



*Resoconto intermedio di gestione
al 30 settembre 2014*

FROM GENES TO THERAPY

MOLMED S.p.A.

Via Olgettina, 58 - 20132 Milano | Tel. +39 0221277.1 - Fax +39 02 21277.325

info@molmed.com - www.molmed.com

Capitale Sociale € 11.019.314,98 i. v. - REA n.1506630 - N. iscrizione Reg. Imprese di Milano - C. F. e P. IVA 11887610159



MOLMED S.p.A. è un'azienda biotecnologica focalizzata su ricerca, sviluppo e validazione clinica di terapie innovative per la cura del cancro.

Il portafoglio-prodotti di MOLMED comprende due terapeutici antitumorali in sperimentazione clinica: TK, una terapia cellulare che consente il trapianto di midollo osseo da donatori parzialmente compatibili con il paziente, in Fase III per la cura delle leucemie ad alto rischio; NGR-hTNF, un nuovo agente terapeutico per i tumori solidi che mostra un'attività antitumorale attraverso il suo legame specifico con i vasi sanguigni che alimentano la massa tumorale. NGR-hTNF è oggetto di un largo programma di sviluppo clinico, che comprende 12 studi clinici completati (quattro di Fase I, sette di Fase II nelle indicazioni mesotelioma, tumori del colon-retto, del polmone a piccole cellule e non a piccole cellule, del fegato e dell'ovaio e uno registrativo di Fase III nel trattamento di seconda linea del mesotelioma) e 3 studi clinici in corso, nel mesotelioma pleurico (terapia di mantenimento di prima linea), nel tumore dell'ovaio e nei sarcomi dei tessuti molli.

MOLMED offre anche competenze di alto livello in terapia genica e cellulare per sviluppo, realizzazione e validazione di progetti conto terzi; tali competenze spaziano dagli studi preclinici alla sperimentazione clinica di Fase III, inclusa la produzione ad uso clinico secondo le GMP correnti di vettori virali e di cellule geneticamente modificate specifiche per il paziente.

MOLMED ha sede a Milano, presso il Parco Scientifico Biomedico San Raffaele.

Le azioni di MOLMED sono quotate al MTA gestito da Borsa Italiana (Ticker Reuters: MLMD.MI).

Sommario

Dati sulla Società	4
Organi societari in sintesi.....	5
Resoconto intermedio di gestione	7
1. Dati di sintesi.....	7
2. Notizie sulla Società.....	8
3. Combattere il cancro.....	10
4. Portafoglio-prodotti.....	14
5. Attività di sviluppo e produzione GMP conto terzi	21
6. Agevolazioni e incentivi.....	24
7. Principali risultati ottenuti nei primi nove mesi del 2014	25
8. Commenti ai dati economici e finanziari	31
9. Dati economici e finanziari	34
10. Note.....	36
11. Facoltà di derogare all’obbligo di pubblicare un documento informativo in ipotesi di operazioni significative.....	41
12. Eventi rilevanti successivi alla chiusura del periodo	41
13. Evoluzione prevedibile della gestione.....	41
Dichiarazione ai sensi delle disposizioni dell’Art.154 Bis, Comma 2, D.Lgs.N.58/98	42

Dati sulla Società

Sede legale:	Via Olgettina, 58 – 20132 MILANO (MI)
Codice Fiscale:	11887610159
Partita IVA:	IT 11887610159
Registro Imprese di Milano:	n. 11887610159
REA:	1506630
Capitale sociale:	€ 11.019.314,98 i. v.
Simbolo Borsa Italiana:	MLM
ISIN:	IT0001080248
Ticker Reuters:	MLMD.MI
Ticker Bloomberg:	MLM IM
Azioni circolanti: (100% azioni ordinarie prive di valore nominale)	234.139.264

DISCLAIMER

Il presente documento può contenere dichiarazioni previsionali (forward-looking statements). Benché la Società ritenga che le proprie aspettative siano basate su assunti ragionevoli, le dichiarazioni previsionali sono soggette a diversi rischi ed incertezze, ivi inclusi fattori di natura scientifica, imprenditoriale, economica e finanziaria, che potrebbero causare differenze tangibili nei risultati rispetto a quelli anticipati nelle dichiarazioni previsionali.

La Società non si assume responsabilità legate all'aggiornamento delle dichiarazioni previsionali o al loro adattamento ad eventi o sviluppi futuri.

Il presente documento non costituisce offerta o invito alla sottoscrizione oppure all'acquisto di azioni di MolMed S.p.A..

Organi societari in sintesi

Consiglio di Amministrazione

Presidente e Amministratore Delegato
Consiglieri

Claudio Bordignon
Germano Carganico (esecutivo)
Alberto Luigi Carletti
Riccardo Cortese (indipendente)
Marina Del Bue (esecutivo)
Gianluigi Fiorendi
Sabina Grossi
Khalid Islam
Mario Masciocchi (indipendente, *Lead Independent Director*)
Alfredo Messina
Raffaella Ruggiero (indipendente)
Lorenzo Salieri

Il Consiglio di Amministrazione, nominato dall'Assemblea tenutasi il 22 aprile 2013, rimarrà in carica fino alla data dell'Assemblea convocata per l'approvazione del bilancio al 31 dicembre 2015.

Marina Del Bue ricopre la carica di "Amministratore incaricato del sistema di controllo interno e di gestione dei rischi".

In data 1 agosto 2013, Riccardo Cortese è stato nominato Consigliere in sostituzione di Marco Bregni che in data 1 luglio 2013 ha presentato le sue dimissioni con effetto immediato dalla carica di Consigliere indipendente non esecutivo, per concorrenti incompatibili impegni professionali.

In data 12 aprile 2014, Romolo Bardin, Consigliere non esecutivo in quota di rappresentanza di Delfin Sarl, ha presentato le dimissioni con effetto immediato dalla carica di Consigliere non esecutivo.

In data 1° agosto 2014, Maurizio Carfagna, Consigliere non esecutivo in quota di rappresentanza di H-Equity e H-Invest, ha presentato le dimissioni con effetto immediato dalla carica di Consigliere non esecutivo.

In data 8 settembre 2014, l'Assemblea Straordinaria dopo aver ridotto il numero dei membri del Consiglio di Amministrazione da 13 a 12, ha nominato Khalid Islam Consigliere non esecutivo.

Collegio Sindacale

Presidente
Sindaci effettivi

Sindaci supplenti

Fabio Scoyni
Flavia Daunia Minutillo
Enrico Scio
Alberto Gallo
Francesca Meneghel

Il Collegio Sindacale, nominato dall'Assemblea tenutasi il 22 aprile 2013, rimarrà in carica fino alla data dell'Assemblea convocata per l'approvazione del bilancio al 31 dicembre 2015.

Comitato di Controllo e Rischi

Presidente
Membri

Mario Masciocchi (indipendente, *Lead Independent Director*)
Raffaella Ruggiero (indipendente)
Gianluigi Fiorendi

Con delibera dell'11 novembre 2010, i compiti del Comitato per le operazioni con le parti correlate sono stati affidati in modo permanente al Comitato controllo e rischi.

Comitato per la Remunerazione

Presidente
Membri

Raffaella Ruggiero (indipendente)
Riccardo Cortese (indipendente)
Sabina Grossi

Società di revisione

Deloitte & Touche S.p.A.

Consiglio Scientifico

Il Consiglio Scientifico di MolMed, presieduto dal Professor Claudio Bordignon, è un organismo consultivo indipendente - caratteristico delle Società in cui la qualità dei progetti è determinata dal valore del loro contenuto scientifico - che svolge un importante ruolo di indirizzo in materia di ricerca e sviluppo di nuove strategie terapeutiche, e di verifica esterna oggettiva dei risultati ottenuti.

Il Consiglio Scientifico di MolMed offre una combinazione unica di conoscenze ed esperienza di scienziati di livello internazionale, ed è così composto:

- Claudio Bordignon, Presidente - Membro fondatore del Consiglio Scientifico del Consiglio Europeo per la Ricerca (*European Research Council*), e Professore ordinario di Ematologia all'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano
- Carl-Henrik Heldin - Direttore della sede di Uppsala (Svezia) del *Ludwig Institute for Cancer Research*, e Professore di Biologia Cellulare e Molecolare all'Università di Uppsala
- Robert Kerbel - *Senior Scientist* del Programma di Ricerca in Biologia Cellulare e Molecolare del *Sunnybrook Health Sciences Centre* di Toronto (Canada), Professore dei Dipartimenti di Biofisica Medica e di Medicina di Laboratorio e Patobiologia all'Università di Toronto, e titolare della cattedra di ricerca nazionale canadese in Biologia dei Tumori, Angiogenesi e Terapia Antiangiogenica
- Jean-Paul Prieels - *Advisor* presso GSK Vaccines, presidente del Consiglio di Amministrazione di ImmuneHealth, nonché membro del Consiglio di Amministrazione e del Consiglio Scientifico di numerose imprese ed istituzioni di ricerca *biotech* focalizzate in particolare sull'immunoterapia e sulla terapia cellulare.
- Alberto Sobrero - Direttore dell'Unità di Oncologia Medica dell'Ospedale San Martino di Genova, è stato membro del Comitato di Revisione dei Protocolli (*Protocol Review Committee*) dell'Organizzazione Europea per la Ricerca e la Terapia del Cancro (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*)
- Didier Trono - Direttore vicario del polo di competenze "Frontiere della genetica" della Fondazione Nazionale della Scienza svizzera, e decano della scuola di Scienze della vita alla *Ecole Polytechnique Fédérale* di Losanna (Svizzera)

I *curricula* professionali dei membri del Consiglio Scientifico sono pubblicati sul sito web della Società (www.molmed.com).

Resoconto intermedio di gestione

1. Dati di sintesi

1.1 Dati economici

<i>(importi in migliaia di Euro)</i>	3° trimestre 2014	3° trimestre 2013	01.01.2014 - 30.09.2014 (a)	01.01.2013- 30.09.2013 (b)	Variazione (a-b)	Variazione %
Ricavi operativi	3.444	685	8.148	3.409	4.739	139,0%
<i>Di cui ricavi per attività c.to terzi</i>	3.323	613	7.553	3.101	4.452	143,6%
Costi operativi	4.893	5.119	18.388	17.893	495	2,8%
Risultato operativo	(1.449)	(4.434)	(10.240)	(14.484)	4.244	29,3%
Proventi e oneri finanziari netti	(66)	(24)	(285)	(170)	(115)	67,6%
Risultato del periodo	(1.515)	(4.457)	(10.525)	(14.654)	4.129	28,2%

1.2 Investimenti

<i>(importi in migliaia di Euro)</i>	1.1.2014- 30.09.2014 (a)	1.1.2013- 30.09.2013 (b)	Variazione (a-b)	Variazione %
Investimenti	668	248	420	169,4%

1.3 Posizione finanziaria netta

<i>(importi in migliaia di Euro)</i>	30 settembre 2014 (a)	30 giugno 2014 (b)	31 dicembre 2013	Variazione (a-b)	Variazione %
Posizione finanziaria netta	12.064	5.723	7.528	6.341	110,80%

1.4 Numero dipendenti

	30 settembre 2014	30 giugno 2014	31 dicembre 2013
Numero medio dipendenti	113	112	105

2. *Notizie sulla Società*

MolMed è una Società di biotecnologie mediche, nata nel 1996 e focalizzata su ricerca, sviluppo e validazione clinica di terapie innovative per la cura del cancro. Da marzo 2008, MolMed è quotata al Mercato Telematico Azionario (MTA) gestito da Borsa Italiana.

MolMed è stata costituita come spin-off dell'Istituto Scientifico San Raffaele nel campo della terapia genica e cellulare, applicata sia a malattie genetiche rare sia alle neoplasie ematologiche, con i primi studi clinici in pazienti affetti da leucemia. A partire dal 2000, si è evoluta da Società di servizi ad azienda di prodotto, con una focalizzazione primaria su nuove terapie per la cura del cancro. Oggi, MolMed è un'azienda consolidata, in grado di svolgere in proprio tutte le funzioni proprie di un'azienda biotecnologica di prodotto, dalla ricerca di base, alla produzione, fino alla validazione clinica delle proprie terapie sperimentali.

L'approccio di MolMed alla terapia del cancro è basato su una strategia integrata, che mira, da un lato, all'identificazione e allo sviluppo di farmaci in grado di ridurre la massa tumorale e di rallentarne la crescita e, dall'altro, alla messa a punto di terapie altamente selettive per l'eliminazione del tessuto tumorale residuo.

MolMed ha un portafoglio-prodotti unico per innovatività, diversificazione degli approcci terapeutici e peculiarità tecnologiche. Le sue terapie sperimentali sono nuove, completamente originali, capostipiti di nuove classi di prodotti terapeutici. A inizio del 2014 MolMed vanta, caso unico tra le *biotech* italiane, due prodotti antitumorali in Fase III della sperimentazione clinica, entrambi frutto delle proprie piattaforme tecnologiche:

TK, una terapia cellulare che consente il trapianto di midollo osseo da donatori parzialmente compatibili con il paziente, in Fase III per la cura delle leucemie ad alto rischio. A inizio Marzo 2014 la Società ha presentato all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) la domanda per l'ottenimento del *Conditional Marketing Authorisation per la terapia TK (Zalmoxis)*. La domanda è stata validata dall'EMA a fine Marzo 2014 ed è formalmente iniziato il processo di valutazione. Il *Conditional Marketing Authorisation*, una volta ottenuto, permette l'immissione sul mercato della terapia benché la stessa si trovi ancora nella fase di studio clinico.

NGR-hTNF, un nuovo agente terapeutico per i tumori solidi che mostra un'attività antitumorale attraverso il suo legame specifico con i vasi sanguigni che alimentano la massa tumorale. NGR-hTNF è oggetto di un largo programma di sviluppo clinico, che comprende 11 studi clinici completati (quattro di Fase I, sette di Fase II nelle indicazioni mesotelioma, tumori del colon-retto, del polmone a piccole cellule e non a piccole cellule, del fegato e dell'ovaio), uno studio clinico di Fase III in corso per il trattamento di seconda linea del mesotelioma e 3 studi clinici di Fase II in corso nel mesotelioma pleurico (terapia di mantenimento di prima linea), nel tumore dell'ovaio e nei sarcomi dei tessuti molli.

MolMed ha sede a Milano, all'interno del parco scientifico biomedico San Raffaele. Questa sede offre vantaggi importanti, permettendo a MolMed di complementare le proprie risorse di ricerca e di sviluppo clinico con le eccellenti risorse e capacità scientifiche, tecnologiche e cliniche offerte dall'istituzione che la ospita. In particolare, MolMed detiene un diritto di opzione su tutta la proprietà intellettuale generata dai progetti di ricerca condotti dall'Istituto Scientifico San Raffaele nell'ambito della terapia genica e molecolare in campo oncologico e dell'AIDS.

A livello internazionale, la Società ha instaurato dal 2003 un'alleanza strategica con Takara Bio Inc., importante azienda biotecnologica giapponese quotata sul mercato azionario di Tokio, attraverso accordi di co-sviluppo e di licenza dei prodotti di terapia cellulare di MolMed per i principali mercati asiatici.

MolMed è in possesso del certificato di Officina Farmaceutica, rilasciato dall'AIFA, e possiede un impianto GMP formalmente autorizzato alla produzione di prodotti medicinali di terapia cellulare e genica ad uso clinico, adeguato a supportare tutti gli stadi di sviluppo delle terapie, compresi gli studi clinici registrativi. Nel corso del 2013 è inoltre stato sottoscritto un accordo finalizzato alla futura locazione di un immobile all'interno del parco scientifico denominato "Open Zone" di Bresso (Milano) e appartenente al gruppo chimico-farmaceutico Zambon, propedeutico all'attuazione dell'ampliamento della capacità produttiva della Società.

Grazie alla propria *leadership* consolidata in tale settore, MolMed ha stretto accordi con i maggiori attori del mercato di terapie geniche e cellulari, tra i quali si ricordano Fondazione Telethon – con la quale è in vigore un accordo per lo sviluppo di 6 terapie per malattie genetiche rare – e GlaxoSmithKline, con la quale è del 2013 l'ultimo accordo per la produzione di terapia genica per il trattamento della malattia ADA-SCID.

La *mission* di MolMed è principalmente quella di concentrare impegno e risorse nello sviluppo di nuove cure per il cancro, combinando l'eccellenza scientifica e di ricerca con un'alta efficienza nella gestione aziendale, focalizzata su un chiaro progetto industriale.

3. *Combattere il cancro*

3.1 *Una sfida globale*

L'attività di MolMed è focalizzata sull'oncologia medica, l'area terapeutica rivolta a combattere il cancro. Per cancro (o tumore maligno, o neoplasia), si intende qualsiasi tipo di crescita cellulare causata da un'anormale ed incontrollata proliferazione locale, che può avere origine in tessuti diversi, e la sua disseminazione, attraverso il flusso sanguigno o il sistema linfatico, ad altri organi, dando origine al processo di metastatizzazione a distanza.

Di fatto, il cancro è in realtà un ampio ed eterogeneo gruppo di malattie composto da oltre 200 tipi diversi di tumori, comunemente suddivisi in due grandi categorie: i tumori solidi e quelli del sangue (o neoplasie ematologiche).

Le modalità di trattamento convenzionali disponibili per i tumori solidi sono la chirurgia, la radioterapia e la farmacoterapia (o chemioterapia). La resezione chirurgica precoce è potenzialmente curativa per alcuni tipi di tumore. Tuttavia, il ricorso alla chirurgia a volte non è risolutivo, o è addirittura impraticabile per pazienti affetti da malattia in stadio avanzato. In questo caso, le opzioni disponibili sono solamente radioterapia e farmacoterapia, spesso impiegate in combinazione sequenziale. Per i tumori del sangue (leucemie e linfomi), questi trattamenti sono spesso seguiti dal trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Nell'ambito delle farmacoterapie, quelle oggi disponibili e più largamente diffuse sono basate su regimi che impiegano agenti citotossici, conosciuti come chemioterapie e caratterizzati da elevata tossicità, mancanza di specificità e benefici clinici spesso limitati nel tempo, che costringono i pazienti a passare da una linea di trattamento ad un'altra (se disponibile) una volta divenuti refrattari al trattamento in corso, o quando sia stata raggiunta la massima tossicità cumulativa tollerata.

Benefici clinici limitati nel tempo ed elevata tossicità degli attuali trattamenti consolidati determinano perciò un alto livello di fabbisogno terapeutico in oncologia, rendendola un'area ad alta densità di investimenti in ricerca e sviluppo e a potenziale molto elevato per nuove terapie basate su una migliore comprensione dei meccanismi alla base della trasformazione e della crescita tumorale, in grado quindi di offrire una maggiore selettività, una riduzione della tossicità ed un incremento dell'efficacia curativa e della sopravvivenza dei pazienti.

Attualmente, l'oncologia costituisce il segmento principale del mercato farmaceutico complessivo, ed anche quello in più rapida crescita¹. In Europa, Stati Uniti d'America e Giappone il cancro è la seconda più diffusa causa di morte, ed in tempi recenti è stata osservata una crescita dell'insorgenza di nuovi casi. Questo fenomeno è dovuto ad una combinazione di svariati fattori. In primo luogo, l'invecchiamento della popolazione a livello mondiale. Questo comporta di per sé un incremento nell'incidenza del cancro, considerato che il rischio d'insorgenza per tutti i tipi di tumore aumenta con l'età. Inoltre, man mano che le terapie antitumorali diventano più efficaci nel prolungare la sopravvivenza dei pazienti, aumenta il numero di pazienti che convivono con la malattia.

E' proprio il livello estremamente elevato del fabbisogno terapeutico in oncologia, in particolar modo per alcuni tipi di tumori, ad aver determinato in modo decisivo l'avvento delle terapie innovative, basate su farmaci biologici o comunque derivate dall'impiego delle biotecnologie. Le terapie innovative hanno in

¹ "IMS Health Top 15 Global Therapeutic Classes 2008", IMS Health, 2009.

comune la caratteristica di essere specifiche e mirate, vale a dire dirette verso determinati bersagli molecolari coinvolti nella trasformazione tumorale o nella sua crescita, e grazie all'azione mirata presentano una notevole riduzione della tossicità sistemica rispetto alle terapie convenzionali.

I bersagli molecolari dei nuovi farmaci mirati possono essere specifici per un particolare tipo di tumore, oppure essere comuni a cellule di tumori diversi, o ancora essere caratteristici dei vasi sanguigni che alimentano la massa tumorale oppure dei fattori che ne alimentano la formazione e la crescita: nel secondo e terzo caso, offrono l'opportunità di un'espansione trasversale della terapia, con potenziale applicazione per diverse indicazioni oncologiche.

Infine, le nuove terapie mirate spesso possono essere impiegate sia come nuove opzioni alternative ai regimi esistenti, sia come agenti potenziatori o in sinergia coi regimi esistenti stessi. La tendenza corrente nella ricerca sul cancro è l'impiego di una combinazione di diverse classi di agenti terapeutici anziché di un unico approccio: in prospettiva, l'introduzione sul mercato di terapie innovative di nuova generazione dovrebbe permettere un ulteriore incremento della sopravvivenza e della qualità della vita dei pazienti, avvicinando l'obiettivo di ridurre le patologie tumorali oggi rapidamente progressive e con esito mortale a malattie croniche controllate.

I prodotti e le strategie terapeutiche messe a punto da MolMed si inseriscono specificamente lungo questi filoni di identificazione e sviluppo di nuovi agenti biologici anti-tumorali.

3.2 Le terapie sviluppate da MolMed mirano alla cura dei tumori gravi ad alto fabbisogno terapeutico

Le attività di MolMed consistono principalmente nell'identificazione, caratterizzazione e sviluppo – pre-clinico, farmaceutico e clinico - di nuove terapie per indicazioni oncologiche molto diverse per tipologia e diffusione, ma accomunate dalla gravità e da un effettivo bisogno di nuove opzioni terapeutiche.

Incidenza (Europa, Nordamerica, Giappone e Australia)

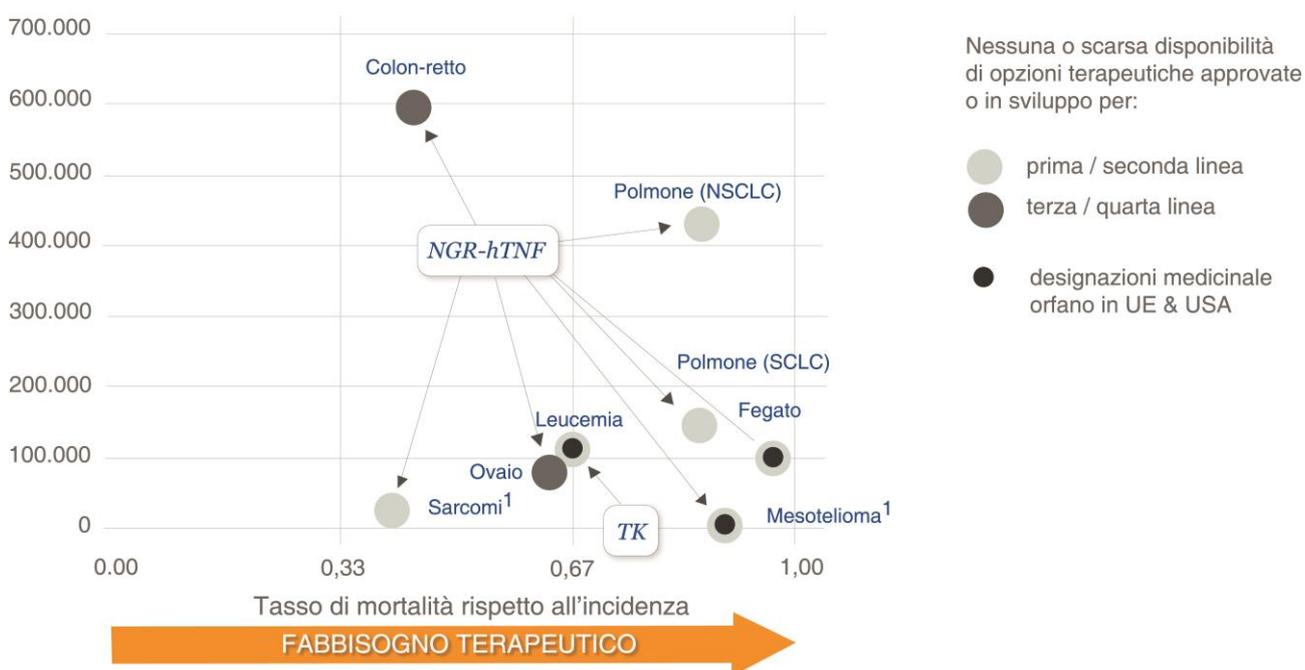


Figura 1. Indicazioni delle terapie sperimentali di MolMed negli studi clinici in corso

Fonti: Globocan Database 2008; ¹ stima MolMed

Da un lato, l'attenzione della Società è focalizzata su tumori considerati rari o comunque poco diffusi, sebbene in rapida crescita a causa di esposizione ambientale che ne costituiscono concause di insorgenza, per i quali le opzioni terapeutiche attualmente disponibili sono scarsissime o addirittura mancanti, come nel caso delle leucemie acute ad alto rischio, del mesotelioma pleurico maligno, del carcinoma del fegato, del carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) e dei sarcomi dei tessuti molli.

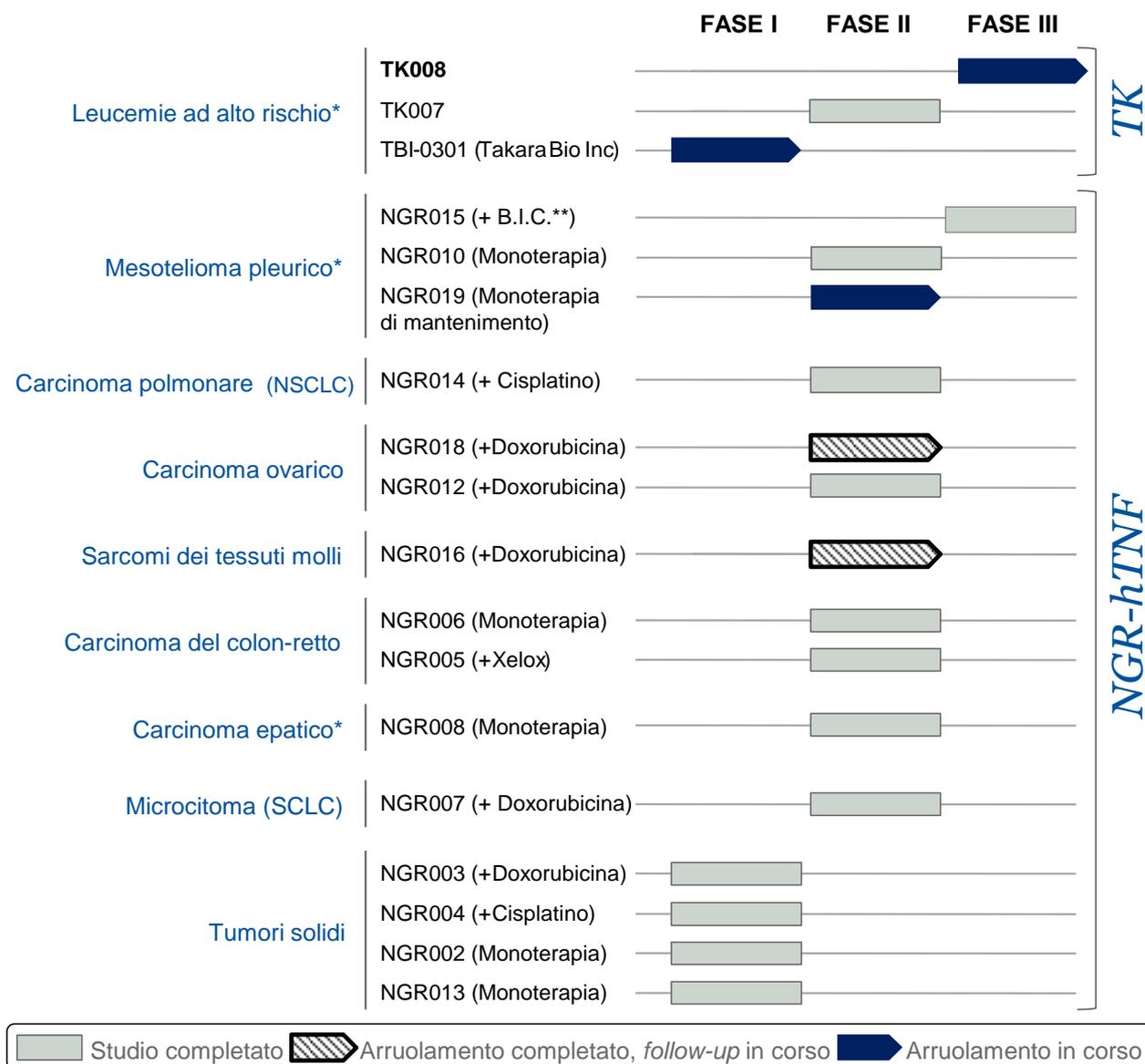
D'altro lato, la sperimentazione clinica delle terapie di MolMed è indirizzata a tumori molto più diffusi e quindi oggetto di maggiore attenzione dal punto di vista dello sviluppo o della disponibilità di opzioni terapeutiche - quali i carcinomi del colon-retto, dell'ovaio e del polmone non microcitico (NSCLC) - ma per i quali molti dei pazienti sviluppano, nel corso del temporesistenza per perdita di efficacia delle terapie standard nel controllo della malattia. Per questi pazienti pesantemente pre-trattati, per i quali non vi sono più linee di trattamento efficaci, MolMed è impegnata nello sforzo di offrire una nuova opzione terapeutica.

Per affrontare con successo la cura di ciascuno di questi tumori, MolMed sta sviluppando due terapie sperimentali, entrambe nuove, completamente originali e capostipiti di nuove classi terapeutiche, frutto di due differenti approcci tecnologici:

- **TK**, un prodotto di terapia cellulare per il trattamento dei tumori del sangue: si tratta di una terapia volta a rendere accessibile a tutti i pazienti le potenzialità curative del trapianto di cellule staminali del sangue derivate dal midollo osseo di un donatore sano, che oggi è praticabile in maniera sicura ed efficace solamente nel caso in cui il donatore sia pienamente compatibile con il paziente, condizione che si verifica solamente per il 50% dei pazienti candidati alla cura;
- **NGR-hTNF**, un biofarmaco mirato ai vasi tumorali per il trattamento dei tumori solidi: questo approccio si avvale di un particolare tipo di farmaco, un agente selettivo il cui bersaglio molecolare è una struttura presente unicamente sulle pareti dei vasi sanguigni che alimentano la massa tumorale. L'azione anti-vascolare del farmaco taglia i rifornimenti di ossigeno e nutrienti al tumore, bloccandone la crescita.

4. Portafoglio-prodotti

Il portafoglio-prodotti di MolMed è caratterizzato dai due antitumorali in sperimentazione clinica avanzata, TK e NGR-hTNF. Nel corso dei primi 9 mesi del 2014, la maggior parte delle attività svolte dalle diverse funzioni aziendali si è focalizzata in particolare sullo sviluppo clinico di questi due prodotti sperimentali.



* Designazione di Farmaco Orfano in tali indicazioni

**Best Investigator's Choice: miglior terapia di supporto da sola o in combinazione con chemioterapia (doxorubicina, gemcitabina o vinorelbina)

Figura 2. Il portafoglio-prodotti di MolMed al 30 settembre 2014.

4.1 TK - terapia cellulare per la cura delle leucemie

TK è un prodotto sperimentale di terapia cellulare basata su cellule ingegnerizzate, che rende praticabile in maniera più sicura ed efficace il trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) anche da donatori parzialmente compatibili con il paziente, aprendo a tutti la porta di questa pratica, che costituisce l'unica terapia potenzialmente curativa disponibile, in particolare per le leucemie ad alto rischio.

Il trapianto di cellule staminali permette di rigenerare il sistema emopoietico ed immunitario di un paziente leucemico, gravemente compromesso dalla malattia e dalle cure di radio e farmacoterapia cui deve sottoporsi prima del trapianto; il trapianto però ha bisogno di tempo - diversi mesi - per differenziarsi nelle cellule mature di un sistema immunitario pienamente funzionale. Nel frattempo, il paziente è privo di difese contro le infezioni e contro le ricadute leucemiche, ed è necessario che possa fruire di una protezione sostitutiva: in caso di piena compatibilità del donatore, questa viene fornita dai linfociti T del donatore stesso, in grado di combattere le infezioni, ed anche di riconoscere ed eliminare cellule tumorali residue. Tuttavia, i linfociti del donatore non possono venire impiegati come protezione sostitutiva se il donatore è solo parzialmente compatibile con il paziente, perché in tal caso si rivelano un'arma a doppio taglio: da un lato forniscono un effetto immunoterapeutico efficace contro infezioni e ricadute leucemiche, dall'altro però comportano un altissimo rischio di aggressione anche ai tessuti normali del paziente, noto come malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD), procurando danni gravissimi. Questo limite ne ha finora impedito l'uso in tutti i casi di non perfetta compatibilità tra donatore e paziente, vanificando l'opzione del trapianto per la metà dei pazienti leucemici.

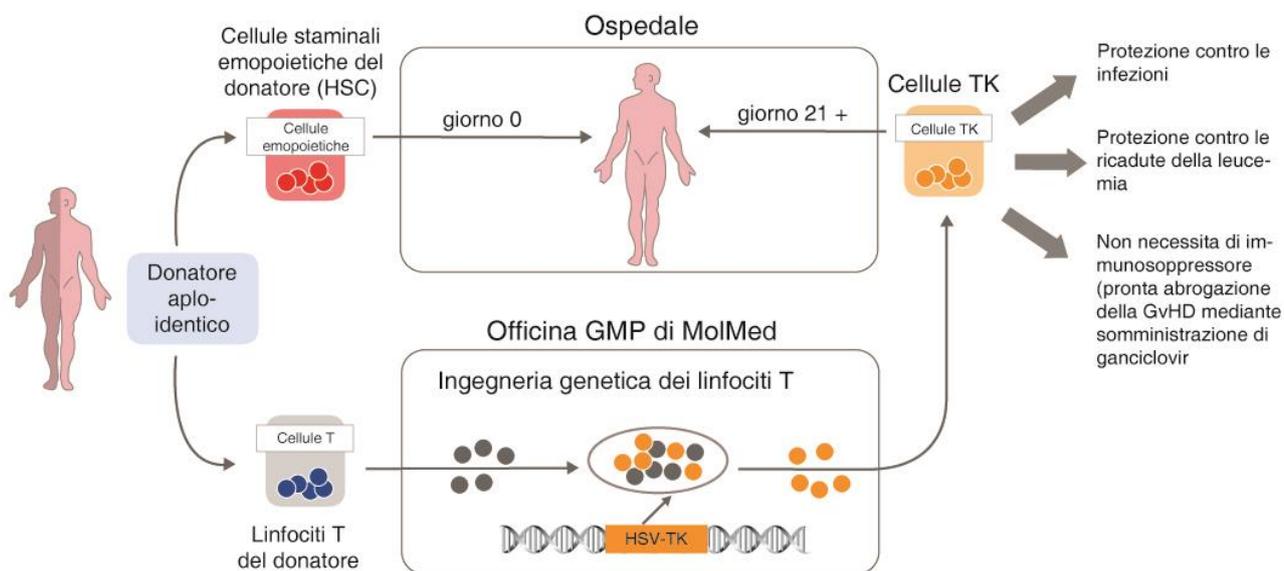


Figura 3. Sintesi della procedura della terapia TK nel trapianto da donatore parzialmente compatibile

La terapia TK è stata progettata per permettere di beneficiare dell'azione protettiva dei linfociti T del donatore, indispensabile per l'effettivo successo del trapianto, anche in caso di compatibilità solamente parziale tra donatore e paziente. La terapia TK consiste nel modificare geneticamente i linfociti del donatore in modo da dotarli di un sistema di spegnimento mirato, che si attiva solamente per le cellule coinvolte nell'innescò di GvHD. A tale scopo, i linfociti T del donatore vengono trasdotti con un gene - TK, appunto - che li rende sensibili ad un semplice farmaco antivirale, il ganciclovir. In caso di insorgenza di GvHD, i linfociti coinvolti nell'aggressione, e solo quelli, possono essere prontamente eliminati con la

somministrazione del farmaco alla comparsa dei primi sintomi e in assenza di impiego di immunosoppressione radicale e prolungata. TK permette quindi di mantenere tutti i benefici di presidio immunitario supplente svolto dai linfociti T del donatore, per il tempo necessario al trapianto di cellule staminali per generare un sistema immunitario nuovo, completo e duraturo, ed apre così la porta del trapianto a tutti, dato che un donatore familiare parzialmente compatibile è prontamente disponibile praticamente per ogni paziente candidato alla cura.

TK ha ottenuto la designazione di Medicinale Orfano sia nell'Unione Europea, sia negli Stati Uniti.

L'esito della sperimentazione di Fase II di TK (studio TK007), pubblicato su *The Lancet Oncology*², ha dimostrato che l'introduzione della terapia TK in aggiunta all'aplo-trapianto permette di ottenere una rapida ed efficace immunoricostruzione in pazienti adulti affetti da leucemie ad alto rischio, riducendo notevolmente la mortalità legata a questo tipo di trapianto ed incrementando la sopravvivenza senza malattia a lungo termine. Dati di *follow-up* a lungo termine sul beneficio clinico a seguito del trattamento con TK mostrano che nei pazienti trattati (compresi i primi pazienti arruolati nello studio di Fase III) si osserva il rapido ripristino post-trapianto di un sistema immunitario pienamente funzionale per effetto delle cellule TK.

Nel corso dei primi 9 mesi del 2014 sono stati presentati³ dati cumulativi su oltre 130 pazienti trattati con la tecnologia TK nel corso dei diversi studi svolti in ambito accademico, nello studio di Fase I/II e nello studio registrativo di Fase III attualmente in corso. Tale analisi ha mostrato che tale approccio terapeutico è in grado di offrire a pazienti affetti da leucemie ad alto rischio l'abolizione dell'immunosoppressione post-trapianto, una rapida immunoricostruzione e un controllo efficace della GvHD nel contesto del trapianto da donatore aploidentico. Sono inoltre stati presentati per la prima volta dati sull'attività anti-leucemica delle cellule TK. Complessivamente, tali effetti mostrano un incremento rilevante della sopravvivenza nei pazienti trattati rispetto ai dati storici.

In tale occasione è stata altresì mostrata un'analisi sui primi pazienti trattati con TK nello studio di Fase III attualmente in corso (TK008), dalla quale emergono un ulteriore aumento dei tassi di sopravvivenza e una correlazione inversa tra la dose cellulare somministrata e la probabilità di ricaduta leucemica.

Ulteriori dati dello studio TK008 sono inoltre stati presentati al 50° congresso della American Society for Clinical Oncology (ASCO), tenutosi a Chicago dal 30 maggio al 3 giugno 2014. L'analisi dei primi 24 pazienti arruolati nel braccio TK di questo studio randomizzato di Fase III indica una sopravvivenza libera da malattia a 1 anno (l'obiettivo primario dello studio) pari al 74%: questo risultato supera largamente l'obiettivo predefinito al 52% nel braccio TK contro il 30% previsto per il braccio di controllo.

Da sottolineare inoltre che l'86% dei pazienti nel braccio TK erano vivi a un anno (sopravvivenza globale, obiettivo secondario dello studio) e che tali risultati incrementavano a 85% per la sopravvivenza libera da malattia e a 100% per la sopravvivenza globale nei pazienti che avevano raggiunto l'immunoricostruzione.

L'effetto terapeutico delle cellule TK è stato ulteriormente confermato da un bassissimo tasso di recidiva leucemica a 1 anno (16% - che si azzerava nei pazienti che hanno ricevuto dosi di TK maggiori) e da una

² Ciceri, Bonini et al, *Lancet Oncology* 2009;10:489-500

³ *European Society for Blood & Marrow Transplantation (BMT) Tandem Meetings* 2013, Salt Lake City (USA), 13-17 febbraio 2013

bassissima mortalità non legata a recidiva leucemica (10% - che si azzerava nei pazienti che avevano raggiunto l'immunoricostruzione).

Lo studio TK008 viene condotto in pazienti adulti affetti da leucemie acute ad alto rischio sottoposti ad aplo-trapianto. Lo studio è volto a dimostrare l'efficacia terapeutica e la tollerabilità del prodotto sperimentale, e confronta i risultati dell'aplo-trapianto con o senza l'aggiunta di TK, con una randomizzazione di 3 a 1 a favore dell'aggiunta di TK. L'obiettivo primario dello studio è la sopravvivenza libera da malattia valutata su una popolazione di 170 pazienti; gli obiettivi secondari includono la sopravvivenza globale, la riduzione della mortalità legata alla procedura dell'aplo-trapianto, il profilo di sicurezza e la qualità della vita dei pazienti (Identificativo dello studio in www.clinicaltrials.gov: NCT00914628).

Nell'ottica di offrire un ulteriore beneficio clinico ai pazienti, nel corso del 2012 la Società ha apportato due importanti modifiche nel disegno dello studio di Fase III. La prima consiste nell'allargamento dell'indicazione ai pazienti con recidiva leucemica, che si aggiungono a quelli con remissione di malattia; la seconda prevede l'inserimento nel braccio di controllo di un'ulteriore opzione terapeutica, basata sull'impiego del trapianto di midollo non manipolato seguito dalla somministrazione di ciclofosfamide nel periodo post-trapianto. Secondo le stime della Società, queste modifiche potrebbero incrementare sensibilmente il numero dei pazienti arruolabili per ogni centro ed il potenziale di adesione dei centri allo studio.

Nel corso dei primi nove mesi del 2014 la Società ha inoltre sottomesso una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio presso l'ente regolatorio europeo (EMA) attraverso una procedura specifica (*Conditional Marketing Authorisation*) che si basa sui dati clinici di fase II. Tale sottomissione è stata validata dall'EMA il 26 marzo 2014, dando inizio al processo di valutazione del dossier. Questa richiesta di procedura particolare è possibile nel caso di TK grazie alla rarità dell'indicazione (TK ha ottenuto la designazione di Medicinale Orfano), al favorevole rapporto rischio/beneficio e alla dimostrazione di sicurezza ed efficacia clinica. I dati di efficacia clinica, ed in particolare quelli di sopravvivenza a lungo termine dei pazienti trattati con TK, verranno utilizzati durante la fase di analisi e discussione del dossier presentato all'EMA.

Per quanto riguarda la produzione di TK, nel corso dei primi 9 mesi del 2014 è proseguito il progetto di sviluppo di un sistema automatizzato, in collaborazione con la Società tedesca Miltenyi per la possibile applicazione del sistema automatizzato CliniMACS Prodigy al protocollo TK.

Le principali pubblicazioni relative a TK sono reperibili sul sito web della Società (www.molmed.com).

4.2 *NGR-hTNF - biofarmaco mirato ai vasi tumorali per la cura dei tumori solidi*

NGR-hTNF è un agente selettivo mirato ai vasi tumorali con modalità d'azione unica, primo nella classe dei complessi peptide/citochina in grado di mirare selettivamente ai vasi tumorali. E' una proteina omotrimerica, in cui ciascuno dei tre monomeri è formato dalla combinazione della potente citochina antitumorale hTNF con un peptide (NGR) che lega selettivamente un particolare complesso recettoriale, comprendente il recettore CD13, presente solamente sulla superficie delle cellule endoteliali che formano le pareti dei vasi sanguigni che alimentano il tumore.

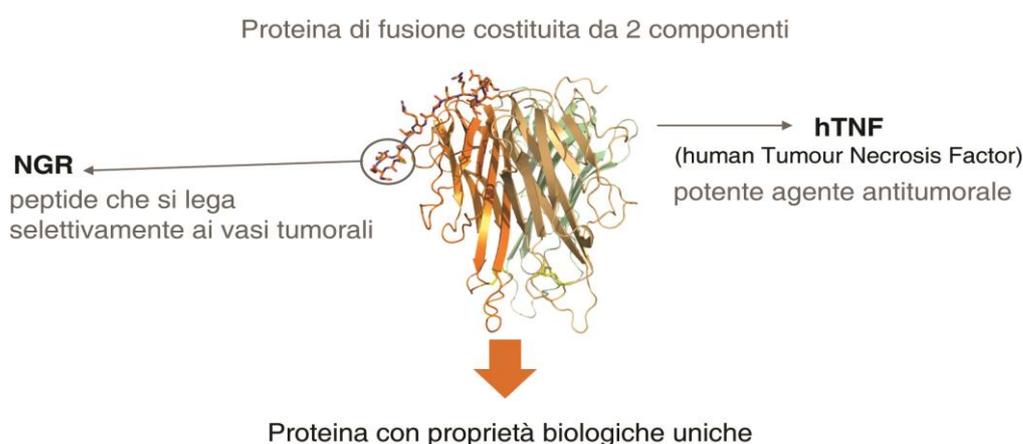


Figura 4. Struttura di un monomero della molecola di NGR-hTNF e proprietà delle sue componenti

NGR-hTNF agisce in modo mirato sui vasi sanguigni che alimentano la massa tumorale, svolgendo un'attività antivascolare che permette, tra l'altro, di migliorare l'accesso al tessuto tumorale dei farmaci somministrati in combinazione, incrementandone l'efficacia. Per questo, può essere impiegato sia come nuova opzione terapeutica a sé stante, sia in combinazione sinergica con la maggior parte dei regimi chemioterapici correnti.

Rispetto a tutti gli altri farmaci comunemente classificati come agenti che distruggono i vasi tumorali, NGR-hTNF appare esercitare la propria attività antivascolare ed antitumorale senza provocare l'innescio di meccanismi contro-regolatori dannosi: in particolare, non provoca né l'incremento presso il sito tumorale di infiltrati di cellule provenienti dal midollo osseo, né l'aumento di fattori di crescita in circolo, due fenomeni che stimolano la crescita di nuovi vasi tumorali, la ricrescita del tessuto tumorale dopo la terapia e la formazione di metastasi.

Lo sviluppo clinico di NGR-hTNF comprende la sperimentazione sia come monoterapia, sia in combinazione con diversi regimi chemioterapici, per un totale di sette indicazioni: carcinomi del colon-retto, del fegato, del polmone - a piccole cellule (SCLC) e non microcitico (NSCLC) - e dell'ovaio, mesotelioma pleurico maligno e sarcomi dei tessuti molli. Per il mesotelioma maligno ed il carcinoma del fegato, NGR-hTNF è stato designato medicinale orfano sia negli Stati Uniti sia nell'Unione Europea. I dati clinici finora ottenuti da MolMed dimostrano l'efficacia clinica di NGR-hTNF nei sette diversi tipi di tumori solidi, che comprendono due indicazioni orfane ed altre neoplasie molto più diffuse, per un mercato potenziale totale di oltre 1,4 milioni di nuovi casi all'anno in Europa, Nord America e Giappone.

Nel corso del 2012, l'inclusione del 70% dei 390 pazienti previsti ha consentito un rapidissimo completamento dell'arruolamento nello studio registrativo di Fase III nel mesotelioma pleurico maligno recidivante (studio NGR015). Allo studio hanno partecipato oltre 40 centri in 12 paesi in Europa, Nord America ed Egitto. NGR015 è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, su pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno resistente o refrattario al trattamento chemioterapico standard con pemetrexed. Obiettivo primario dello studio è la sopravvivenza globale; gli obiettivi secondari includono la sopravvivenza senza progressione di malattia, il controllo della malattia, il profilo di tollerabilità e la qualità della vita dei pazienti. La sperimentazione prevede la somministrazione settimanale di NGR-hTNF o placebo in aggiunta alla "miglior scelta dello sperimentatore" (*Best Investigator's Choice*), che consiste nella terapia di supporto da sola o combinata con un agente chemioterapico selezionato tra doxorubicina, gemcitabina o vinorelbina (Identificativo dello studio in www.clinicaltrials.gov: NCT01098266).

A inizio maggio 2014 sono stati ottenuti i risultati di tale studio di Fase III: pur non avendo raggiunto l'*endpoint* primario sulla sopravvivenza globale (OS) in tutta la popolazione, lo studio clinico ha mostrato un aumento statisticamente significativo ($p=0,02$, analisi non stratificata; $p=0,01$, analisi stratificata) del 40% sia della sopravvivenza globale sia della sopravvivenza libera da progressione della malattia nella popolazione di pazienti a prognosi peggiore, che erano andati in progressione durante o subito dopo la chemioterapia di prima linea. Questi pazienti rappresentano il 50% dell'intera popolazione e sono stati identificati mediante un'analisi pre-specificata nel protocollo basata sull'intervallo libero da trattamento dopo completamento della chemioterapia di prima linea.

Ulteriori dati sono stati illustrati al 50° congresso della *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) mostrano un incremento dell'impatto di NGR-hTNF sulla sopravvivenza in parallelo con la durata della terapia, che è risultato particolarmente marcato nei pazienti trattati per almeno tre mesi, nei quali la durata mediana della sopravvivenza è quasi raddoppiata rispetto ai pazienti del braccio di controllo: 16,5 vs 9,8 mesi.

Tali dati, principalmente ottenuti in combinazione con gemcitabina o vinorelbina in una malattia particolarmente aggressiva e resistente alla chemioterapia standard, assumono notevole rilevanza in quanto confermano l'efficacia precedentemente dimostrata dalla combinazione di NGR-hTNF e gemcitabina nello studio di prima linea di Fase II in pazienti affetti da carcinoma polmonare a istologia squamosa, che hanno una prognosi peggiore rispetto agli altri istotipi non squamosi.

In virtù dei risultati sin qui ottenuti, si prevede di continuare nelle attività di ricerca di un partner industriale, finalizzate ad un accordo di *outlicensing* del prodotto e, parallelamente, di avviare l'iter di richiesta all'agenzia europea EMA di *Conditional Approval* per l'indicazione trattamento del mesotelioma pleurico in seconda linea nei pazienti con prognosi più severa, una volta completato lo sviluppo industriale del prodotto.

I risultati di due ulteriori studi randomizzati di Fase II presentati ad ASCO hanno chiaramente confermato l'effetto del trattamento con NGR-hTNF sulla durata della sopravvivenza.

In uno studio randomizzato a quattro bracci di Fase II in pazienti affetti da sarcoma, il trattamento settimanale a basse dosi di NGR-hTNF in combinazione con doxorubicina ha indotto un raddoppio statisticamente significativo della sopravvivenza rispetto agli altri regimi valutati, che comprendevano la combinazione di NGR-hTNF ad alto dosaggio con doxorubicina o la monoterapia a basse o ad alte dosi. Il tasso di sopravvivenza a 3 anni con questa schedula ha superato il 40% e, in particolare, risultati simili

sono stati ottenuti sia in pazienti chemo-naive che pretrattati, ulteriormente confermando così l'elevata efficacia di NGR-hTNF nelle malattie più aggressive e chemo-resistenti.

Nello studio randomizzato di Fase II in pazienti con carcinoma ovarico resistente o refrattario alla terapia standard, NGR-hTNF in combinazione con antracicline ha incrementato la sopravvivenza globale nelle pazienti con conta linfocitaria normale o elevata, rispetto alle pazienti trattate solo con antracicline.

Inoltre, NGR-hTNF ha confermato in queste vaste popolazioni di pazienti un profilo di tollerabilità molto favorevole anche in combinazione con i diversi agenti chemioterapici somministrati.

Nel loro insieme, queste evidenze cliniche sono coerenti col meccanismo di azione del farmaco, basato sia su un maggiore penetrazione della chemioterapia nella massa tumorale sia sull'interazione con il sistema immunitario dell'ospite. Nel corso dei primi nove mesi del 2014 è continuato il follow-up dei pazienti arruolati in studi randomizzati di Fase II e III nei sarcomi dei tessuti molli (NGR016), nel carcinoma ovarico (NGR018) e nel mesotelioma (NGR015). E' inoltre proseguito l'arruolamento dei pazienti nello studio randomizzato di Fase II nel mesotelioma come terapia di mantenimento di prima linea (studio NGR019) il quale – con l'arruolamento del primo paziente in Russia lo scorso dicembre – è stato esteso anche in Europa dell'Est dove nei prossimi anni l'incidenza di malattia e il fabbisogno terapeutico potrebbero diventare più elevati.

I risultati fin qui ottenuti negli studi randomizzati di Fase II per il trattamento di diversi tumori solidi supportano il potenziale terapeutico del prodotto, che potrà trovare applicazione in un ampio spettro di indicazioni oncologiche.

Le principali pubblicazioni relative a NGR-hTNF - sia come presentazioni congressuali che come articoli completi per pubblicazioni *open source* - sono reperibili sul sito web della Società (www.molmed.com).

In termini di produzione, incremento di scala e formulazione, NGR-hTNF è una proteina di fusione adatta allo sviluppo industriale; viene prodotta via DNA ricombinante nel batterio-ospite *Escherichia coli* con un processo di fermentazione e di purificazione. La produzione della molecola - che costituisce il principio attivo del farmaco sperimentale - e del prodotto medicinale nella sua formulazione finale sono affidate ad aziende esterne specializzate. Finora, è stato prodotto un totale di nove lotti GMP di NGR-hTNF: sette lotti di principio attivo sono stati utilizzati per gli studi clinici di Fase I e Fase II, mentre gli ultimi due lotti, da cui sono stati ricavati due lotti GMP di prodotto medicinale finale, sono destinati a coprire il fabbisogno delle sperimentazioni randomizzate (di Fase II e Fase III). Anche nel corso del 2014, MolMed ha proseguito il progetto di ulteriore incremento di scala per la produzione commerciale di NGR-hTNF, perseguendo la medesima strategia di esternalizzazione.

4.3 *Programma biofarmaci mirati ai vasi o ai tessuti tumorali*

NGR-IFN γ

NGR-hTNF è il capostipite di un programma volto allo sviluppo di biofarmaci mirati ai vasi oppure ad altri bersagli tumorali. Una seconda molecola scaturita da tale programma, costituita ancora dalla fusione del peptide NGR con una citochina, è NGR-IFN γ , che associa NGR all'interferone- γ ed è in fase di sviluppo preclinico. Analogamente a quanto osservato nel caso di NGR-hTNF, anche NGR-IFN γ mostra una localizzazione mirata sui vasi tumorali di nuova formazione, mediata dalle interazioni tra le due componenti della molecola – il peptide NGR ed IFN γ – ed entrambi i rispettivi recettori, CD13 ed IFN-R, mentre non si osserva alcuna localizzazione sui tessuti sani. In modelli animali, è stata riscontrata un'attività antitumorale in assenza di effetti tossici significativi, ed in particolare un'attività tumorale a

bassa dose in modelli murini di linfoma, carcinoma del colon e della prostata; in quest'ultimo, è stato osservato un prolungamento della sopravvivenza a seguito di somministrazioni multiple di NGR-IFN γ .

5. *Attività di sviluppo e produzione GMP conto terzi*

MolMed ha sviluppato negli anni una competenza specifica nel settore della terapia genica e cellulare, incluso l'uso di cellule staminali per diverse patologie o tessuti, che posiziona la Società tra i principali players a livello internazionale.

MolMed svolge attività conto terzi su misura per progetti in quest'ambito, offrendo competenze di alto livello per lo sviluppo, la realizzazione e la validazione di terapie sperimentali, dagli studi preclinici alla sperimentazione clinica di Fase III, oltre alla messa a punto di procedure innovative di controllo che rispondano ai requisiti propri delle nuove terapie avanzate basate su cellule. In particolare, MolMed si colloca all'avanguardia per capacità ed esperienza nella produzione ad uso clinico secondo le GMP correnti (cGMP, *current Good Manufacturing Practices*, le buone norme di produzione richieste dalle autorità regolatorie per i medicinali ad uso umano) di vettori virali e di cellule geneticamente ingegnerizzate specifiche per il paziente.

Nel corso dei primi 9 mesi del 2014 sono proseguite le attività previste dai due importanti accordi stipulati nel 2011, rispettivamente con Fondazione Telethon e GlaxoSmithKline (GSK), per lo sviluppo e la produzione di terapie geniche sperimentali altamente innovative per un totale di sette malattie rare, tutte causate dal funzionamento difettoso di un singolo gene, per cui è possibile sviluppare una potenziale cura inserendo la forma correttamente funzionante del gene nelle cellule staminali prelevate dal midollo osseo del paziente stesso, mediante tecniche di ingegneria genetica *ex vivo*. Inoltre a novembre 2013 è stato siglato un ulteriore accordo con GSK per la produzione per conto di quest'ultima della terapia genica sperimentale per uso compassionevole in pazienti affetti da *Adenosine Deaminase Deficiency – Severe Combined Immune Deficiency* (ADA-SCID).

Tali attività stanno consolidando la leadership tecnologica della Società in quest'ambito e hanno portato ad un incremento del 143,6% dei ricavi per attività conto terzi nei primi 9 mesi del 2014 (€ 7.553 migliaia) rispetto allo stesso periodo del 2013 (€ 3.101 migliaia).

5.1 *Sviluppo*

Le attività di sviluppo, condotte da personale con grande esperienza in biologia cellulare, virologia e biologia molecolare, riguardano la progettazione e l'ottimizzazione di processi e metodi analitici allo scopo di trasferire metodologie di produzione dal laboratorio alla fase produttiva di grado GMP. In tale ambito, si sta attuando la messa a punto di una piattaforma tecnologica per la produzione su larga scala, semi-stabile e stabile, di vettori lentivirali. Tale piattaforma si poggia su un solido portafoglio brevetti nell'ambito di terapia genica e cellulare consistente in dieci famiglie di brevetti per un totale di 106 brevetti concessi e 35 domande depositate che coprono alcuni geni per il trattamento di malattie genetiche e dei tumori, metodi e tecnologie per la manipolazione di cellule staminali emopoietiche e linfociti T, sistemi per la produzione di vettori virali, e linee cellulari di packaging per la produzione di vettori retrovirali e per la produzione stabile e semi-stabile di vettori lentivirali. Nel corso dei primi nove mesi del 2014 sono proseguite le seguenti attività relative allo sviluppo di terapie geniche sperimentali:

- attività di sviluppo per la produzione di vettori lentivirali da impiegare in protocolli clinici sperimentali di terapia genica per la beta-talassemia e la mucopolisaccaridosi di tipo I (MPS I), e supporto alle attività di validazione dei vettori in GMP. Tali attività vengono svolte nell'ambito dell'accordo con Fondazione Telethon;
- caratterizzazione di due linee cellulari per la produzione di vettori retrovirali da impiegare per la produzione della terapia genica di ADA-SCID e sviluppo dei metodi analitici per la produzione dei vettori in GMP. Le attività vengono svolte nell'ambito degli accordi con GlaxoSmithKline;
- sviluppo di *packaging cell lines* stabili per la produzione di vettori lentivirali di seconda e terza generazione. In particolare il 12 febbraio 2014 MolMed ha ottenuto la concessione da parte dell'Ufficio Europeo Brevetti di un brevetto che tutela sistemi di packaging stabili costitutivi per vettori lentivirali: tale brevetto sarà valido fino al 2031, e darà diritto all'esclusiva di mercato in 40 Paesi europei, inclusi Paesi appartenenti all'Unione Europea, Paesi dell'Europa dell'Est, la Svizzera e la Turchia;
- attività di sviluppo per la produzione di vettori lentivirali da impiegare in protocolli clinici sperimentali di terapia genica per la leucodistrofia metacromatica (MLD) e la sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) e supporto alle attività di validazione dei vettori in GMP;
- incremento di scala del processo di coltura cellulare di mesangioblasti per la successiva fase di produzione GMP. Tali attività sono svolte nell'ambito del progetto *OPTISTEM* per la cura della distrofia muscolare, co-finanziato dall'Unione Europea (EU-FP7), a cui MolMed partecipa come partner strategico di diversi enti di ricerca internazionali;
- sviluppo e ottimizzazione del processo di produzione di vettori lentivirali per studi preclinici in vivo nell'ambito del progetto *PERSIST* co-finanziato dall'Unione Europea;
- sviluppo e ottimizzazione del processo di produzione di vettori lentivirali e trasduzione di cellule staminali emopoietiche per studi preclinici in vivo nell'ambito del progetto *CELL-PID* co-finanziato dall'Unione Europea.

5.2 Produzione GMP

MolMed è in possesso del certificato di Officina Farmaceutica, rilasciato dall'AIFA, e possiede un impianto GMP formalmente autorizzato alla produzione di prodotti medicinali di terapia cellulare e genica ad uso clinico, adeguato a supportare tutti gli stadi di sviluppo delle terapie, compresi gli studi clinici regolatori.

L'impianto, che comprende sei camere sterili e un'area dedicata al fermentatore, oltre ad un'area separata di laboratori di Controllo Qualità, per una superficie totale di circa 1.400 mq, attualmente, soddisfa i requisiti richiesti dalle autorità regolatorie dell'Unione Europea (EMA) e degli Stati Uniti (FDA) per la produzione in asepsi di medicinali sterili ad uso clinico.

L'impianto GMP di MolMed, oltre a produrre la terapia cellulare TK per la propria sperimentazione clinica di Fase III, è impiegato anche per fornire servizi di terapia cellulare e genica a terzi. Le attività di servizio legate a produzioni GMP spesso includono anche la fornitura del relativo servizio di assistenza in materia di affari regolatori. Queste attività di servizio consentono alla Società di ottimizzare le proprie capacità produttive ed anche di costruire e coltivare collaborazioni strategiche.

Nel corso del primo dei primi nove mesi del 2014 sono proseguite le attività già in corso dal 2011, ed in particolare:

- sviluppo del processo di produzione in GMP della terapia genica per ADA-SCID, secondo contratto con GlaxoSmithKline, e produzione delle relative cellule trasdotte per il trattamento di pazienti compassionevoli, sempre per conto di GSK;
- produzione di cellule trasdotte con i vettori lentivirali per il trattamento sperimentale di pazienti affetti da MLD e WAS, sempre nell'ambito del già citato accordo con Fondazione Telethon;
- produzione di cellule per trattamento sperimentale di pazienti affetti da distrofia muscolare di Duchenne;
- fornitura di attività di servizio legate ad attività di Controllo Qualità (*test* di sterilità secondo Farmacopea).

Nel corso dei primi nove mesi del 2014 sono proseguite le attività previste dai tre importanti accordi stipulati nel 2011 e nel 2013 con GlaxoSmithKline (GSK) e Fondazione Telethon per lo sviluppo e la produzione di terapie geniche sperimentali per la cura di pazienti affetti da gravissime malattie ereditarie.

Nel corso dei primi 9 mesi del 2014 è inoltre continuato il progetto di realizzazione della nuova facility produttiva presso il parco scientifico denominato "Open Zone" di Bresso (Milano). La sede di Bresso permetterà di dotare MolMed di un ulteriore impianto produttivo di circa 3.300 m² che andrà ad aggiungersi a quello già operativo di circa 1.400m² sito presso la sede di Via Olgettina, più che triplicando la capacità produttiva attuale. Tale ampliamento, necessario per sostenere il trattamento dei pazienti con la terapia TK, permetterà anche, combinato alla leadership tecnologica nel settore della terapia delle malattie genetiche rare e della immunogenetherapy dei tumori, di posizionare MolMed come partner strategico per il big pharma e il biotech.

Un primo nucleo di circa 40 dipendenti MolMed si è già installato a partire dal mese di maggio 2014 negli uffici messi a disposizione della Società all'interno del parco Open Zone.

6. *Agevolazioni e incentivi*

Per il suo particolare ambito di attività, MolMed usufruisce di benefici derivanti da iniziative di finanza agevolata a carattere europeo, nazionale o regionale, che tendono a sostenere e a incentivare l'innovazione.

MolMed è partner strategico in due progetti co-finanziati dall'Unione Europea nell'ambito del 7° Programma Quadro di Ricerca & Sviluppo, in team con diversi enti di ricerca internazionali. I progetti, denominati "SUPERSIST" e "CELL-PID", vedono il coinvolgimento di MolMed in alcune attività di sviluppo e di produzione funzionali alla sperimentazione di terapie altamente innovative, oltre che in alcune attività di scambio e formazione di personale altamente specializzato.

Alla data del presente documento, il progetto più significativo nell'ambito delle agevolazioni rientranti nel 7° Programma Quadro, risulta essere "SUPERSIST". Il progetto, formalmente avviato a maggio 2013, ha una durata di 36 mesi e coinvolge, oltre a MolMed, quattro partner nazionali e internazionali. Il contributo complessivo al progetto concesso dalla Comunità Europea ammonta a circa Euro 6 milioni, e corrisponde al 75% del totale dei costi progettuali previsti. Il contributo spettante a MolMed, pari a circa il 50% del totale, ammonta a circa Euro 3 milioni. Le attività relative ai progetti sopra menzionati proseguiranno nei successivi periodi. Le agevolazioni previste sono costituite da un contributo alla spesa dal 50 al 75% dei costi che verranno sostenuti dalla Società nell'arco della durata dei progetti.

7. *Principali risultati ottenuti nei primi nove mesi del 2014*

7.1 *Attività di Ricerca e Sviluppo*

7.1.1. *Attività di sviluppo di TK*

- sottomissione in marzo del dossier per la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio attraverso una procedura particolare (*Conditional Marketing Authorization*) presso l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Questa richiesta si basa sulla rarità dell'indicazione (TK ha ottenuto la designazione di Medicinale Orfano), sul favorevole rapporto rischio/beneficio e sulla dimostrazione di sicurezza ed efficacia clinica;
- la presentazione in aprile al 40° convegno annuale della *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) di dati cumulativi sugli oltre 130 pazienti trattati con la terapia cellulare-genica TK nei diversi studi svolti in ambito accademico, nello studio di Fase I/II e nello studio registrativo di Fase III attualmente in corso. Tali dati mostrano la capacità del trattamento con TK di offrire ai pazienti affetti da leucemie ad alto rischio una rapida immunoricostituzione, una protezione contro le ricadute leucemiche e un controllo efficace della GvHD nel contesto del trapianto da donatore aploidentico, il tutto abolendo l'immunosoppressione post-trapianto. Complessivamente, tali effetti mostrano un incremento rilevante della sopravvivenza nei pazienti trattati rispetto ai dati storici;
- la presentazione in giugno al 50° convegno annuale della *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) di primi dati dallo studio randomizzato registrativo di Fase III TK008, attualmente in corso. L'analisi dei primi 24 pazienti arruolati nel braccio TK indica una sopravvivenza libera da malattia a 1 anno (l'obiettivo primario dello studio) pari al 74%: questo risultato supera largamente l'obiettivo predefinito al 52% nel braccio TK contro il 30% previsto per il braccio di controllo. Da sottolineare che l'86% dei pazienti nel braccio TK era vivo a un anno (sopravvivenza globale, obiettivo secondario dello studio). L'effetto terapeutico delle cellule TK è stato ulteriormente confermato da un bassissimo tasso di recidiva leucemica a 1 anno dal trattamento (16% - che si azzerava nei pazienti che hanno ricevuto dosi di TK maggiori) e da una bassissima mortalità non legata a recidiva leucemica (10% - che si azzerava nei pazienti che avevano raggiunto l'immunoricostituzione);
- proseguimento delle attività di industrializzazione del processo produttivo di TK, principalmente incentrate sullo sviluppo di un sistema di produzione automatizzato.

I dati di efficacia clinica, ed in particolare quelli di sopravvivenza a lungo termine dei pazienti trattati con TK, verranno utilizzati durante la fase di analisi e discussione del dossier presentato all'agenzia europea EMA, iniziata ufficialmente il 26 marzo 2014.

7.1.2. *Attività di sviluppo di NGR-hTNF nell'indicazione mesotelioma*

A maggio 2014 sono stati ottenuti i risultati dello studio registrativo randomizzato di Fase III nella terapia di seconda linea per il mesotelioma pleurico maligno (NGR015). Pur non avendo raggiunto l'endpoint primario sulla sopravvivenza globale (OS) in tutta la popolazione, per la prima volta in questa indicazione si è ottenuto un beneficio clinico altamente significativo in una rilevante popolazione di pazienti a prognosi più sfavorevole. In particolare i risultati ottenuti – illustrati a giugno ad ASCO - mostrano:

- un aumento statisticamente significativo ($p=0,02$, analisi non stratificata; $p=0,01$, analisi stratificata) del 40% sia della sopravvivenza globale sia della sopravvivenza libera da progressione della malattia nei 50% dei pazienti, caratterizzati da prognosi peggiore e identificati mediante un'analisi pre-specificata nel protocollo basata sull'intervallo libero da trattamento dopo chemioterapia di prima linea;
- un impatto di NGR-hTNF sulla sopravvivenza correlato con la durata della terapia, che è risultato particolarmente marcato nei pazienti trattati per almeno tre mesi nei quali la durata mediana della sopravvivenza è quasi raddoppiata rispetto ai pazienti del braccio di controllo: 16,5 vs 9,8 mesi;
- un favorevole profilo di tollerabilità anche in combinazione con i tre agenti chemioterapici somministrati nello studio (gemcitabina, vinorelbina e doxorubicina).

Tali dati, principalmente ottenuti in combinazione con gemcitabina o vinorelbina in una malattia particolarmente aggressiva e chemio-resistente, assumono notevole rilevanza in quanto confermano l'efficacia precedentemente dimostrata dalla combinazione di NGR-hTNF e gemcitabina nello studio di prima linea di Fase II in pazienti affetti da carcinoma polmonare a istologia squamosa, che hanno una prognosi peggiore rispetto agli altri istotipi nonsquamosi.

E' inoltre proseguito l'arruolamento dei pazienti nello studio randomizzato di Fase II nel mesotelioma come terapia di mantenimento di prima linea (studio NGR019) il quale – con l'arruolamento del primo paziente in Russia lo scorso dicembre – è stato esteso anche in Europa dell'Est dove nei prossimi anni il fabbisogno terapeutico potrebbe diventare più elevato.

In virtù dei risultati sin qui ottenuti, si prevede di continuare nelle attività di ricerca di un partner industriale, finalizzate ad un accordo di *outlicensing* del prodotto e, parallelamente, di avviare l'iter di richiesta all'agenzia europea EMA di *Conditional Approval* per l'indicazione trattamento del mesotelioma pleurico in seconda linea nei pazienti con prognosi più severa, una volta completato lo sviluppo industriale del prodotto.

7.1.3. Attività di sviluppo di NGR-hTNF nelle altre indicazioni in sviluppo

Nel corso dei primi nove mesi del 2014 è continuato il follow-up dei pazienti arruolati in studi randomizzati di Fase II e III nei sarcomi dei tessuti molli (NGR016), nel carcinoma ovarico (NGR018) e nel mesotelioma (NGR015). In giugno sono inoltre stati presentati ad ASCO nuovi risultati di tali studi, i quali hanno chiaramente confermato l'effetto del trattamento con NGR-hTNF sulla durata della sopravvivenza:

- sarcoma: il trattamento settimanale a basse dosi di NGR-hTNF in combinazione con doxorubicina ha indotto un raddoppio statisticamente significativo della sopravvivenza rispetto agli altri regimi valutati, che comprendevano la combinazione di NGR-hTNF ad alto dosaggio con doxorubicina o la monoterapia a basse o alte dosi;
- carcinoma ovarico resistente o refrattario: NGR-hTNF in combinazione con antracicline ha incrementato la sopravvivenza globale nelle pazienti con conta linfocitaria normale o elevata, rispetto alle pazienti trattate solo con antracicline.

I risultati fin qui ottenuti negli studi randomizzati di Fase II per il trattamento di diversi tumori solidi supportano il potenziale terapeutico del prodotto, che potrà trovare applicazione in un ampio spettro di indicazioni oncologiche.

7.1.4. Attività di ricerca e sviluppo nell'area terapia genica

Nel corso dei primi nove mesi del 2014 sono continuate le attività volte alla messa a punto di una piattaforma tecnologica per la produzione su larga scala, semi-stabile e stabile, di vettori lentivirali. Tale piattaforma si poggia su un solido portafoglio brevetti nell'ambito di terapia genica e cellulare consistente in dieci famiglie di brevetti per un totale di 106 brevetti concessi e 35 domande depositate che coprono alcuni geni per il trattamento di malattie genetiche e dei tumori, metodi e tecnologie per la manipolazione di cellule staminali emopoietiche e linfociti T, sistemi per la produzione di vettori virali, e linee cellulari di packaging per la produzione di vettori retrovirali e per la produzione stabile e semi-stabile di vettori lentivirali.

In particolare il 12 febbraio 2014 MolMed ha ottenuto la concessione da parte dell'Ufficio Europeo Brevetti di un brevetto che tutela sistemi di packaging stabili costitutivi per vettori lentivirali: tale brevetto sarà valido fino al 2031, e darà diritto all'esclusiva di mercato in 40 Paesi europei, inclusi Paesi appartenenti all'Unione Europea, Paesi dell'Europa dell'Est, la Svizzera e la Turchia.

7.1.5. Sviluppo e produzione GMP conto terzi

Le attività di sviluppo e produzione di nuovi trattamenti di terapia genica e cellulare svolte conto terzi stanno consolidando la leadership tecnologica della Società in quest'ambito e hanno portato ad un incremento del 143,6% dei ricavi per attività conto terzi nei primi 9 mesi del 2014 (€ 7.553 migliaia) rispetto allo stesso periodo del 2013 (€ 3.101 migliaia).

Nel corso dei primi 9 mesi del 2014 sono proseguite le attività previste dai tre importanti accordi stipulati nel 2011 e nel 2013 con GlaxoSmithKline (GSK) e Fondazione Telethon per lo sviluppo e la produzione di terapie geniche sperimentali per la cura di pazienti affetti da gravissime malattie ereditarie.

Nel corso dei primi nove mesi del 2014 è inoltre continuato il progetto di realizzazione della nuova facility produttiva presso il parco scientifico denominato "Open Zone" di Bresso (Milano). La sede di Bresso permetterà di dotare MolMed di un ulteriore impianto produttivo di circa 3.300 m² che andrà ad aggiungersi a quello già operativo di circa 1.400m² sito presso la sede di Via Olgettina, più che triplicando la capacità produttiva attuale.

Tale ampliamento, necessario per sostenere il trattamento dei pazienti con la terapia TK, permetterà anche, combinato alla leadership tecnologica nel settore della terapia delle malattie genetiche rare e della *immuno-gene therapy* dei tumori, di posizionare MolMed come partner strategico per il *big pharma* e il *biotech*.

7.2 Aumento di capitale perfezionato nei primi nove mesi del 2014

Nel corso dei primi nove mesi del 2014 è stata attuata e portata a compimento con successo l'operazione di aumento di capitale sociale deliberata dall'Assemblea Straordinaria del 3 marzo 2014. L'aumento di capitale sociale si è concluso in data 4 aprile 2014 con l'integrale sottoscrizione delle 8.252.092 azioni ordinarie MolMed di nuova emissione nel rapporto di assegnazione in opzione di n. 1 Azione ogni n. 27 Azioni ordinarie possedute, per un controvalore complessivo pari ad Euro 4.969 migliaia, di cui Euro 389 migliaia a titolo di aumento di capitale ed Euro 4.580 migliaia a titolo di sovrapprezzo.

Vengono qui di seguito riportate le principali tappe dell'operazione.

In data 31 gennaio 2014 il Consiglio di Amministrazione della Società ha approvato una situazione patrimoniale aggiornata al 30 novembre 2013 ex art. 2446 del Codice Civile, che riportava perdite complessive, al netto delle riserve disponibili, pari a Euro 16.585.450,41, vale a dire superiori ad un terzo del capitale sociale sottoscritto e versato (pari ad Euro 27.070.992,30).

Il Consiglio ha quindi deliberato di sottoporre all'Assemblea Straordinaria degli Azionisti la proposta di procedere alla copertura integrale delle perdite complessive al netto delle riserve disponibili, al 30 novembre 2013, pari a Euro 16.585.450,41, mediante riduzione del capitale sociale da Euro 27.070.992,30 ad Euro 10.485.541,89 senza annullamento di azioni, essendo le stesse prive dell'indicazione del valore nominale. Nel corso della medesima riunione, il Consiglio ha inoltre deliberato di sottoporre all'Assemblea Straordinaria un aumento di capitale a pagamento, in via scindibile, per un importo massimo pari a Euro 4.999.999,00, comprensivo dell'eventuale sovrapprezzo, da realizzarsi mediante emissione di azioni ordinarie prive del valore nominale, in regime di dematerializzazione, aventi le stesse caratteristiche di quelle in circolazione e godimento regolare, da offrire in opzione agli Azionisti della Società ai sensi dell'art. 2441, comma 1 del Codice Civile.

La proposta di aumento del capitale sociale prevedeva un prezzo di emissione uguale alla media dei prezzi di riferimento delle azioni degli ultimi 30 giorni antecedenti la data dell'Assemblea Straordinaria, dedotto uno sconto del 5%.

Infine, il Consiglio ha deliberato di sottoporre all'Assemblea Straordinaria la proposta di attribuire al Consiglio medesimo, ai sensi dell'art. 2443 del Codice Civile, la delega ad aumentare il capitale sociale per massimi Euro 50.000.000,00 comprensivo dell'eventuale sovrapprezzo, da eseguirsi in via scindibile, in una o più *tranches*, entro e non oltre il 31 dicembre 2016 mediante emissione di azioni ordinarie prive del valore nominale, in regime di dematerializzazione, aventi le stesse caratteristiche di quelle in circolazione e godimento regolare, da offrire in opzione agli Azionisti della Società ai sensi dell'art. 2441, comma 1 del Codice Civile.

Le predette misure di ricapitalizzazione si inquadrano in un più ampio contesto di rafforzamento patrimoniale della Società, che comprende altresì ulteriori interventi da parte degli azionisti della Società.

L'Assemblea degli Azionisti, riunitasi in data 3 marzo 2014 ha approvato quanto proposto dal Consiglio di Amministrazione, dando mandato al Consiglio stesso, riunitosi nella stessa data a conclusione dell'Assemblea, di determinare il numero massimo definitivo di azioni di nuova emissione e rapporto di assegnazione in opzione.

Il giorno 28 marzo 2014, a conclusione dell'offerta in opzione tenutasi nel periodo dal 10 al 28 marzo inclusi, sono stati esercitati n. 215.327.241 diritti di opzione e quindi sottoscritte complessivamente n. 7.975.083 Azioni, pari al 96,64% del totale delle Azioni offerte, per un controvalore complessivo pari a Euro 4.802.594,99, risultando perciò non esercitati n. 7.479.243 diritti di opzione per la sottoscrizione di complessive n. 277.009 Azioni, pari al 3,36% delle Azioni offerte, per un controvalore complessivo pari a Euro 166.814,81.

Tali diritti sono stati offerti in Borsa nei giorni 1°, 2, 3, 4 e 7 aprile 2014. In data 1° aprile, è stata completata la vendita di tutti i n. 7.479.243 diritti di opzione al prezzo di Euro 0,0060, per un ammontare complessivo pari a Euro 44.875,46, relativi alla sottoscrizione di complessive n. 277.009 azioni, rinvenienti dall'aumento di capitale a pagamento chiudendosi così in anticipo l'offerta in Borsa dei diritti di opzione non esercitati.

7.3 Esecuzione parziale degli impegni al supporto finanziario di alcuni Soci aderenti al patto

Il Consiglio di Amministrazione ha ricevuto da parte di alcuni Soci aderenti al patto la disponibilità degli stessi a sostenere la Società nell'attuazione dei piani di sviluppo e industriali. Tali impegni formali ricevuti, per un ammontare complessivo di Euro 12,7 milioni, sono stati ampiamente descritti nella relazione annuale relativa al 2013 e sono volti ad assicurare il necessario supporto finanziario, soprattutto in presenza di fattispecie di cui agli artt. 2446 e 2447 cod. civ.. A seguito del Consiglio di Amministrazione del 20 giugno 2014 è stata richiamata una prima *tranche* di tali impegni per un ammontare complessivo pari a Euro 4,2 milioni a titolo di versamento conto futuro aumento di capitale, versati dal Socio Fininvest il 30 giugno per Euro 2,2 milioni e dai Soci Airain e H-Equity (attraverso la collegata H-Invest) rispettivamente per Euro 1,2 milioni ed Euro 0,8 milioni nel corso del mese di luglio. Infine, il 30 settembre 2014 il Socio Fininvest ha provveduto a versare la residua parte del proprio impegno di Euro 4,4 milioni sempre a titolo di conto futuro aumento di capitale.

7.4 Sottoscrizione del contratto di “SEF – Stand-by Equity Facility Agreement” con Société Générale

In data 31 luglio 2014, il Consiglio di Amministrazione della Società ha approvato la sottoscrizione di un accordo di “SEF – Standby Equity Facility” (l’“Accordo”) con Société Générale (“SG”).

In data 8 settembre 2014, l'Assemblea degli Azionisti di MolMed S.p.A. ha approvato in sede straordinaria la proposta di attribuzione al Consiglio di Amministrazione della Società, ai sensi dell'art. 2443 cod. civ., della delega ad aumentare il capitale sociale a pagamento, in una o più volte, in via scindibile, entro e non oltre il 31 luglio 2016, con esclusione del diritto di opzione ai sensi dell'art. 2441, quarto comma, secondo periodo, cod. civ., da riservarsi a Société Générale (“SG”) mediante emissione, anche in più *tranches*, con le modalità e le condizioni di sottoscrizione previste dall'accordo c.d. “SEF – Standby Equity Facility” sottoscritto in data 31 luglio 2014 tra la Società e SG (l’“Accordo”), di massime n. 46.000.000 azioni ordinarie e comunque nei limiti del 10% del capitale sociale preesistente (l’“Aumento di Capitale Riservato”).

In particolare, ai sensi dell'Accordo, SG si è impegnata a sottoscrivere un aumento di capitale della Società da effettuarsi in più *tranches*, con esclusione del diritto di opzione, ai sensi dell'art. 2441, quarto comma, secondo periodo e dell'art. 2443 del Codice Civile, da eseguirsi in via scindibile entro e non oltre il 31 luglio 2016, per massime n. 46.000.000 azioni ordinarie (le “Azioni”), pari al 19,9% delle azioni MolMed in circolazione alla data della sottoscrizione dell'Accordo, sulla base di richieste di sottoscrizione discrezionali formulate da MolMed a SG secondo i termini e le condizioni contenute nell'Accordo, fermo restando che, in ogni caso, le Azioni emesse ai sensi di ciascuna richiesta di sottoscrizione, unitamente alle azioni ordinarie emesse nei 12 mesi precedenti la data della richiesta di sottoscrizione, non potranno eccedere il 10% delle azioni ordinarie MolMed già ammesse alla negoziazione sul Mercato Telematico Azionario in tale data.

I proventi derivanti dall'esecuzione dell'Accordo permetteranno alla Società di aumentare la flessibilità della propria struttura finanziaria, diversificando le fonti di finanziamento da destinare al soddisfacimento delle periodiche esigenze di liquidità della Società nell'orizzonte temporale contemplato dall'Accordo.

Si ricorda che ai sensi dell'Accordo, l'intervallo temporale per la determinazione del prezzo di sottoscrizione delle Azioni di ciascuna *tranche* dell'aumento di capitale riservato è individuato nei tre giorni di mercato aperto successivi alla presentazione di ciascuna richiesta di sottoscrizione da parte

della Società (il "Periodo di *Pricing*"). In particolare, il prezzo di sottoscrizione delle Azioni di ciascuna *tranche* sarà pari al 95% del prezzo medio giornaliero ponderato per i volumi scambiati (*Volume Weighted Average Price* ovvero "VWAP") delle azioni ordinarie della Società registrato nel Periodo di *Pricing* (il "Prezzo di Sottoscrizione").

In relazione a ciascuna Richiesta di Sottoscrizione, qualora il prezzo di chiusura delle azioni ordinarie MolMed registrato nell'ultimo giorno del Periodo di *Pricing* sia inferiore al 97% del VWAP registrato nell'arco del medesimo Periodo, la Società e/o SG avranno facoltà di posticipare la chiusura del Periodo di *Pricing* al giorno di mercato aperto successivo. La predetta facoltà sarà esercitabile fino ad un massimo di cinque volte.

Ai sensi dell'Accordo, SG ha assunto l'impegno a sottoscrivere per ciascuna *tranche* un numero di Azioni pari al minore tra:

- (i) il numero di azioni indicato nella Richiesta di Sottoscrizione avanzata dalla Società;
- (ii) la differenza tra il numero massimo di azioni a servizio dell'aumento di capitale riservato e il numero di Azioni già sottoscritte da SG a fronte di precedenti richieste di sottoscrizione; e
- (iii) il numero garantito di Azioni, pari al minore tra (1) n. 8.000.000 di Azioni, (2) un numero di Azioni pari a tre volte il volume medio giornaliero di scambio delle azioni MolMed nei quindici giorni precedenti la conclusione del Periodo di *Pricing* (incluso) (escludendo dal computo relativo a ciascun valore giornaliero le operazioni fuori mercato) e (3) un numero di Azioni pari al rapporto tra Euro 8.000.000 e il Prezzo di Sottoscrizione.

SG avrà comunque la facoltà, a sua discrezione, di sottoscrivere il numero di Azioni indicate dalla Società nella richiesta di sottoscrizione, anche ove tale quantitativo di Azioni eccedesse il limite di cui al precedente punto (iii).

L'Accordo prevede che, per ciascuna Richiesta di Sottoscrizione, MolMed corrisponda a SG una commissione compresa tra l'1% e il 3% del controvalore delle Azioni oggetto della Richiesta di Sottoscrizione, a seconda dell'importo del relativo utilizzo.

In data 23 settembre 2014, il Consiglio di Amministrazione ha esercitato la delega, conferitagli ai sensi dell'art. 2443 cod. civ. dall'Assemblea Straordinaria di cui al paragrafo precedente.

Infine, in data 23 settembre 2014, il Consiglio di Amministrazione ha trasmesso a SG una richiesta per la sottoscrizione di una prima *tranche* dell'aumento di capitale riservato. Il prezzo di sottoscrizione delle azioni della prima *tranche*, pari ad Euro 0,4887 (di cui Euro 0,0471 a capitale e il restante a titolo di sovrapprezzo), è stato individuato nei tre giorni di mercato aperto successivi alla presentazione richiesta di sottoscrizione, pari al 95% del prezzo medio giornaliero ponderato per i volumi scambiati ("VWAP") delle azioni ordinarie della Società, come osservato nell'arco del predetto periodo. SG ha confermato di procedere alla sottoscrizione di n. 3.080.670 azioni ordinarie, corrispondenti ad una partecipazione pari all'1,32% del capitale sociale di MolMed, per un controvalore complessivo pari ad Euro 1.505.524. L'operazione si è conclusa il 29 settembre 2014.

8. Commenti ai dati economici e finanziari

<i>(importi in migliaia di Euro)</i>	3° trimestre 2014	3° trimestre 2013	01.01.2014 - 30.09.2014 (a)	01.01.2013- 30.09.2013 (b)	Variazione (a-b)	Variazione %
Ricavi operativi	3.444	685	8.148	3.409	4.739	139,0%
<i>Di cui ricavi per attività c.to terzi</i>	3.323	613	7.553	3.101	4.452	143,6%
Costi operativi	4.893	5.119	18.388	17.893	495	2,8%
Risultato operativo	(1.449)	(4.434)	(10.240)	(14.484)	4.244	29,3%
Proventi e oneri finanziari netti	(66)	(24)	(285)	(170)	(115)	67,6%
Risultato del periodo	(1.515)	(4.457)	(10.525)	(14.654)	4.129	28,2%

8.1 Primi nove mesi 2014

I ricavi operativi dei primi nove mesi del 2014, pari a Euro 8.148 migliaia, registrano un aumento molto significativo (+139,0%) rispetto al corrispondente periodo del 2013 (€ 3.409 migliaia), grazie, soprattutto, all'intensificazione delle attività di sviluppo e produzione GMP svolte conto terzi.

Le attività di sviluppo e produzione GMP svolte conto terzi hanno generato ricavi per Euro 7.553 migliaia contro Euro 3.101 migliaia nello stesso periodo del 2013, con un aumento del 143,6% rispetto al precedente periodo del 2013 grazie alle attività legate ai citati accordi siglati con GlaxoSmithKline (GSK) e con Fondazione Telethon, entrambi relativi ad attività di sviluppo e produzione GMP di nuovi trattamenti di terapia genica per malattie genetiche rare.

Gli altri proventi, pari a Euro 595 migliaia, derivano principalmente da attività svolte nell'ambito di progetti di finanza agevolata e risultano in sensibile aumento rispetto ai primi nove mesi del 2013 (+93,2%).

Per maggiori dettagli si rimanda a quanto riportato nelle Note.

I costi operativi dei primi nove mesi del 2014 ammontano complessivamente a Euro 18.388 migliaia e presentano un incremento di Euro 495 migliaia rispetto al corrispondente periodo del 2013 (Euro 17.893 migliaia). La suddetta variazione che rappresenta una percentuale pari al 2,8%, in valore assoluto è principalmente legata all'incremento sia degli acquisti di materie prime e materiali di consumo, sia ai costi per godimento beni di terzi.

L'incremento del 35,9%, da Euro 1.620 migliaia a settembre 2013 a Euro 2.201 migliaia a settembre 2014, registrato per i costi per materie prime e materiali di consumo, è principalmente dovuto all'aumento degli acquisti di materiali legati al processo di sviluppo industriale di NGR e TK, e alla menzionata intensificazione delle attività di sviluppo e produzione GMP svolte per conto terzi.

I costi per servizi sono in linea con quanto registrato nello stesso periodo del 2013.

Il costo per godimento beni di terzi, passato da Euro 820 migliaia nei primi nove mesi del 2013 a Euro 920 migliaia nei primi nove mesi del 2014 (+12,2%) è principalmente legato al contratto di locazione relativo al nuovo sito della Società in Bresso a partire da maggio 2014. Tale voce comprende essenzialmente i costi relativi alla locazione dei locali che ospitano la sede principale della Società di Milano e la sede secondaria (fino al 30 aprile in Segrate, poi in Bresso).

I costi per il personale al 30 settembre 2014 risultano in linea a quelli del corrispondente periodo del precedente esercizio.

Gli altri costi operativi, che ammontano a Euro 88 migliaia nei primi nove mesi del 2014, evidenziano un decremento significativo rispetto al corrispondente periodo del 2013 dovuto principalmente alla riduzione delle liberalità per borse di studio e a quelle di rappresentanza.

Gli ammortamenti e svalutazioni al 30 settembre 2014 ammontano a Euro 323 migliaia, con un decremento di Euro 112 migliaia (-25,7%) rispetto allo stesso periodo del precedente esercizio in quanto il ciclo di ammortamento di alcune immobilizzazioni è terminato.

Risultato operativo

Il risultato operativo dei primi nove mesi del 2014, negativo per Euro 10.240 migliaia, risulta essere sensibilmente migliorato per una percentuale pari al 29,3% rispetto al corrispondente periodo del 2013, negativo per Euro 14.484 migliaia.

I risultati operativi negativi sono caratteristici del modello di business delle società biotech che si trovano nella fase di sviluppo di nuovi prodotti biofarmaceutici e che non hanno ancora alcun prodotto sul mercato. In tale fase vengono pertanto sostenuti ingenti costi, per lo più legati alle attività di sperimentazione e sviluppo dei prodotti, il cui ritorno economico è previsto in futuri esercizi.

Visto l'ambito operativo della Società e le caratteristiche oggettive delle sperimentazioni condotte, i costi di ricerca e sviluppo vengono interamente spesi al momento del loro sostenimento.

Proventi e oneri finanziari netti

Il risultato della gestione finanziaria risulta essere negativo per un importo pari a Euro 285 migliaia, con una variazione negativa di Euro 115 migliaia rispetto allo stesso periodo del precedente anno 2013.

I proventi finanziari, pari a Euro 41 migliaia (Euro 143 migliaia al 30 settembre 2013) derivano principalmente dalla gestione delle disponibilità liquide della Società. Il decremento è principalmente dovuto alla progressiva riduzione delle disponibilità finanziarie per l'assorbimento di liquidità derivante dalla gestione ordinaria, nonché al netto decremento dei tassi di rendimento di mercato.

Gli oneri finanziari, pari a Euro 326 migliaia nei primi nove mesi del 2014, sono in linea con il corrispondente periodo del 2013 e sono principalmente legati al costo delle operazioni di cessione pro soluto di crediti IVA perfezionatesi nel corso del secondo trimestre 2013 e nel corso del secondo trimestre 2014.

Risultato del periodo

Il risultato dei primi nove mesi del 2014 evidenzia una perdita di Euro 10.525 migliaia, rispetto ad una perdita di Euro 14.654 migliaia registrata nel corrispondente periodo del precedente esercizio.

8.2 Terzo trimestre 2014

Nel terzo trimestre 2014 i ricavi operativi risultano essere complessivamente pari a Euro 3.444 migliaia, rispetto a Euro 685 migliaia nel terzo trimestre 2013. I ricavi operativi derivano per Euro 3.323 migliaia dall'attività di sviluppo e produzione conto terzi, il cui andamento è significativamente superiore rispetto allo stesso periodo del precedente esercizio.

I ricavi operativi sono inoltre costituiti, per Euro 121 migliaia, da proventi da attività svolte nell'ambito di progetti di finanza agevolata.

Nel terzo trimestre 2014 i costi operativi risultano essere pari a Euro 4.893 migliaia, rispetto a Euro 5.119 migliaia nel terzo trimestre 2013. Tale andamento riflette principalmente una diminuzione dei costi per servizi a causa della forte concentrazione nello stesso periodo del precedente esercizio dei costi legati alla sperimentazione di fase III del prodotto NGR015.

Il risultato operativo del terzo trimestre 2014 è negativo per Euro 1.449 migliaia, a fronte di un risultato negativo per Euro 4.434 migliaia nel corrispondente periodo 2013.

Nel terzo trimestre 2014 il risultato della gestione finanziaria risulta essere negativo per Euro 66 migliaia. Il risultato negativo è principalmente legato al costo finanziario derivante dalle operazioni di cessione pro soluto crediti IVA perfezionatasi nel corso del secondo trimestre 2013 e 2014.

Il risultato nel terzo trimestre 2014, evidenzia una perdita di Euro 1.515 migliaia, rispetto ad una perdita di Euro 4.457 migliaia registrata nel corrispondente periodo dell'esercizio 2013.

9. Dati economici e finanziari

9.1 Prospetti contabili

9.1.1. Conto economico

(importi in migliaia di Euro)

	3° trimestre 2014	3° trimestre 2013	1.1.2014- 30.09.2014	1.1.2013 - 30.09.2013	Variazione	Variazione
			(a)	(b)	(a-b)	%
Ricavi (Ricavi c.to terzi)	3.323	613	7.553	3.101	4.452	143,6%
Altri proventi	121	72	595	308	287	93,2%
Totale ricavi operativi	3.444	685	8.148	3.409	4.739	139,0%
Acquisti materie prime e materiali di consumo	545	444	2.201	1.620	581	35,9%
Costi per servizi	1.792	2.220	8.309	8.364	(55)	(0,7%)
Costi per godimento di beni di terzi	330	289	920	820	100	12,2%
Costi del personale	2.091	2.021	6.547	6.532	15	0,2%
Altri costi operativi	27	46	88	122	(34)	(27,9%)
Ammortamenti e svalutazioni	108	98	323	435	(112)	(25,7%)
Totale costi operativi	4.893	5.119	18.388	17.893	495	2,8%
Risultato operativo	(1.449)	(4.434)	(10.240)	(14.484)	4.244	29,3%
Proventi finanziari	11	39	41	143	(102)	(71,3%)
Oneri finanziari	77	62	326	312	14	4,5%
Proventi e oneri finanziari netti	(66)	(24)	(285)	(170)	(115)	67,6%
Risultato prima delle imposte	(1.515)	(4.457)	(10.525)	(14.654)	4.129	28,2%
Imposte sul reddito	-	-	-	-	-	-
Utile (perdita) del periodo	(1.515)	(4.457)	(10.525)	(14.654)	4.129	28,2%

9.1.2. Conto economico complessivo

(importi in migliaia di Euro)

	3° trimestre 2014	3° trimestre 2013	1.1.2014- 30.09.2014	1.1.2013- 30.09.2013	Variazione	Variazione
			(a)	(b)	(a-b)	%
Utile (perdita) del periodo	(1.515)	(4.457)	(10.525)	(14.654)	4.129	(28,2%)
Altre componenti del conto economico complessivo (non successivamente riclassificate nel Conto Economico)						
Utile (perdita) attuariale	0	(2)	0	(2)	2	(100,0%)
Altre componenti del conto economico complessivo al netto dell' effetto fiscale (non successivamente riclassificate nel Conto Economico)						
	0	(2)	0	(2)	2	(100,0%)
Altre componenti del conto economico complessivo (successivamente riclassificate nel Conto Economico)						
Variazione netta di fair value delle attività disponibili per la vendita	0	0	0	(15)	15	(100,0%)
Altre componenti del conto economico complessivo al netto dell' effetto fiscale (successivamente riclassificate nel Conto Economico)						
	0	0	0	(15)	15	(100,0%)
Totale utile (perdita) complessivo del periodo	(1.515)	(4.459)	(10.525)	(14.671)	4.146	(28,3%)

9.1.3. Posizione finanziaria netta

<i>(importi in migliaia di Euro)</i>	30 settembre 2014	31 dicembre 2013
Cassa	13	11
Altre disponibilità liquide	13.063	8.551
Mezzi equivalenti	-	-
A. Liquidità	13.076	8.562
B. Crediti finanziari correnti e altre attività finanziarie	-	1
Passività verso enti finanziatori per locazioni finanziarie	-	(3)
Debiti finanziari correnti	(1.012)	-
C. Indebitamento finanziario corrente	(1.012)	(3)
D. Posizione finanziaria corrente netta (A+B+C)	12.064	8.560
Passività verso enti finanziatori per locazioni finanziarie	-	-
Debiti finanziari non correnti	-	(1.032)
E. Indebitamento finanziario non corrente	-	(1.032)
F. Posizione finanziaria netta (D+E)	12.064	7.528

10. Note

Principi contabili e criteri di valutazione

Il presente Resoconto intermedio di gestione al 30 settembre 2014 è stato predisposto nel rispetto dei Principi Contabili Internazionali ("IFRS") emessi dall'International Accounting Standards Board ("IASB") e omologati dall'Unione Europea, nonché ai sensi del D.Lgs. 58/1998 e successive modifiche.

Il presente Resoconto intermedio di gestione è stato inoltre predisposto nel rispetto del Regolamento Emittenti emanato da CONSOB e dalle successive comunicazioni emesse.

I principi contabili applicati sono conformi a quelli adottati per la redazione del bilancio di esercizio al 31 dicembre 2013. Si rileva che, a partire dal 1° gennaio 2013, la Società ha recepito le modifiche apportate al principio contabile IAS 19 in relazione alla contabilizzazione degli utili e delle perdite attuariali relativi ai "Benefici definiti ai dipendenti".

I valori indicati nel presente resoconto intermedio di gestione sono espressi, salvo diversa indicazione, in migliaia di Euro. L'Euro rappresenta la valuta funzionale della Società.

Il presente resoconto intermedio di gestione non è stato assoggettato a revisione contabile.

Nota 1 – Ricavi operativi

I ricavi operativi dei primi nove mesi 2014, pari a Euro 8.148 migliaia, registrano un aumento del 139,0% rispetto ai primi nove mesi 2013, grazie soprattutto all'intensificazione delle attività di sviluppo e produzione GMP svolte conto terzi.

In particolare, la composizione dei Ricavi relativi al periodo in oggetto è evidenziata nella seguente tabella:

<i>(importi in migliaia di Euro)</i>	1.1.2014- 30.09.2014	1.1.2013-30.09.2013	Variazione	Variazione
	(a)	(b)	(a-b)	%
Ricavi per attività conto terzi	7.553	3.101	4.452	143,6%
Altri ricavi	595	308	287	93,2%
Totale ricavi operativi	8.148	3.409	4.739	139,0%

Le attività di sviluppo e produzione GMP svolte conto terzi hanno generato ricavi per Euro 7.553 migliaia contro Euro 3.101 migliaia nello stesso periodo del 2013, con un aumento del 143,6% rispetto al precedente esercizio grazie alle attività legate ai citati accordi siglati con GlaxoSmithKline (GSK) e con Fondazione Telethon, entrambi relativi ad attività di sviluppo e produzione GMP di nuovi trattamenti di terapia genica per malattie genetiche rare.

Gli altri proventi, pari a Euro 595 migliaia, derivano principalmente da attività svolte nell'ambito di progetti di finanza agevolata e risultano in aumento rispetto allo stesso periodo dell'esercizio 2013.

Nota 2 – Acquisti di materie prime e materiali di consumo

I costi per materie prime e materiali di consumo, essenzialmente costituite dai materiali e reagenti utilizzati nelle attività di produzione e sviluppo, sono passati da Euro 1.620 migliaia alla fine del terzo trimestre 2013 ad Euro 2.201 migliaia alla fine del terzo trimestre 2014.

L'incremento dei suddetti costi, per Euro 581 migliaia (+35,9%), è dovuto principalmente all'aumento degli acquisti di materiali legati al processo di sviluppo industriale di NGR e TK, e alla menzionata intensificazione delle attività di sviluppo e produzione GMP svolte per conto terzi.

Nota 3 – Costi per servizi

La composizione della voce al 30 settembre 2014 e al 30 settembre 2013 è la seguente:

<i>(importi in migliaia di Euro)</i>	1.1.2014- 30.09.2014	1.1.2013- 30.09.2013	Variazione	Variazione
	(a)	(b)	(a-b)	%
Costi esterni di sviluppo	3.775	3.932	(157)	(4,0%)
Diritti di opzione	387	387	-	-
Consulenze e collaborazioni tecniche	338	588	(250)	(42,5%)
License fees e spese brevettuali	830	330	500	151,5%
Manutenzioni	243	477	(234)	(49,1%)
Trasporto e stoccaggio materiali	249	370	(121)	(32,7%)
Utenze	460	337	123	36,5%
Compensi Amministratori e Sindaci	360	387	(27)	(7,0%)
Revisione bilanci	54	54	-	-
Servizi e consulenze legali e amministrative	364	427	(63)	(14,8%)
Consulenze e adempimenti società quotate	97	65	32	49,2%
Compensi organi di controllo	107	112	(5)	(4,5%)
Compensi società comunicazione	202	85	117	137,6%
Assistenza e altre spese informatiche	226	150	76	50,7%
Altre spese generali e amministrative	355	287	68	23,7%
Formazione, trasferte e altri costi del personale	262	376	(114)	(30,3%)
Totale costi per servizi	8.309	8.364	(55)	(0,7%)

I costi per servizi ammontano al 30 settembre 2014 a Euro 8.309 migliaia e risultano in linea rispetto al corrispondente periodo dell'esercizio 2013.

I costi legati allo Sviluppo esterno e al Trasporto e stoccaggio di materiali al 30 settembre 2014 sono in lieve diminuzione rispetto allo stesso periodo del precedente esercizio. Il decremento è principalmente dovuto alla forte concentrazione, nei primi tre trimestri del 2013, dei costi legati allo studio NGR015.

I costi legati alle consulenze e collaborazioni tecniche, passate da Euro 588 migliaia al 30 settembre 2013 a Euro 338 migliaia al 30 settembre 2014, registrano un decremento pari a Euro 250 migliaia (42,5%) legato principalmente alle consulenze tecniche per l'adeguamento dei laboratori e degli impianti produttivi dell'attuale *facility GMP effettuati nel 2013* e non più ripetuti.

L'incremento delle "*License fees*" e spese brevettuali nei primi nove mesi 2014 rispetto allo stesso periodo del precedente esercizio è principalmente dovuto al riconoscimento di una *milestone* relativa al percorso regolatorio di un prodotto in *pipeline*.

Il decremento dei costi per Manutenzioni, pari a Euro 477 migliaia al 30 settembre 2013 e a Euro 243 migliaia al 30 settembre 2014, è principalmente dovuto agli interventi di "*revamping*" degli impianti produttivi dell'attuale *facility GMP*, iniziati nel secondo trimestre 2013 e conclusi entro la fine del precedente esercizio.

L'incremento dei "Costi per consulenze e adempimenti società quotate" è connesso principalmente alle consulenze registrate nei primi nove mesi del 2014 e legate alla definizione della politica per la remunerazione della Società.

I servizi e consulenze legali ed amministrative, passando da Euro 427 migliaia nei primi nove mesi 2013 a Euro 364 migliaia nei primi nove mesi 2014, subiscono un decremento principalmente dovuto alla registrazione nel corso del 2013 di costi per consulenze tecnico-amministrative, pari a Euro 150 migliaia, in relazione all'approvazione da parte della Comunità Europea del progetto "*SUPERSIST*".

I costi per diritti di opzione comprendono la quota di competenza del periodo del costo connesso al contratto di opzione per l'acquisto di progetti di ricerca stipulato nel dicembre 2001 dalla Società con l'azionista Science Park Raf in liquidazione e la sua controllante Ospedale San Raffaele in liquidazione.

La voce "Compensi Amministratori e Sindaci" non comprende i compensi corrisposti al Presidente e Amministratore Delegato, per Euro 563 migliaia, contabilizzati tra i costi del personale.

Nota 4 – Costi per godimento beni di terzi

La voce “Costi per godimento beni di terzi”, pari a Euro 920 migliaia, ha subito un incremento pari al 12,2% rispetto al corrispondente periodo del precedente esercizio (Euro 820 migliaia) a seguito dell’inizio della locazione della sede secondaria di Bresso dal maggio 2014.

Nota 5 – Costi del personale

I costi per il personale pari a Euro 6.547 al 30 settembre 2014 sono in linea a quanto rilevato nei primi nove mesi dell’esercizio 2013. L’andamento del numero medio dei dipendenti a fine periodo viene di seguito evidenziato:

	30 settembre 2014	30 giugno 2014	31 dicembre 2013
Numero di dipendenti	113	112	105

Nota 6 – Altri costi operativi

La voce “Altri costi operativi”, passata da Euro 122 migliaia nei primi nove mesi 2013 a Euro 88 migliaia nei primi nove mesi 2014, evidenzia un decremento significativo rispetto al corrispondente periodo del 2013 dovuto principalmente alla riduzione delle liberalità per borse di studio e a quelle di rappresentanza.

Nota 7 - Ammortamenti e svalutazioni

Gli ammortamenti e svalutazioni dei primi nove mesi 2014 ammontano a Euro 323 migliaia e risultano inferiori di Euro 112 migliaia rispetto allo stesso periodo del precedente esercizio a seguito del completamento del ciclo di ammortamento di alcune immobilizzazioni. Gli investimenti realizzati nel periodo, pari a Euro 668 migliaia, sono principalmente riconducibili alla sede secondaria di Bresso, al normale rinnovamento delle attrezzature di laboratorio e all’acquisto di nuove apparecchiature utilizzate nei processi di produzione industriale TK, nonché ai lavori di adeguamento ed ottimizzazione dell’impianto GMP.

La voce al 30 settembre 2013 comprendeva una svalutazione rappresentata dal valore residuo di un’attrezzatura di laboratorio dismessa per Euro 38 migliaia.

Nota 8 – Proventi e oneri finanziari

Il risultato della gestione finanziaria risulta essere negativo per un importo pari a Euro 285 migliaia, con una variazione negativa di Euro 115 migliaia rispetto allo stesso periodo del precedente anno 2013.

I proventi finanziari, pari a Euro 41 migliaia (Euro 143 migliaia al 30 settembre 2013) derivano principalmente dalla gestione delle disponibilità liquide della Società. Il decremento è principalmente dovuto alla progressiva riduzione delle disponibilità finanziarie per l’assorbimento di liquidità derivante dalla gestione ordinaria, nonché al netto decremento dei tassi di rendimento di mercato.

Gli oneri finanziari, pari a Euro 326 migliaia nei primi nove mesi del 2014, sono in linea con il corrispondente periodo del 2013 e sono principalmente legati al costo delle operazioni di cessione pro soluto di crediti IVA perfezionatesi nel corso del secondo trimestre 2013 e nel corso del secondo trimestre 2014.

Nota 9 – Posizione finanziaria netta

La posizione finanziaria netta al 30 settembre 2014, positiva per Euro 12.064 migliaia, risulta composta da liquidità per Euro 13.076 migliaia e da debiti finanziari correnti per Euro 1.012 migliaia, questi ultimi legati alla contabilizzazione dell'operazione di cessione pro soluto di crediti IVA 2013.

L'andamento della posizione finanziaria netta è principalmente influenzato dai seguenti fattori:

- conseguimento dei proventi dell'operazione di aumento di capitale conclusasi nei primi quattro mesi del 2014 per Euro 4.969 migliaia;
- incasso dall'operazione di cessione dei crediti IVA 2013, con effetti neutri sulla posizione finanziaria netta, dato che a fronte della liquidità ricevuta per Euro 1.012 migliaia è stato contabilizzato un debito finanziario di pari importo;
- incasso di Euro 8.593 migliaia da parte di alcuni soci aderenti al patto parasociale a titolo di conto futuro aumento di capitale;
- conseguimento dei proventi dell'operazione di aumento di capitale dedicato (SEF) per Euro 1.506 migliaia.

Nota 10 - Variazioni del Patrimonio Netto

Le variazioni del Patrimonio netto della società avvenuta nei primi nove mesi dell'esercizio 2013 e 2014 sono evidenziate nella seguente tabella:

(importi in migliaia di Euro)

	Capitale Sociale	Riserva sovrap. azioni	Altre riserve	Riserva piani stock options	Riserva rivalut. attuariale	Riserva valutaz. fair value	Utili (perdite) a nuovo	Utile (perdita) del periodo	Totale patrimonio netto
Saldo al 1 gennaio 2013	43.609	-	-	1.081	-	15	585	(22.001)	23.289
Effetti derivanti dall'applicazione dello IAS 19 emendato	-	-	-	-	(62)	-	54	8	1
Saldo al 1 gennaio 2013	43.609	-	-	1.081	(62)	15	639	(21.993)	23.290
Destinazione risultato esercizio precedente	-	-	-	-	-	-	(3.388)	3.388	-
Abbattimento capitale (ex art 2446 CC)	(18.028)	-	-	-	-	-	(577)	18.605	-
Aumento di capitale	1.490	3.503	3	-	-	-	-	-	4.996
Detrazione spese aumento capitale sociale	-	(125)	-	-	-	-	-	-	(125)
Decadenza Piano Stock Options 2008 B	-	-	-	(329)	-	-	329	-	-
Decadenza Stock Options	-	-	-	(422)	-	-	422	-	-
Costo del personale per stock options 2013	-	-	-	121	-	-	-	-	121
Utile/(perdita) complessivo del periodo	-	-	-	-	(2)	(15)	-	(14.654)	(14.671)
Saldo al 30 settembre 2013	27.071	3.378	3	451	(64)	-	(2.575)	(14.654)	13.610

(importi in migliaia di Euro)

	Capitale Sociale	Riserva sovrap. azioni	Altre riserve	Riserva piani stock options	Riserva rivalut. attuariale	Riserva valutaz. fair value	Utili (perdite) a nuovo	Utile (perdita) del periodo	Totale patrimonio netto
Saldo al 1 gennaio 2014	27.071	3.378	3	490	(65)	-	(2.575)	(18.169)	10.133
Destinazione risultato esercizio precedente	-	-	-	-	-	-	(839)	839	-
Abbattimento capitale ex art. 2446 cc	(16.586)	(3.378)	(3)	-	62	-	2.575	17.330	-
Aumento di capitale	389	4.580	-	-	-	-	-	-	4.969
Aumento di capitale dedicato SG	145	1.361	-	-	-	-	-	-	1.506
Detrazione spese aumento di capitale sociale	-	(306)	-	-	-	-	-	-	(306)
Diritti inoplati per aumento di capitale	-	-	45	-	-	-	-	-	45
Versamento conto futuro aumento di capitale	-	-	8.593	-	-	-	-	-	8.593
Costo del personale per stock options 2012	-	-	-	121	-	-	-	-	121
Altre variazioni - piano stock options 2012	-	-	-	(7)	-	-	7	-	-
Utile/(perdita) complessivo del periodo	-	-	-	-	-	-	-	(10.525)	(10.525)
Saldo al 30 settembre 2014	11.019	5.635	8.638	604	(3)	-	(832)	(10.525)	14.536

Nota 11 - Rapporti con parti correlate

MolMed ha adottato le nuove Procedure per il compimento di Operazioni con Parti Correlate, approvate, con delibera unanime, dal Consiglio di Amministrazione in data 11 novembre 2010, previo parere favorevole unanime del Comitato costituito ad hoc formato dai tre Consiglieri Indipendenti.

Le Procedure sono adottate da MolMed in attuazione di quanto previsto dalla Delibera n. 17221 del 12 marzo 2010, modificata con delibera n. 17389 del 23 giugno 2010, con cui Consob, ai sensi dell'art. 2391-bis cod. civ. nonché degli artt. 113-ter, 114, 115 e 154-ter del d.lgsvo 24 febbraio 1998, n. 58 ("TUF") ha emanato il "Regolamento recante disposizioni in materia di operazioni con parti correlate", nonché tenendo conto delle indicazioni e degli orientamenti di cui alla Comunicazione Consob n. DEM/10078683 del 24 settembre 2010.

Le Procedure sono consultabili alla pagina “Corporate Governance/Operazioni con parti correlate” della sezione “Investitori” del sito web della Società (www.molmed.com).

Le operazioni effettuate con parti correlate non sono qualificabili né come atipiche, né come inusuali, rientrando nel normale corso di attività della Società. Tali operazioni sono regolate a condizioni di mercato, tenuto conto delle caratteristiche dei beni e dei servizi prestati.

Per ulteriori dettagli in merito alla descrizione dei rapporti intrattenuti con parti correlate, rimandiamo alla Relazione finanziaria annuale al 31 dicembre 2013 (Nota 34 - Rapporti con parti correlate – Descrizione rapporti).

Nota 12 – Pagamenti basati su azioni

Si riepiloga di seguito la situazione delle opzioni assegnate e detenute alla data del 30 settembre 2014:

Beneficiario	Carica ricoperta	Opzioni detenute al 1.1.2014			Opzioni assegnate nel periodo	Opzioni esercitate nel periodo	Opzioni decadute nel periodo	Opzioni detenute al 30.09.2014					
		(1)	(2)	(3)				(4)	(5)	(6)	(7)=1+4-5-6	(8)	(9)
		Numero opzioni	Prezzo medio di esercizio	Scadenza media				Numero opzioni	Numero opzioni	Numero opzioni	Numero opzioni	Prezzo medio di esercizio	Scadenza media
Claudio Bordignon	Presidente CdA, AD	2.900.000	0,45140	(*)	-	-	-	2.900.000	0,45140	(*)			
Marina Del Bue	Amm. Esecutivo, DG B&A	1.050.000	0,45140	(*)	-	-	-	1.050.000	0,45140	(*)			
Germano Carganico	DG R&D e Operations	1.050.000	0,45140	(*)	-	-	-	1.050.000	0,45140	(*)			
Altri dirigenti con responsabilità strategiche		1.400.000	0,47310	(*)	-	-	150.000	1.250.000	0,47570	(*)			
Totale		6.400.000			-	-	150.000	6.250.000					

Informazioni in merito ai pagamenti basati su azioni sono fornite nelle note alla Relazione finanziaria annuale al 31 dicembre 2013 e nelle note alla Relazione semestrale 2014, alle quali si rinvia per maggiori dettagli in merito.

11. *Facoltà di derogare all'obbligo di pubblicare un documento informativo in ipotesi di operazioni significative*

Nella riunione del Consiglio di amministrazione del 12 novembre 2012, sulla base delle modifiche apportate al Regolamento Emittenti dalla delibera Consob n. 18214 del 9 maggio 2012 agli artt. 70 e 71 del Regolamento medesimo, la Società ha deliberato di derogare all'obbligo informativo di cui, rispettivamente al comma 6 ed al comma 1, dandone comunicazione all'interno delle relazioni finanziarie pubblicate ai sensi dell'articolo 154-ter del Testo unico.

12. *Eventi rilevanti successivi alla chiusura del periodo*

Non si segnalano fatti di rilievo intervenuti dopo la chiusura del periodo, oltre a quanto già descritto nei singoli paragrafi del presente Resoconto intermedio di gestione.

13. *Evoluzione prevedibile della gestione*

Gli attuali piani aziendali prevedono:

- l'intensificazione delle attività di *out-licensing* per il prodotto NGR-hTNF, alla luce dei risultati significativi acquisiti nello studio di fase III nel trattamento di pazienti affetti da mesotelioma pleurico a prognosi particolarmente severa (breve TFI, intervallo libero da trattamento tra prima e seconda linea);
- la prosecuzione dello sviluppo del processo produttivo per il mercato di NGR-hTNF e la verifica, una volta completato il suddetto processo di sviluppo, della possibilità di presentare all'Agenzia Europea (EMA) una domanda di *Conditional Approval*, basata sui dati dello studio NGR-015 nel mesotelioma pleurico;
- la prosecuzione dello studio di Fase III sul prodotto TK, per il quale è stata presentata nel marzo 2014 una domanda di "*conditional approval*" presso l'ente regolatorio europeo;
- la maggior concentrazione delle risorse sulle attività di sviluppo industriale del prodotto TK;
- l'intensificazione delle attività di sviluppo e produzione di nuovi trattamenti di terapia genica e cellulare.

I piani aziendali sopra sintetizzati prevedono inoltre, per l'esercizio 2014:

- un progressivo incremento dei ricavi da attività di sviluppo e produzione conto terzi, già significativamente incrementati nell'esercizio 2013 rispetto al precedente esercizio 2012;
- costi complessivi aziendali in aumento rispetto a quelli registrati nell'esercizio 2013 principalmente a causa dello sviluppo industriale dei prodotti in *pipeline* e all'incremento dell'attività conto terzi.

*Dichiarazione ai sensi delle disposizioni dell'Art.154 Bis, Comma 2,
D.Lgs.N.58/98*

Il Dirigente Preposto alla redazione dei documenti contabili societari di MolMed dichiara che, tenuto anche conto di quanto previsto dall'art.154 bis, parte IV, titolo III, capo II, sezione V-bis del decreto legislativo 24 febbraio 1998, n.58, le informazioni economiche e finanziarie contenute nel presente documento corrispondono alle risultanze documentali, ai libri e alle scritture contabili.

Milano, 10 novembre 2014



Claudio Bordignon

Presidente e Amministratore Delegato



Andrea Quaglino

Dirigente preposto alla redazione dei
documenti contabili societari