.2. Studii farmacodinamice

Trebuie concepute studii farmacodinamice care trebuie adaptate la specificul produselor obținute prin inginerie tisulară. Trebuie prezentate dovezile de confirmare a conceptului și cinetica produsului pentru obținerea regenerării, reparării sau înlocuirii vizate. Trebuie avuți în vedere markerii farmacodinamici adecvați asociați funcției/funcțiilor și structurii vizate.

5.4.3. Studii de siguranță

Se aplică secțiunea 5.3.3.

ACTE ALE AUTORITĂȚII ELECTORALE PERMANENTE

AUTORITATEA ELECTORALĂ PERMANENTĂ

LISTA

partidelor politice, alianțelor politice, alianțelor electorale, organizațiilor cetățenilor români aparținând minorităților naționale și a candidaților independenți participanți la alegerile parțiale din 30 mai 2010 care au depus raportul detaliat al veniturilor și cheltuielilor electorale, conform art. 38 alin. (11) din Legea nr. 334/2006 privind finanțarea activității partidelor politice și a campaniilor electorale, cu modificările și completările ulterioare, pentru alegerile locale parțiale desfășurate conform Hotărârii Guvernului nr. 382/2010 privind stabilirea datei alegerilor locale parțiale pentru alegerea primarilor în unele circumscripții electorale

Județul Botoșani, comuna Răchiți

- Partidul Democrat Liberal;
- Partidul Național Țărănesc Creștin Democrat;
- candidat independent — Miron Dorel.

București, 3 iunie 2010.
Nr. 7.

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; C.I.F. RO427282,
IBAN: RO55RNCB0082006711100001 Banca Comercială Română — S.A. — Sucursala „Unirea” București
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 Direcția de Trezorerie și Contabilitate Publică a Municipiului București
(alocat numai persoanelor juridice bugetare)

Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: marketing@ramo.ro, internet: www.monitoruloficial.ro

Adresa pentru publicitate: Centrul pentru relații cu publicul, București, șos. Panduri nr. 1,
bloc P33, parter, sectorul 5, tel. 021.401.00.70, fax 021.401.00.71 și 021.401.00.72

Tiparul: „Monitorul Oficial” R.A.



5 948368 443624