

Produto: ZOLGENSMA® (onasemnogeno abeparvoveque)

TERMO DE COMPROMISSO PARA COMPLEMENTAÇÃO DE DADOS E PROVAS ADICIONAIS COMPROBATÓRIAS DE EFICÁCIA CLÍNICA PARA REGISTRO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA CLASSE II

Eu, [REDACTED], abaixo assinado(a), portador de documento de identidade RG [REDACTED], e inscrito(a) no CPF sob nº [REDACTED], em plenos poderes do cargo de Responsável Legal do estabelecimento Novartis Biociências S.A., inscrito no CNPJ sob o nº 56.994.502/0001-30, COMPROMETO-ME, dentro do CRONOGRAMA de que trata o Anexo deste Termo de Compromisso, a apresentar os dados e provas adicionais requisitados pela Anvisa por meio do Ofício 1744725/20-9, com fins de complementação aos dados de eficácia que instruem o pedido de REGISTRO do produto de terapia avançada (CLASSE II) ZOLGENSMA® (onasemnogeno abeparvoveque), processo 25351.030622/2020-65, relativamente à seguinte indicação terapêutica:

1) Zolgensma® é uma terapia gênica baseada em um vetor viral adeno-associado, indicada para o tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME), com:

- mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou;
- mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2).

DECLARO, observado o disposto no art. 30 da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 338, de 20 de Fevereiro de 2020, que dispõe sobre o registro de produtos de terapia avançada, e dá outras providências, que os dados e provas adicionais requisitados pela Anvisa, por meio do Ofício de que trata este Termo de Compromisso, não se encontram atualmente disponíveis e que todos os dados e provas relativos à segurança, à eficácia e à qualidade do produto ora em poder ou do conhecimento da empresa foram adequadamente transmitidos à Agência.

DECLARO, ainda, que todos os dados e provas apresentados até o presente momento ao corpo técnico da Anvisa são verdadeiros e adequadamente interpretados para os fins a que se destinam, resultando técnica e estatisticamente corretas as inferências e conclusões que reputam segurança e eficácia ao produto em questão.

COMPROMETO-ME, outrossim, a apresentar relatório de avaliação do cumprimento do Termo de Compromisso anual dentro dos prazos estipulados pelo corpo técnico da Agência.

COMPROMETO-ME, por fim, a cumprir as obrigações de que trata este Termo de Compromisso, em consonância com o disposto na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 338, de 20 de fevereiro de 2020 e demais atos normativos aplicáveis, observado o princípio da boa-fé e o interesse da

saúde pública no País, ASSUMINDO, inclusive, o compromisso de comunicar imediatamente à Anvisa intercorrências que possam vir a prejudicar ou impedir o cumprimento do aqui disposto e previsto.

DECLARO-ME ciente de que o descumprimento de condições, obrigações e prazos previstos neste Termo de Compromisso suscitará o imediato cancelamento do registro implicado, sem prejuízo de outras sanções civis, penais e administrativas cabíveis.

DECLARO-ME, ainda, ciente das incertezas clínicas e consequente insegurança jurídica que possam decorrer de registro de produto de terapia avançada classe II com necessidade de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica, de sorte que DECLARO, outrossim, estar ciente dos eventuais riscos e responsabilidades civis e criminais assumidos, caso o produto de terapia avançada em questão se revele, quando exposto ao uso clínico de vida real, inseguro ou ineficaz, notadamente em caso de lesão corporal grave, debilidade permanente ou morte de paciente.

E por ser a expressão da verdade, ASSINO o presente, para que surta seus legais e jurídicos efeitos.

São Paulo, 13 de agosto de 2020.

Nome: [REDACTED]
Cargo: Gerente de Assuntos Regulatórios
Representante Legal
CPF/ME: [REDACTED]

Nome: [REDACTED]
Coordenadora de Assuntos Regulatórios
Representante Legal
CPF/ME: [REDACTED]

Ordem de realização	Item	Descrição do item	Data em que o item estará disponível na empresa	Data do cumprimento em ato único para ANVISA
1.	AVXS-101-CL-302*	<p>Estudo de eficácia pós-autorização:</p> <p>Para confirmar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade de uma dose única de Zolgensma® em pacientes com menos de 6 meses de idade com Atrofia Muscular Espinhal Tipo 1 com uma ou duas Cópias de SMN2.</p> <p>Apresentar dados interinos e finalizados do Estudo AVXS-101-CL-302.</p>	<p>Resultado Interino: novembro 2020 resultado Final: Agosto 2021</p>	Em até 30 dias após a disponibilidade na empresa
2.	AVXS-101-CL-304**	<p>Estudo de eficácia pós-autorização:</p> <p>Para confirmar a eficácia, segurança e tolerabilidade de uma dose única de Zolgensma® em pacientes com diagnóstico genético e pré-sintomático com idade igual ou inferior a 6 semanas de idade no momento do tratamento com SMA com deleção bi-alélica de SMN1 com 2 ou 3 cópias do SMN2.</p> <p>Apresentar dados interinos e finalizados sobre o Estudo AVXS-101-CL-304.</p>	<p>Resultados Interinos: Nov. 2020, Nov. 2021, Nov. 2022, Nov. 2023, Nov. 2024, Nov. 2025 Resultado Final: Agosto 2026</p>	Em até 30 dias após a disponibilidade na empresa
3.	AVXS-101-CL-306***	<p>Estudo de eficácia pós-autorização:</p> <p>Para confirmar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade de uma dose única de Zolgensma® em pacientes com menos de 6 meses de idade com Atrofia Muscular Espinhal Tipo 1 com uma ou duas Cópias de SMN2. Apresentar dados interinos e finalizados sobre o Estudo AVXS-101-CL-306.</p>	<p>Resultados Interinos: Nov. 2020, Nov. 2021 Resultado Final: março 2022</p>	Em até 30 dias após a disponibilidade na empresa
4.		<p>Alteração no critério de aceitação do teste [REDACTED]: Informar a lista de lotes liberados (importados) para o país [REDACTED].</p>	A cada lote liberado/importado.	Renovação Anual

		Informar o lote referente a implementação do critério de aceitação deste controle em processo referente a especificação apresentada no registro e importado para o país.		
5.	LTFU****	Estudo de acompanhamento a longo prazo (AVXS-101-LT-001): Apresentar o relatório concluído após a finalização do estudo e relatórios parciais de progresso do estudo, quando os dados estiverem disponíveis.	Anualmente, no período da renovação de registro. Resultado Final: 4º trimestre de 2033	Renovação Anual
		Estudo de acompanhamento a longo prazo (AVXS-101-LT-002): Apresentar o relatório concluído após a finalização do estudo e relatórios parciais de progresso do estudo, quando os dados estiverem disponíveis.	Anualmente, no período da renovação de registro. Resultado Final: 4º trimestre de 2035	Renovação Anual
6.	AVXS-101-RG-001*****	Estudos pós-autorização: apresentar resultados futuros, principalmente em relação a eventos adversos de interesse especial (eventos oncológicos, hematológicos, neurológicos e imunológicos), ausência de eficácia e/ou declínio da eficácia ao longo do tempo, caso ocorram.	Anualmente, no período da renovação de registro. Resultado Final: 2038	Renovação Anual
		Estudos pós-autorização: apresentar os dados observados na população brasileira incluída no estudo.	Anualmente, no período da renovação de registro. Resultado Final: 2038	Renovação Anual

* Estudo fase 3 aberto, de braço único e dose única para pacientes com AME Tipo 1 com uma ou duas cópias de SMN2 após a administração de onasemnogeno abeparveque por infusão IV.

** Estudo fase 3 global de dose única de onasemnogeno abeparveque para pacientes geneticamente diagnosticados e pré-sintomáticos com AME e cópias múltiplas de SMN2.

*** Estudo de fase 3, aberto, de braço único e dose única para pacientes com AME Tipo 1 com uma ou duas cópias de SMN2 após a administração de onasemnogeno abeparveque por infusão IV.

**** AVXS-101-LT-001: Estudo de segurança para acompanhamento a longo prazo de pacientes do estudo clínico AVXS-101-CL101, com AME do Tipo 1 após a administração de onasemnogeno abeparveque.

**** AVXS-101-LT-002: Estudo de segurança para acompanhamento a longo prazo de pacientes com AME do Tipo 1 após a administração de onasemnogeno abeparvoveque.

***** Estudo de registro prospectivo a longo prazo de pacientes diagnosticados com AME (RESTORE).