



**Zeltia**

José Abascal, 2-1º  
Tel.: 34 91 444 45 00  
Fax: 34 91 593 29 54  
28003 MADRID

Madrid, 18 de diciembre de 2003

ZELTIA, S.A., de conformidad con lo establecido en el artículo 82 de la Ley del Mercado de Valores, procede por medio del presente escrito a comunicar el siguiente **HECHO RELEVANTE:**

“Tal y como ya anunciamos en nuestro Hecho Relevante de 20 de noviembre de 2003, la EMEA ha remitido a Pharma Mar en el día de hoy toda la información relevante acerca de la decisión adoptada por el CPMP el pasado 20 de noviembre por la que desestimaba la apelación presentada por PHARMA MAR contra su Opinión de 24 de julio de 2003. Dicha opinión recomendaba no conceder la autorización de comercialización de Yondelis en la indicación de sarcoma de tejido blando.

La desestimación de la apelación fue adoptada por 14 votos a favor, 12 en contra y 1 abstención.

Se adjunta a la presente comunicación, el texto original en inglés tanto de los motivos del rechazo a la autorización de comercialización (“Grounds for refusal of the marketing authorisation”), como del voto discrepante suscrito por los 12 miembros que votaron en contra de dicho rechazo (“Divergent positions”). Para su más fácil comprensión, se acompaña asimismo una traducción al castellano de los referidos textos.”

Sebastián Cuenca Miranda  
Secretario General

## **GROUNDNS FOR REFUSAL OF THE MARKETING AUTHORISATION**

Having considered and assessed the grounds for appeal that were received on 26 September 2003, having considered the oral explanation by the applicant and the answers and comments from the EMEA/CPMP therapeutic advisory group in oncology meeting on 17 November 2003, the CPMP recommended that:

Whereas

- Although it was acknowledged that it is difficult to conduct clinical trials in soft tissue sarcoma and that the data presented included a large series in the context of this rare disease, and that the applicant has committed to conduct further randomised clinical studies in second-line treatment of soft-tissue sarcoma as a post-authorization commitment,
- There remained critical concerns on the methodology used and the resulting potential bias, and there remained considerable uncertainty about the level of response rate and progression-free survival and overall survival rates of trabectedin in the proposed indication, so that the efficacy of trabectedin in the proposed indication could not be established,

its previous opinion of 24 July 2003 recommending the refusal of the granting of the Marketing Authorisation for Yondelis should not be revised.

### **Divergent positions**

Soft Tissue Sarcoma (STS) is a rare and life-threatening disease. There are only two agents with established efficacy for the treatment of metastatic STS, namely doxorubicin and ifosfamide. Despite existing treatments, there remains a large medical need for patients with metastatic STS.

Although some methodological problems are present in the dossier, a careful analysis of the data considering as far as possible all potential sources of bias, leads us to believe that the observed effect is real and consistent.

The objective tumour response rate observed with trabectedin in patients that have become refractory to all other available treatments is considered relevant. Importantly, a significant proportion of patients whose disease was documented as progressive despite all available treatments, was observed to be progression-free at 6 months after start of treatment with trabectedin. Furthermore, an unexpectedly high proportion of patients with long-term survival was observed.

The observed effect on progression-free survival, and survival, together with the significant anti-tumour activity shown in terms of response rate, suggest that trabectedin could be associated with a clinically relevant effect in a significant proportion of patients. Based on these results and the lack of other treatments of proven efficacy, it is considered that the efficacy of trabectedin has been demonstrated in the proposed indication.

The toxicity profile of trabectedin is significant but manageable and therefore it is not seen as an issue precluding a positive benefit/risk assessment, especially considering the intended target population and the use of the product restricted to specialists.

In conclusion, although randomised controlled evidence is lacking, the measurable anti-tumour activity observed with trabectedin on tumour response, survival without progression, and overall duration of survival are considered outstanding when taking into account the stage of the disease and the lack of other treatments of established efficacy. The undersigned CPMP members consider that the benefit/risk balance for Yondelis is positive for the indication: "Treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma, having failed anthracyclines and ifosfamide, or having failed ifosfamide and unsuitable to receive anthracyclines", and consequently it could be given an approval under exceptional circumstances.

## **FUNDAMENTOS PARA EL RECHAZO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Habiendo considerado y evaluado los fundamentos de la apelación recibidos el 26 de septiembre de 2003, habiendo considerado las explicaciones dadas por el solicitante en la vista oral y las respuestas y comentarios del Grupo Asesor Terapéutico en oncología de la EMEA/CPMP en la reunión del 17 de noviembre de 2003, el CPMP recomienda que:

Considerando:

- A pesar de que se reconoce la dificultad de realizar ensayos clínicos en sarcoma de tejido blando y que la información presentada incluye una amplia serie de datos en el contexto de esta enfermedad rara, y a pesar de que el solicitante se ha comprometido a realizar estudios clínicos randomizados adicionales en segunda línea de tratamiento en sarcoma de tejido blando como compromiso post-autorización.
- Se mantienen preocupaciones críticas sobre la metodología usada y el potencial sesgo resultante así como una considerable falta de certeza sobre el nivel de tasa de respuesta y sobre las tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global de trabectedin en la indicación propuesta, por lo que la eficacia de trabectedin en la indicación propuesta no pudo ser establecida,

su opinión previa de 24 de julio de 2003 por la que recomendaba denegar la concesión de la Autorización de Comercialización para Yondelis, no debe ser revisada.

## VOTOS DISCREPANTES

El Sarcoma de Tejido Blando (STB) es una enfermedad rara y que pone en peligro la vida. Existen sólo dos agentes con eficacia establecida para el tratamiento de STB metastásico: doxorubicina e ifosfamida. A pesar de los tratamientos disponibles, sigue existiendo una gran necesidad médica para los pacientes con STB metastásico.

A pesar de la existencia de algunos problemas metodológicos en el dossier, un análisis cuidadoso de los datos, tomando en consideración de todas la formas posibles todas las fuentes potenciales de sesgo, nos lleva a creer que el efecto observado es real y consistente.

Se considera relevante la tasa de respuesta objetiva del tumor obtenida con trabectedin en pacientes que ya no responden a los demás tratamientos disponibles. Es importante notar que se ha comprobado que el tumor se ha estabilizado a los seis meses del inicio de tratamiento con trabectedin en una proporción significativa de los pacientes cuya enfermedad se ha documentado como progresiva tras haber utilizado todos los tratamientos disponibles. A ello hay que añadir que se observó una inesperadamente alta proporción de pacientes con supervivencia de larga duración.

El efecto observado tanto sobre la supervivencia libre progresión como sobre la supervivencia, junto con la significativa actividad anti-tumoral mostrada en términos de tasa de respuesta, sugiere que se podría asociar la trabectedin con un efecto clínicamente relevante en una proporción significativa de pacientes. Con base en estos resultados y en la falta de otros tratamientos de eficacia probada, se considera que la eficacia de trabectedin ha sido demostrada en la indicación propuesta.

El perfil de toxicidad de trabectedin es significativo pero manejable y por lo tanto no se considera como un aspecto que impida una evaluación positiva beneficio/riesgo, especialmente si consideramos la población objetivo propuesta y el hecho de que el uso del producto esté restringido a especialistas.

En conclusión, aunque se carece de pruebas de control randomizadas, la actividad anti-tumoral medible observada con trabectedin en la respuesta del tumor, la supervivencia libre de progresión, y la duración global de la supervivencia se consideran sobresalientes cuando se tiene en cuenta la fase de la enfermedad y la falta de otros tratamientos de eficacia establecida. Los miembros del CPMP abajo firmantes consideran que el balance beneficio/riesgo para Yondelis es positivo para la indicación "Tratamiento de pacientes con sarcoma de tejido blando avanzado, cuando las antraciclina e ifosfamida, han fracasado o cuando la ifosfamida ha fracasado y no es apropiado el tratamiento con antraciclina" y por lo tanto se podría otorgar una aprobación bajo circunstancias excepcionales.

[Firmado por 12 miembros del CPMP]