



Resoconto intermedio di gestione al 30 settembre 2015

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 € 19.841.682,30 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 include terapeutici antitumorali in sviluppo clinico e preclinico: Zalmoxis® (TK), una terapia cellulare che consente il trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatori parzialmente compatibili con il paziente in assenza di immunosoppressione, attualmente in sperimentazione clinica di Fase III per la cura delle leucemie ad alto rischio, e oggetto di richiesta di *Conditional Marketing Authorisation* presso EMA; 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, oggetto di un ampio programma di sviluppo clinico; CAR-CD44v6, progetto di *"immuno-gene therapy"* potenzialmente efficace contro molte neoplasie ematologiche e numerosi tumori epiteliali, attualmente in fase di sviluppo preclinico.

MolMed svolge anche progetti di terapia genica e cellulare in collaborazione con terze parti, mettendo a disposizione risorse e competenze che spaziano dagli studi preclinici alla sperimentazione clinica di Fase III. Tali progetti comprendono lo sviluppo e validazione del processo produttivo e della strategia di controllo e la produzione ad uso clinico secondo le GMP correnti di vettori virali e di cellule geneticamente modificate specifiche per il paziente. La Società ha sede legale a Milano, presso il Dipartimento di Biotecnologie (DIBIT) dell'Ospedale San Raffaele, e sede secondaria a Bresso presso OpenZone.

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

Sommario

Sommario	3
Dati sulla Società	4
Organi societari in sintesi	5
Resoconto intermedio di gestione	8
1. Dati di sintesi	8
2. Notizie sulla Società	9
3. Combattere il cancro	11
4. Portafoglio-prodotti	15
5. Attività di sviluppo e produzione GMP conto terzi	22
6. Agevolazioni e incentivi	24
7. Principali risultati ottenuti nei primi nove mesi 2015	25
8. Commenti ai dati economici e finanziari	29
9. Dati economici e finanziari	32
10. Note	33
11. Facoltà di derogare all'obbligo di pubblicare un documento informativo in ipotesi di operazioni significative	39
12. Eventi rilevanti successivi alla chiusura del periodo	39
13. Evoluzione prevedibile della gestione	39
Dichiarazione ai sensi delle disposizioni dell'Art.154 Bis, Comma 2, D.Lgs.N.58/98	39

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:	€ 19.841.682,30 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)	421.450.672

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
Alberto Luigi Carletti
Gianluigi Fiorendi
Khalid Islam
Sabina Grossi
Mario Masciocchi (indipendente, *Lead Independent Director*)
Alfredo Messina
Riccardo Palmisano
Raffaella Ruggiero (indipendente)
Didier Trono

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.

In data 19 marzo 2015, Riccardo Cortese ha rassegnato le proprie dimissioni dalla carica di Consigliere indipendente, nonché da membro del Comitato per la remunerazione, con effetto a partire dal 1° aprile 2015.

In data 3 giugno 2015, l'Assemblea Ordinaria ha ridotto il numero dei membri del Consiglio di Amministrazione da 12 a 11.

In data 22 ottobre 2015, Marina Del Bue, Germano Carganico e Lorenzo Salieri hanno rassegnato le proprie dimissioni da, rispettivamente, Consiglieri esecutivi e Consigliere non esecutivo. A seguito delle dimissioni rassegnate, il Consiglio di Amministrazione ha nominato per cooptazione Riccardo Palmisano e Didier Trono.

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

Raffaella Ruggiero (indipendente)

Membri

Sabina Grossi

Mario Masciocchi (indipendente)

Come indicato in precedenza, in data 19 marzo 2015, Riccardo Cortese ha rassegnato le proprie dimissioni dalla carica di Consigliere indipendente, nonché da membro del Comitato per la remunerazione, con effetto a partire dal 1° aprile 2015. Riccardo Cortese è stato sostituito da Mario Masciocchi come componente indipendente del Comitato per la Remunerazione.

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*)

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

(importi in migliaia di Euro)	3° trimestre 2015	3° trimestre 2014	01.01.2015 - 30.09.2015	01.01.2014 - 30.09.2014	Variazione	Variazione
			(a)	(b)	(a-b)	%
Ricavi operativi	3.147	3.444	10.321	8.148	2.173	26,7%
<i>Di cui ricavi per attività c.to terzi</i>	<i>2.999</i>	<i>3.323</i>	<i>9.887</i>	<i>7.553</i>	<i>2.334</i>	<i>30,9%</i>
Costi operativi	8.291	4.893	26.564	18.388	8.176	44,5%
Risultato operativo	(5.144)	(1.449)	(16.243)	(10.240)	(6.003)	(58,6%)
Proventi e oneri finanziari netti	(123)	(66)	(232)	(285)	53	18,6%
Risultato del periodo	(5.267)	(1.515)	(16.475)	(10.525)	(5.950)	(56,5%)

1.2 Investimenti

(importi in migliaia di Euro)	01.01.2015- 30.09.2015	01.01.2014 - 30.09.2014	Variazione	Variazione
	(a)	(b)	(a-b)	%
Investimenti	4.692	668	4.024	602,4%

1.3 Posizione finanziaria netta

(importi in migliaia di Euro)	30.09.2015	31.12.2014
Cassa	15	10
Altre disponibilità liquide	20.149	11.374
Mezzi equivalenti	9.000	-
A. Liquidità	29.164	11.384
B. Crediti finanziari correnti e altre attività finanziarie	9.134	6
Passività verso enti finanziatori per locazioni finanziarie	-	-
Debiti finanziari correnti	-	-
C. Indebitamento finanziario corrente	-	-
D. Posizione finanziaria corrente netta (A+B+C)	38.298	11.390
Passività verso enti finanziatori per locazioni finanziarie	-	-
Debiti finanziari non correnti	-	-
E. Indebitamento finanziario non corrente	-	-
F. Posizione finanziaria netta (D+E)	38.298	11.390

1.4 Numero dipendenti

	01.01.2015- 30.09.2015	01.01.2015- 30.06.2015	01.01.2014- 31.12.2014
Numero medio dipendenti	127	122	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 (Ticker Reuters: MLMD.MI).

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.

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. MolMed vanta, caso unico tra le *biotech* italiane, due prodotti antitumorali in Fase III di sperimentazione clinica, entrambi frutto delle proprie piattaforme tecnologiche:

Zalmoxis® (TK), una terapia cellulare che consente il trapianto di cellule staminali emopoietiche 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 Zalmoxis® (TK), il cui processo di valutazione è in corso. 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 ampio programma di sviluppo clinico, che comprende 12 studi clinici completati (4 di Fase I, 8 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.

Inoltre, MolMed ad Aprile 2015 ha esercitato il diritto di opzione con Ospedale San Raffaele (OSR) sul progetto di "*immuno-gene therapy*" del cancro CAR-CD44v6. CAR-CD44v6 ha un vasto potenziale terapeutico in ragione del riconoscimento della variante 6 (v6) dell'antigene CD44 (CD44v6) che è espressa da molte neoplasie ematologiche (leucemia mieloide acuta e mieloma multiplo) e da numerosi tumori epiteliali (mammario, polmonare, colico, pancreatico, e della testa/collo). CAR-CD44v6 appartiene alla famiglia dei CAR-T: linfociti armati con recettori chimerici che hanno dimostrato grande potenziale anti-tumorale. Il progetto CAR-CD44v6 beneficia della vasta esperienza e competenza che MolMed ha accumulato nel campo della terapia cellulare e genica, e nella coniugazione con il gene suicida TK.

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.

MolMed ha sede a Milano, all'interno Dipartimento di Biotecnologie (DIBIT) dell'Ospedale 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; si sottolinea che è in fase di completamento l'ulteriore *facility* presso il parco scientifico "OpenZone" di Bresso. La nuova *facility* 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 1.400 m² sito presso la sede di Via Olgettina, più che triplicando la capacità produttiva attuale.

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.

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. 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 e GlaxoSmithKline, con la quale, in data 19 marzo 2015, è stato firmato un nuovo accordo strategico, in base al quale MolMed svolgerà attività di sviluppo, produzione e trasferimento tecnologico finalizzati all'applicazione clinica e al mercato di terapie geniche basate sulla trasduzione cellulare con vettori virali.

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, e il sesto per rapidità di crescita, secondo un rapporto redatto da IMS *Health* nel 2013¹. 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 generalmente il rischio d'insorgenza per tutti i tipi di tumore aumenta con l'età. Inoltre, dal momento che le terapie antitumorali diventano più efficaci nel prolungare i termini della sopravvivenza dei pazienti, la quantità delle persone malate aumenta, dal momento che la diminuzione della mortalità determina un aumento generalizzato della prevalenza, ovvero del 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

¹ IMS Health Top 20 *Global Therapy Areas* 2013, IMS Health, 2013.

biologici o comunque derivate dall'impiego delle biotecnologie. Le terapie innovative hanno in comune la caratteristica di essere specifiche e mirate, vale a dire dirette verso determinati bersagli molecolari coinvolti nella trasformazione tumorale o nella sua crescita, aumentando significativamente le probabilità di successo.

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)

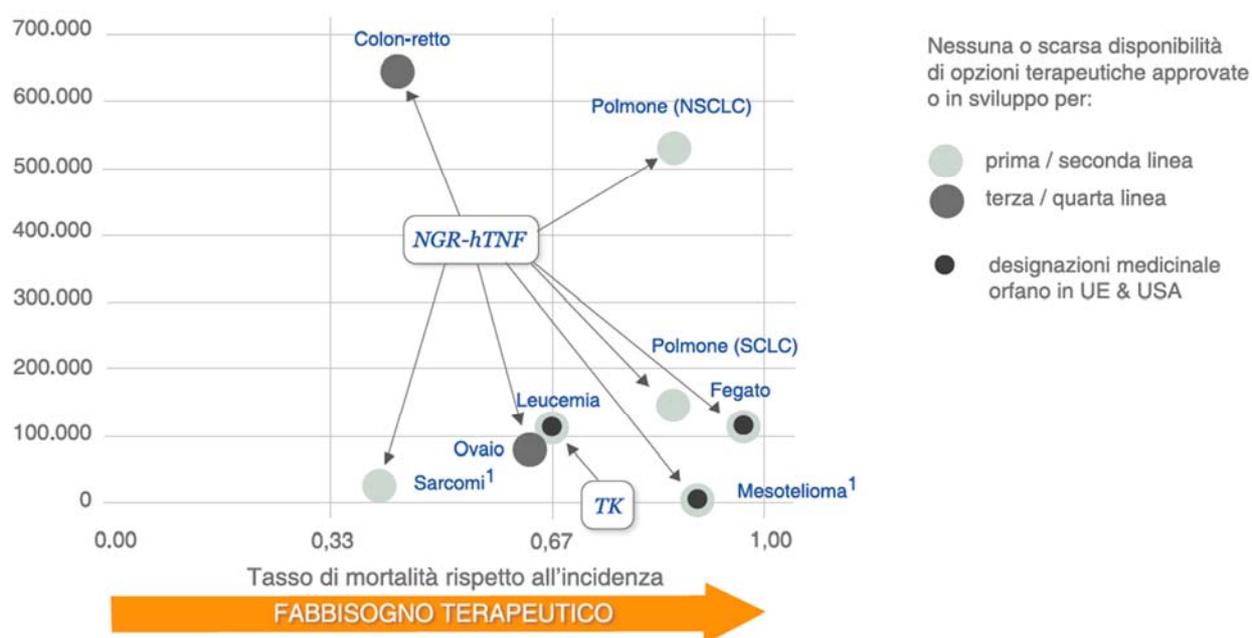


Figura 1. Indicazioni delle terapie sperimentali di MolMed negli studi clinici in corso

Fonti: Globocan Database 2012; ¹stima 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 tempo, resistenza 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 questi tumori, MolMed sta sviluppando terapie sperimentali, completamente originali e capostipiti di nuove classi terapeutiche, frutto di differenti approcci tecnologici:

- **Zalmoxis® (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;
- **CAR-CD44v6**, appartenente alla famiglia dei CAR-T, cioè linfociti armati con recettori chimerici che hanno dimostrato grande potenziale anti-tumorale, anche in caso di tumori particolarmente aggressivi; CAR-CD44v6 combina l'ingegneria genetica con l'immunoterapia del cancro, realizzando un oggetto terapeutico con un vasto potenziale grazie all'espressione dell'antigene specifico (CD44v6) in molte neoplasie ematologiche, come la leucemia mieloide acuta ed il mieloma multiplo, ed in numerosi tumori epiteliali, come i carcinomi mammario, polmonare, colico, pancreatico, e della testa/collo.

4. Portafoglio-prodotti

Il portafoglio-prodotti di MolMed è caratterizzato dai due antitumorali in sperimentazione clinica avanzata, Zalmoxis® (TK) e NGR-hTNF e un prodotto in fase pre-clinica, CAR-CD44v6. Nel corso del 2014 e durante i primi nove mesi del 2015, la maggior parte delle attività svolte dalle diverse funzioni aziendali si è focalizzata sullo sviluppo di questi prodotti sperimentali.

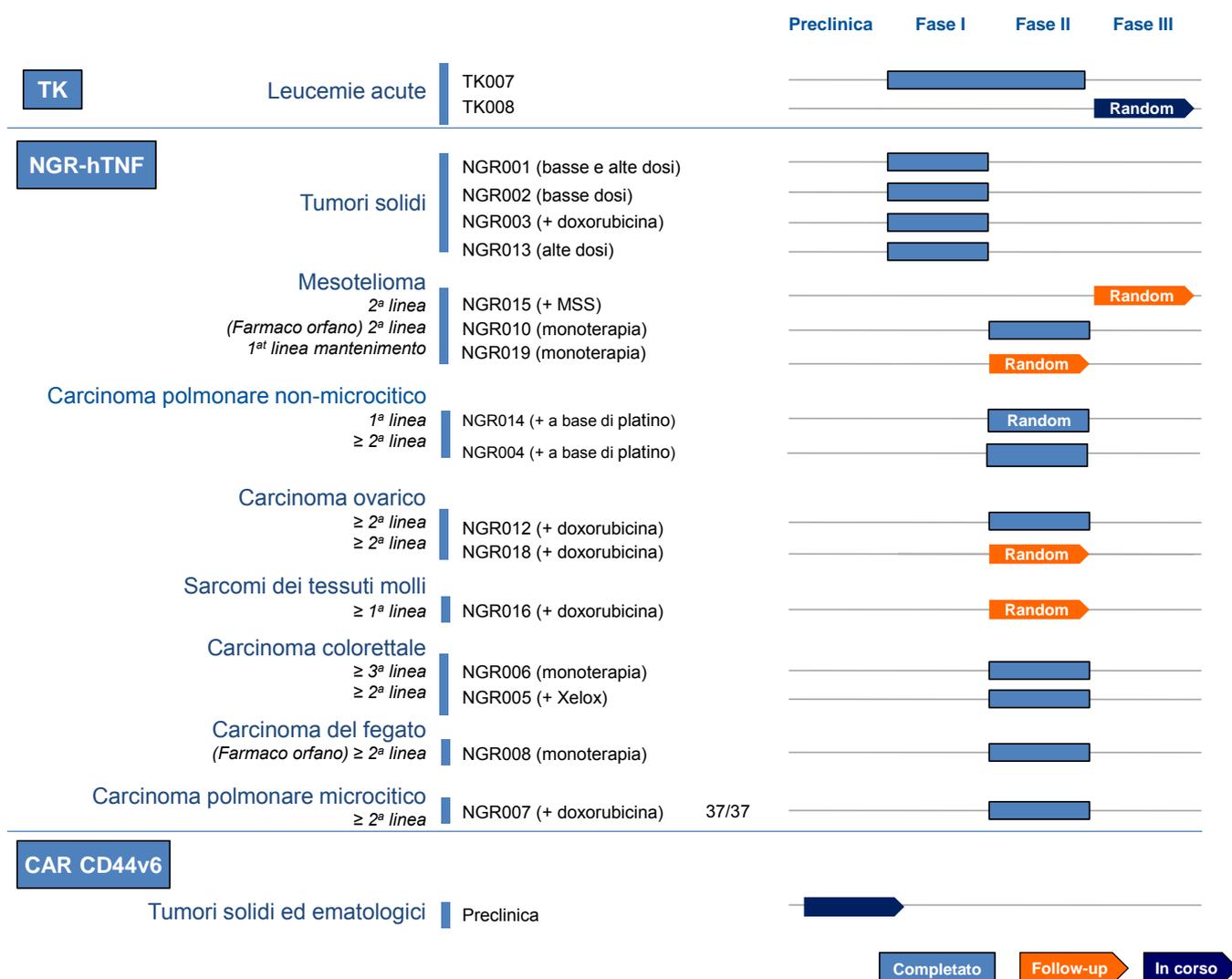


Figura 2. Il portafoglio-prodotti di MolMed.

4.1 Zalmoxis® (TK) - terapia cellulare per la cura delle leucemie

Zalmoxis® (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.

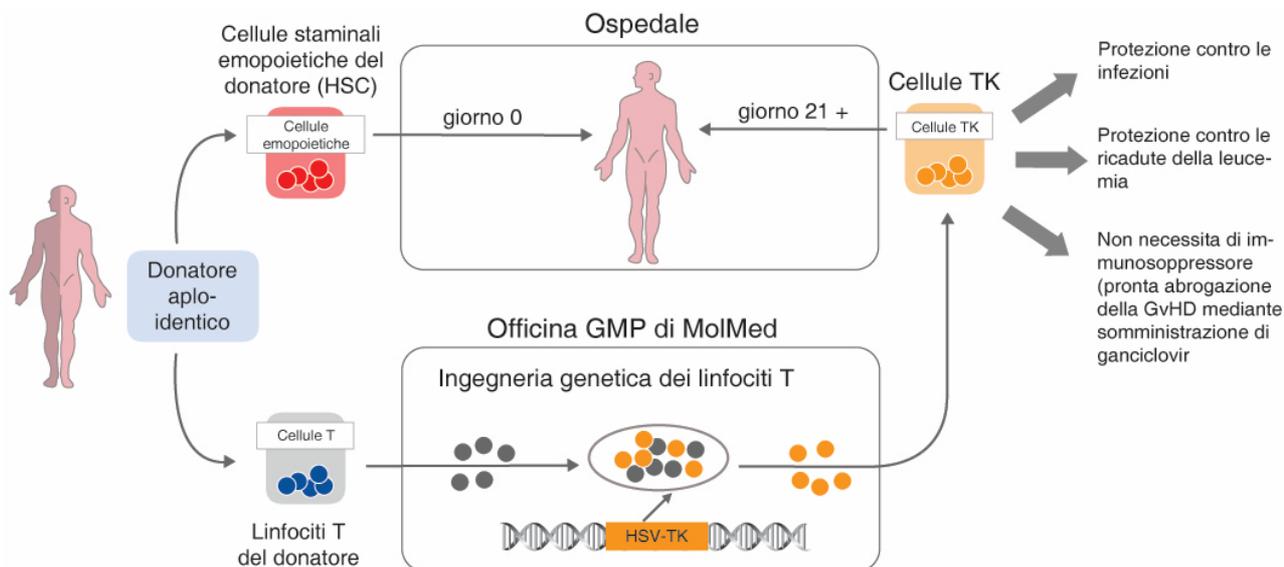


Figura 3. Sintesi della procedura della terapia Zalmoxis® (TK) nel trapianto da donatore parzialmente compatibile

La terapia Zalmoxis® (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 Zalmoxis® (TK) consiste nel modificare geneticamente i linfociti del donatore in modo da dotarli di un sistema di spegnimento mirato, che si attivi 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. Zalmoxis® (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.

Zalmoxis® (TK) ha ottenuto la designazione di Medicinale Orfano sia nell'Unione Europea (2003), sia negli Stati Uniti (2005).

L'esito della sperimentazione di Fase II di Zalmoxis® (TK) (studio TK007), pubblicato su *The Lancet Oncology*², ha dimostrato che l'introduzione della terapia Zalmoxis® (TK) in aggiunta all'aplo-trapianto permette di ottenere una rapida ed efficace immunoricostituzione 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 Zalmoxis® (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 del 2015 sono stati pubblicati³ dati cumulativi su oltre 130 pazienti trattati con la tecnologia TK nel corso dei diversi studi svolti in ambito accademico e nello studio di Fase II TK007. Quest'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 immunoricostituzione ed 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.

Dati preliminari di efficacia dello studio TK008 sono inoltre stati presentati al 56° congresso della American Society of Haematology (ASH), tenutosi a San Francisco dal 6 al 9 dicembre 2014 e al 41° congresso della European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), tenutosi ad Istanbul dal 22 al 25 marzo 2015. L'analisi della sopravvivenza libera da malattia a 1 anno (l'obiettivo primario dello studio) nei primi 24 pazienti arruolati nel braccio Zalmoxis® (TK) di questo studio randomizzato di Fase III ha evidenziato un tasso del 74%, ampiamente superiore al tasso predefinito nel protocollo del 30% per il braccio di controllo.

Da sottolineare inoltre che l'86% dei pazienti nel braccio Zalmoxis® (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'immunoricostituzione. L'effetto terapeutico delle cellule TK è stato ulteriormente confermato da un bassissimo tasso di recidiva leucemica a 1 anno (16%) e da una bassissima mortalità non legata a recidiva leucemica (10%). Un'analisi combinata degli studi di Fase II TK007 e Fase III TK008 ha confermato il potente effetto antileucemico della terapia cellulare Zalmoxis® (TK) correlato alla dose con una forte significatività statistica ($p < 0.001$).

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 Zalmoxis® (TK), con una randomizzazione di 3 a 1 a favore dell'aggiunta di Zalmoxis® (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,

² *Lancet Oncol* 2009;10:489-500; ³*Front Pharm* 2015 6:95; ⁴ASH meeting 2014 Abs 2535; ⁵EBMT meeting 2015 Abs 35

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).

Nel corso 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; il processo di valutazione del dossier è in corso. La richiesta di *Conditional Marketing Authorization* è possibile nel caso di Zalmoxis® grazie alla rarità dell'indicazione clinica, al favorevole rapporto rischio/beneficio e all'evidenza di sicurezza ed efficacia clinica.

Per quanto riguarda la produzione di Zalmoxis® (TK), nel corso dei primi nove mesi del 2015 è proseguito il progetto di sviluppo in collaborazione per l'applicazione di sistemi automatizzati al processo di produzione e controllo di Zalmoxis® (TK).

Le principali pubblicazioni relative a Zalmoxis® (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.

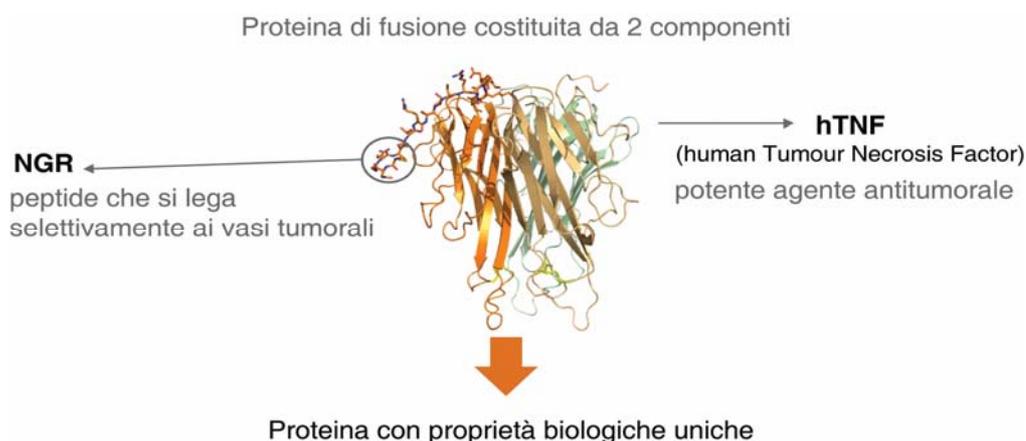


Figura 4. Struttura di un monomero della molecola di NGR-hTNF e proprietà delle sue componenti

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. Studi condotti in modelli animali hanno inoltre evidenziato la capacità di NGR-TNF di potenziare l'attività anti-

tumorale del sistema immune, promuovendo la migrazione dei linfociti nel tumore primario e nelle lesioni metastatiche.

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'innescamento 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, rispettivamente nel 2008 e nel 2009. 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 2015, i risultati completi dello studio di fase III con il farmaco sperimentale NGR-hTNF nel trattamento del mesotelioma pleurico (NGR015) sono stati presentati e discussi oralmente al 51° convegno annuale della *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), tenutosi a Chicago dal 29 Maggio al 2 Giugno 2015.

Il trial internazionale NGR015, iniziato nel 2010, i cui risultati top line erano stati rilasciati nel corso del 2014, ha rilevato un incremento statisticamente significativo del 45% della sopravvivenza globale nei pazienti che progrediscono più rapidamente dopo il trattamento di prima linea. Questo risultato è stato osservato nei pazienti che presentano la prognosi peggiore e che costituiscono il 50% del totale dei pazienti arruolati, mentre l'endpoint primario non è stato raggiunto per l'intera popolazione.

In questi pazienti a prognosi peggiore, la solidità del beneficio indotto da NGR-hTNF in combinazione con chemioterapia, rispetto alla chemioterapia da sola, è stata confermata dall'efficacia consistentemente riportata per tutti i gruppi di pazienti predefiniti in base a riconosciuti fattori di rischio (inclusi: istologia, performance status, età, sesso, etc.) e per tutti gli endpoints dello studio, con NGR-hTNF capace di prolungare del 45% la sopravvivenza libera da progressione, di ridurre del 45% il tasso di progressioni tumorali precoci e di incrementare del 65% la durata della sopravvivenza nei pazienti con controllo di malattia.

La rilevanza dei risultati ottenuti nei pazienti con mesotelioma è stata rafforzata da ulteriori analisi correlate ai dati della fase III che sono state illustrate sempre nel corso della conferenza ASCO in due presentazioni poster.

La prima di queste analisi ha evidenziato il valore del parametro clinico - intervallo libero da trattamento dopo terapia di prima linea - nell'identificare facilmente i pazienti in grado di ottenere il maggiore beneficio terapeutico da NGR-hTNF e nel definire l'aumentata aggressività e prognosi sfavorevole della malattia. La seconda analisi ha indicato il razionale dell'incrementato effetto terapeutico osservato con NGR-hTNF in questa popolazione, che presenta una malattia caratterizzata da un'aumentata angiogenesi tumorale (come rivelato da elevati livelli circolanti dell'enzima lattato deidrogenasi) e il ruolo chiave dello stato immunitario del paziente nel predire l'efficacia di NGR-hTNF. Infatti, nei pazienti con elevati livelli circolanti dei marcatori dell'angiogenesi e dello stato immunitario, la sopravvivenza globale è incrementata del 72% e la sopravvivenza libera da progressione del 89% con la combinazione di NGR-hTNF e chemioterapia in confronto alla chemioterapia da sola.

Allo studio registrativo di Fase III nel mesotelioma pleurico maligno recidivante (NGR015) 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).

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 Marketing Authorisation* 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 al convegno ASCO dello scorso anno 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-naïve che pretrattati, ulteriormente confermando così l’elevata efficacia di NGR-hTNF nelle malattie più aggressive e chemio-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 di primi nove mesi del 2015 è continuato il follow-up dei pazienti arruolati in studi randomizzati di Fase II nei sarcomi dei tessuti molli (NGR016), nel carcinoma ovarico (NGR018) e di fase III nel mesotelioma (NGR015). E’ inoltre stato raggiunto il target previsto di arruolamento di 100 pazienti nello studio randomizzato di Fase II nel mesotelioma come terapia di mantenimento di prima linea (studio NGR019), il quale è stato esteso anche in Russia dove nei prossimi anni l’incidenza di malattia e il fabbisogno terapeutico potrebbero subire un forte incremento. 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 dei primi nove mesi del 2015, 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 CAR-CD44v6 – “immuno-gene therapy” contro il cancro

In data 13 aprile 2015 è stato esercitato il diritto di opzione per l’acquisto dall’Ospedale San Raffaele del progetto di *immuno-genetherapy* contro il cancro sviluppato mediante l’uso del recettore chimerico per l’antigene CD44v6 (CAR-CD44v6) potenzialmente utilizzabile per varie forme di tumori ematologici e di carcinomi. Il CAR-CD44v6 fa parte della famiglia dei CAR-T, linfociti armati con recettori chimerici, che hanno dimostrato grande potenziale terapeutico soprattutto contro tumori ematologici, anche particolarmente aggressivi e resistenti a terapie tradizionali.

Il CAR-CD44v6, già sperimentato con successo in appropriati modelli murini, costituisce un progetto con potenziale terapeutico particolarmente elevato, in quanto riconosce in modo specifico la variante 6 (v6) dell’antigene CD44 (CD44v6), espressa da molte neoplasie ematologiche, tra cui la leucemia mieloide acuta ed il mieloma multiplo, ma anche da numerosissimi tumori epiteliali, tra cui carcinomi della mammella, del polmone, del colon, del pancreas, e della testa/collo.

L’acquisizione di questo progetto permette alla Società di ampliare in maniera importante la propria *pipeline*, entrando in uno dei più promettenti campi delle nuove strategie antitumorali, l’*“immuno-genetherapy”* del cancro. Il progetto sul CAR-CD44v6 beneficerà non solo della grande esperienza e know-how della Società nel campo delle terapie geniche e cellulari, ma anche della coniugazione col gene suicida TK, con la possibilità di diventare il primo prodotto CAR-T che integra un sistema di controllo già ampiamente sperimentato e validato in clinica.

Il progetto CAR-CD44v6 è stato acquisito, a fronte di un corrispettivo di Euro 3,2 milioni, nell’ambito dell’accordo firmato nel 2001 tra MolMed e l’Ospedale San Raffaele, in base al quale la Società detiene un diritto di opzione sulla proprietà intellettuale generata dai progetti di ricerca condotti dall’Istituto Scientifico San Raffaele nell’ambito della terapia genica e molecolare dei tumori e dell’AIDS.

La congruità del corrispettivo dell’operazione rispetto ai valori di mercato è stata confermata da un parere formulato da un esperto indipendente.

Si segnala che l’acquisizione si configura come operazione fra parti correlate, in quanto Ospedale San Raffaele possiede il 100% di Science Park Raf S.p.A. in liquidazione, la quale era titolare, in base alle evidenze disponibili al 9 aprile 2015, di una partecipazione sociale pari al 1,48% del capitale sociale di MolMed; inoltre, in forza del patto parasociale sciolto nel marzo 2015, due membri dell’attuale Consiglio di Amministrazione di MolMed (in scadenza con l’approvazione del bilancio che si chiuderà al 31 dicembre 2015), candidati nella lista espressa dai paciscenti, sono di loro emanazione.

A tale riguardo, in data 15 aprile 2015, la Società ha pubblicato il Documento informativo relativo ad operazione di maggiore rilevanza con parti correlate ai sensi dell'articolo 5 del "Regolamento recante disposizioni in materia di operazioni con parti correlate" adottato dalla Consob con delibera n. 17221 del 12 marzo 2010 e successivamente modificato con delibera n. 17389 del 23 giugno 2010.

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 del 2015 sono proseguite le attività previste dagli accordi stipulati nel 2011 e nel 2013 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 – Severe Combined Immune Deficiency (ADA-SCID)*.

Infine, in data 19 marzo 2015, è stato siglato un nuovo accordo strategico con GSK in base al quale MolMed svolge attività di sviluppo, produzione e trasferimento tecnologico finalizzate alla applicazione clinica di terapie geniche basate sulla trasduzione cellulare con vettori virali. L'accordo prevede la messa a disposizione da parte di MolMed del proprio *expertise* di sviluppo di processo e delle proprie competenze e capacità produttive per la produzione di vettori virali e per la trasduzione cellulare. In particolare, il contratto prevede per MolMed nei prossimi cinque anni un ammontare minimo di ricavi pari a circa Euro 34 milioni.

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 otto famiglie di brevetti per un totale di 125 brevetti concessi e 33 domande depositate che coprono il gene terapeutico Vif; metodi applicabili alla manipolazione di cellule emopoietiche e tecnologie impiegate nei vettori virali; linee cellulari di *packaging* per vettori retrovirali e lentivirali e metodi di produzione basati sul loro impiego ed un nuovo sistema per la purificazione di vettori retrovirali o lentivirali. Nel corso dei

primi nove mesi del 2015 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;
- sviluppo di *packaging cell lines* semi-stabili: in data 18 marzo 2015 MolMed ha ricevuto dall'Ufficio Europeo Brevetti la concessione formale di un brevetto riguardante *packaging cell lines* semi-stabili costitutive per vettori lentivirali e pubblicata il 18 marzo 2015 sullo *European Patent Bulletin*. Il nuovo brevetto europeo (EP2480677) fa parte di una famiglia di brevetti, di proprietà di MolMed, che include 9 domande di brevetto e 23 brevetti concessi (di cui 19 brevetti nazionali derivanti dal brevetto europeo concesso) che tutelano sistemi di packaging costitutivi per vettori lentivirali depositati nei più importanti mercati farmaceutici, tra cui Stati Uniti d'America, Giappone, Canada, Australia e Cina. Il brevetto sarà valido fino al 2031, e darà diritto all'esclusiva di mercato in 19 Paesi europei;
- 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;
- 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;
- sviluppo e applicazione di nuove strategie di *targeting* genico volte alla correzione di mutazioni ereditarie e all'implementazione di strategie di immunoterapia del cancro nell'ambito del progetto *SUPERSIST* 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 Zalmoxis® (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 dei primi mesi del 2015 sono proseguite le attività previste dagli importanti accordi stipulati nel 2011, 2013 e 2015 con GSK e Fondazione Telethon per lo sviluppo e la produzione di terapie geniche sperimentali per la cura di pazienti affetti da gravissime malattie ereditarie.

In particolare le attività dei primi nove mesi del 2015 hanno riguardato:

- 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;
- produzione di cellule trasdotte con i vettori lentivirali per il trattamento sperimentale di pazienti affetti da MLD e WAS, sempre per conto di GSK;
- produzione di vettori lentivirali per sviluppo di terapie geniche per conto di Telethon;
- fornitura di attività di servizio legate ad attività di Controllo Qualità (*test* di sterilità secondo Farmacopea).

E' 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 Zalmoxis® (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* ed il *biotech*.

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 2015*

7.1 *Attività di Ricerca e Sviluppo*

Attività di sviluppo di Zalmoxis® (TK)

- la presentazione a marzo 2015, in occasione del convegno annuale della *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), dei dati cumulativi dei pazienti trattati con la terapia cellulare-genica Zalmoxis® (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 Zalmoxis® (TK) di offrire ai pazienti affetti da leucemie ad alto rischio una rapida immunoricostruzione, 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;
- proseguimento delle attività di industrializzazione del processo produttivo di Zalmoxis® (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 Zalmoxis® (TK), verranno utilizzati durante la fase di analisi e discussione del dossier presentato all'agenzia europea EMA, iniziata ufficialmente il 26 marzo 2014.

Attività di sviluppo di NGR-hTNF nell'indicazione mesotelioma

A giugno 2015, in occasione di ASCO, sono stati presentati i dati dello studio registrativo randomizzato di Fase III nella terapia di seconda linea per il mesotelioma pleurico maligno (NGR015), relativi alla popolazione di pazienti a prognosi più sfavorevole, dai quali è emerso che, pur non essendo stato 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 nella rilevante popolazione dei pazienti con prognosi peggiore.. In particolare i risultati completi presentati hanno mostrato:

- un aumento statisticamente significativo del 45% sia della sopravvivenza globale sia della sopravvivenza libera da progressione della malattia nel 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;
- 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 non squamosi.

E' inoltre stato raggiunto il target previsto di arruolamento di 100 pazienti nello studio randomizzato di Fase II nel mesotelioma come terapia di mantenimento di prima linea (studio NGR019) il quale era stato esteso anche in Russia 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 Marketing Authorisation* per l'indicazione trattamento del mesotelioma pleurico in seconda linea nei pazienti con prognosi più severa, una volta completato lo sviluppo industriale del prodotto.

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

Nel corso dei primi nove mesi del 2015 è continuato il follow-up dei pazienti arruolati nello studio clinico di Fase III in corso per il trattamento di seconda linea del mesotelioma e in 3 studi randomizzati di Fase II nei sarcomi dei tessuti molli (NGR016), nel carcinoma ovarico (NGR018) e nel mesotelioma (NGR019). In giugno 2014 sono inoltre stati presentati ad ASCO i risultati dei due 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.

Attività di ricerca e sviluppo nell'area della terapia genica

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 otto famiglie di brevetti per un totale di 122 brevetti concessi e 36 domande depositate che coprono il gene terapeutico Vif, metodi e tecnologie per la manipolazione di cellule staminali emopoietiche e linfociti T, tecnologie impiegate nei vettori virali, sistemi per la produzione di vettori virali, linee cellulari di *packaging* per la produzione di vettori retrovirali e per la produzione stabile e semi-stabile di vettori lentivirali e un sistema per la purificazione di vettori retrovirali o lentivirali.

Occorre ricordare che 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. Infine, in data 18 marzo 2015, MolMed ha ricevuto dall'Ufficio Europeo Brevetti la concessione formale di un brevetto riguardante *packaging cell lines* semi-stabili costitutive per vettori lentivirali e pubblicata il 18 marzo 2015 sullo European Patent Bulletin. Il nuovo brevetto europeo (EP2480677) fa parte di una famiglia di brevetti, di proprietà di MolMed, che include 10 domande di brevetto e 22 brevetti concessi (di cui 19 brevetti nazionali derivanti dal brevetto europeo concesso) che tutelano sistemi di packaging costitutivi per vettori lentivirali depositati nei più importanti mercati

farmaceutici, tra cui Stati Uniti d'America, Giappone, Canada, Australia e Cina. Il brevetto sarà valido fino al 2031, e darà diritto all'esclusiva di mercato in diversi Paesi europei.

Sono cominciate le attività di ricerca e sviluppo relative al progetto CAR-CD44v6 finalizzate alla caratterizzazione dell'attività antitumorale di linfociti esprimenti CAR-CD44v6 in modelli animali di tumori umani e murini, ed allo sviluppo di sistemi di produzione di vettori virali codificanti per il CAR-CD44v6 in associazione al gene suicida HSV-TK Mut2.

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 30,9% dei ricavi per attività conto terzi nei primi nove mesi del 2015 (Euro 9.887 migliaia) rispetto allo stesso periodo del 2014 (Euro 7.553 migliaia).

Nel corso dei primi nove mesi del 2015 sono proseguite le attività previste dai quattro importanti accordi stipulati nel 2011, 2013 e nel 2015 con GlaxoSmithKline e Fondazione Telethon per lo sviluppo e la produzione di terapie geniche sperimentali per la cura di pazienti affetti da gravissime malattie ereditarie.

E' 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 Zalmoxis® (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 completato ad aprile 2015

In data 3 marzo 2014 l'Assemblea Straordinaria degli Azionisti della Società aveva deliberato di attribuire al Consiglio di Amministrazione, 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. A fronte della citata delibera, il Consiglio di Amministrazione della Società ha esercitato la suddetta delega in data 23 febbraio 2015, deliberando di aumentare il Capitale sociale fino a un importo massimo pari a Euro 50 milioni, anche in più *tranche*. In data 4 marzo 2015, il Consiglio di Amministrazione ha deliberato le condizioni definitive dell'operazione, e in particolare che l'Aumento di Capitale avrebbe comportato l'emissione di massime n. 187.311.408 nuove azioni ordinarie prive dell'indicazione del valore nominale, aventi le stesse caratteristiche delle azioni ordinarie MolMed in circolazione alla data di emissione delle azioni e godimento regolare, da offrire in opzione agli azionisti della Società nel rapporto di n. 4 nuove azioni, ogni 5 azioni ordinarie possedute, ad un prezzo di emissione pari a Euro 0,2660 per azione (di cui Euro 0,0471 da imputarsi a capitale e il restante a titolo di sovrapprezzo), per un controvalore complessivo pari a massimi Euro 49.824.834,53.

Durante il periodo di offerta iniziato il 9 marzo 2015 e conclusosi il 30 marzo 2015, sono stati esercitati n. 184.693.240 diritti di opzione per la sottoscrizione di n.147.754.592 Azioni, pari al 99,24% del totale delle

Azioni offerte, per un controvalore complessivo pari a Euro 39.302.721,48 al netto dell'importo di Euro 10.144.774,00 anticipati in conto futuro aumento di capitale dai soci Fininvest S.p.A., Airain Ltd, H-Equity S.r.l. e H-Invest S.p.A. per un importo pari a Euro 8.592.651 nell'esercizio 2014 e per un importo pari a Euro 1.552.123 nei primi nove mesi dell'esercizio 2015.

I Diritti Inoptati sono stati interamente venduti nel corso della seconda seduta dell'Offerta in Borsa, tenutasi in data 9 aprile 2015, per un controvalore complessivo pari a Euro 178.208,61. Successivamente all'Offerta in Borsa, sono state sottoscritte le n. 1.418.576 Azioni rivenienti dall'integrale esercizio dei Diritti Inoptati per un totale di Euro 377.341,22.

Il nuovo capitale sociale della Società risulta pertanto pari ad Euro 19.841.682,30, suddiviso in n. 421.450.672 azioni ordinarie prive di valore nominale.

7.3 Sottoscrizione di un accordo di collaborazione strategica con GlaxoSmithKline per lo sviluppo, produzione e trasferimento tecnologico nel campo delle terapie geniche

In data 19 marzo 2015 è stato siglato un accordo strategico con GlaxoSmithKline in base al quale MolMed fornirà servizi di sviluppo, produzione e trasferimento tecnologico finalizzati all'applicazione clinica di terapie geniche basate sulla trasduzione cellulare con vettori virali. L'accordo prevede la messa a disposizione da parte di MolMed del proprio *expertise* di sviluppo di processo e delle proprie competenze e capacità produttive per la produzione di vettori virali e per la trasduzione cellulare. Il contratto firmato tra le due aziende prevede per MolMed ricavi per un ammontare minimo di Euro 34 milioni, in forma di *upfront*, *milestones* e fornitura di servizi, nei prossimi 5 anni.

7.4 Concessione formale di un brevetto riguardante packaging cell lines semi-stabili costitutive per vettori lentivirali

MolMed ha ricevuto dall'Ufficio Europeo Brevetti la concessione formale di un brevetto riguardante *packaging cell lines* semi-stabili costitutive per vettori lentivirali e pubblicata il 18 marzo 2015 sullo *European Patent Bulletin*. Il nuovo brevetto europeo (EP2480677) fa parte di una famiglia di brevetti, di proprietà di MolMed, che include 9 domande di brevetto e 23 brevetti concessi (di cui 19 brevetti nazionali derivanti dal brevetto europeo concesso) che tutelano sistemi di packaging costitutivi per vettori lentivirali depositati nei più importanti mercati farmaceutici, tra cui Stati Uniti d'America, Giappone, Canada, Australia e Cina. Il brevetto sarà valido fino al 2031, e darà diritto all'esclusiva di mercato in 19 Paesi europei

7.5 Conferimento dell'Annual Most Innovative EU Biotech SME Award

In data 23 giugno 2015 MolMed ha ricevuto, per mano di Carlos Moedas, Commissario Europeo per la ricerca, la scienza e l'innovazione, l'*Annual Most Innovative EU Biotech SME Award* (categoria *red biotech*), il prestigioso riconoscimento promosso da EuropaBio.

8. Commenti ai dati economici e finanziari

(importi in migliaia di Euro)	3° trimestre 2015	3° trimestre 2014	01.01.2015 - 30.09.2015	01.01.2014- 30.09.2014	Variazione	Variazione
			(a)	(b)	(a-b)	%
Ricavi operativi	3.147	3.444	10.321	8.148	2.173	26,7%
<i>Di cui ricavi per attività c.to terzi</i>	2.999	3.323	9.887	7.553	2.334	30,9%
Costi operativi	8.291	4.893	26.564	18.388	8.176	44,5%
Risultato operativo	(5.144)	(1.449)	(16.243)	(10.240)	(6.003)	(58,6%)
Proventi e oneri finanziari netti	(123)	(66)	(232)	(285)	53	18,6%
Risultato del periodo	(5.267)	(1.515)	(16.475)	(10.525)	(5.950)	(56,5%)

8.1 Primi nove mesi 2015

Si riportano di seguito i commenti alle principali voci e indicatori di conto economico per i primi nove mesi 2015, per maggiori dettagli si rimanda a quanto riportato nelle Note.

Ricavi operativi

I ricavi operativi dei primi nove mesi del 2015, pari a Euro 10.321 migliaia, registrano un aumento (+26,7%) rispetto al corrispondente periodo del 2014 (Euro 8.148 migliaia), grazie, in primo luogo, alle attività legate ai citati accordi siglati con GSK e con Fondazione Telethon, entrambi relativi ad attività di sviluppo e produzione GMP di nuovi trattamenti di terapia genica per malattie genetiche rare. In particolare, i ricavi dei primi nove mesi dell'esercizio 2015 beneficiano dell'impatto del contratto siglato il 19 marzo 2015 con GSK descritto al paragrafo 7.3.

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 30,9% dei ricavi per attività conto terzi nei primi nove mesi del 2015 (Euro 9.887 migliaia) rispetto allo stesso periodo del 2014 (Euro 7.553 migliaia).

Gli altri proventi, pari a Euro 434 migliaia, derivano principalmente da attività svolte nell'ambito di progetti di finanza agevolata e risultano in diminuzione rispetto ai primi nove mesi del 2014 (-27,1%).

Costi operativi

I costi operativi dei primi nove mesi del 2015 ammontano complessivamente a Euro 26.564 migliaia e presentano un incremento di Euro 8.176 migliaia rispetto al corrispondente periodo del 2014 (Euro 18.388 migliaia). La suddetta variazione, che rappresenta una percentuale pari al 44,5%, è riconducibile essenzialmente all'acquisto del progetto CAR-CD44v6 e ai costi relativi al proseguimento dello sviluppo industriale di uno dei prodotti in *pipeline*.

I costi per servizi sono passati da Euro 8.309 migliaia al 30 settembre 2014 a Euro 14.922 migliaia al 30 settembre 2015. L'incremento registrato nel periodo, per Euro 6.613 migliaia (+79,6%), è riconducibile all'aumento dei costi esterni di sviluppo e dei costi per utenze parzialmente compensato dalla diminuzione dei costi per "License fees" e spese brevettuali. I costi esterni di sviluppo hanno subito un incremento nei primi nove mesi del 2015 rispetto allo stesso periodo del precedente esercizio del 150,5%, per un valore pari a Euro 5.682 migliaia, sostanzialmente a seguito (i) dell'acquisizione del citato progetto di ricerca CAR-CD44v6, avvenuta in data 13 aprile 2015, da Ospedale San Raffaele per un importo pari a Euro 3,2 milioni, tramite l'esercizio del citato diritto d'opzione (paragrafo 3. *Portafoglio Prodotti* della presente Relazione) e a causa

(ii) del proseguimento dello sviluppo industriale di uno dei prodotti in *pipeline*. L'incremento dei costi per utenze, passati da Euro 460 migliaia nei primi nove mesi del 2014 a Euro 945 migliaia nei primi nove mesi del 2015 (+105,4%), è legato all'ampliamento delle superfici occupate da MolMed presso l'*Open Zone* Zamboni di Bresso. I costi per "*License fees*" e spese brevettuali hanno subito una diminuzione per Euro 476 migliaia (-57,3%) a causa al riconoscimento nello stesso periodo del precedente esercizio di una *milestone* relativa al percorso regolatorio di un prodotto in *pipeline*.

A seguito dell'intensificazione delle attività di sviluppo e produzione GMP e all'accresciuta attività di trattamento sui pazienti Zalmoxis® (TK) arruolati nello studio clinico, i costi per materie prime e materiali di consumo sono aumentati per un importo pari a Euro 570 migliaia (+25,9%), passando da Euro 2.201 migliaia al 30 settembre 2014 a Euro 2.771 migliaia al 30 settembre 2015.

L'ampliamento della sede produttiva della Società presso la sede secondaria di Bresso, a partire dal maggio 2014, ha comportato un aumento del costo per godimento beni di terzi, passato da Euro 920 migliaia nei primi nove mesi del 2014 a Euro 1.054 migliaia nei primi nove mesi del 2015 (+14,6%).

L'incremento dei costi per il personale (+12,4%) rispetto al periodo precedente, Euro 7.356 migliaia nei primi nove mesi del 2015 ed Euro 6.547 migliaia nel corrispondente periodo del 2014, è legato a un aumento del numero dei dipendenti con ruoli operativi all'interno della struttura societaria.

Gli investimenti realizzati nel periodo, pari a Euro 4.692 migliaia, sono sostanzialmente 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 Zalmoxis® (TK), nonché ai lavori di adeguamento ed ottimizzazione dell'impianto GMP già esistente.

Risultato operativo

Il risultato operativo dei primi nove mesi del 2015, negativo per Euro 16.243 migliaia, risulta essere inferiore per una percentuale pari al 58,6% rispetto al corrispondente periodo del 2014, negativo per Euro 10.240 migliaia. Tale risultato è influenzato principalmente dall'acquisto del progetto CAR-CD44v6 e dai costi esterni per lo sviluppo industriale di un prodotto in *pipeline*.

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 spesati al momento del loro sostenimento.

Proventi e oneri finanziari netti

Il risultato della gestione finanziaria risulta essere negativo per un importo pari a Euro 232 migliaia, con una variazione positiva in valore assoluto di Euro 53 migliaia rispetto allo stesso periodo del precedente esercizio. Il miglioramento del risultato della gestione finanziaria del periodo è attribuibile al fatto che nel corso dei primi nove mesi del precedente esercizio erano state sostenute commissioni in relazione alle cessioni pro-soluto di crediti IVA, incassati entro la fine dell'esercizio 2014.

Risultato del periodo

Il risultato dei primi nove mesi del 2015 evidenzia una perdita di Euro 16.475 migliaia, rispetto ad una perdita di Euro 10.525 migliaia registrata nel corrispondente periodo del precedente esercizio.

Posizione finanziaria netta

La posizione finanziaria netta al 30 settembre 2015 è positiva per Euro 38.298 migliaia e comprende cassa, disponibilità liquide e mezzi equivalenti e crediti finanziari correnti rappresentati principalmente da obbligazioni, in assenza di indebitamento finanziario. La posizione finanziaria netta, pari a Euro 11.390 migliaia al 31 dicembre 2014, registra nei primi nove mesi del 2015 una variazione di Euro 26.908 migliaia legata principalmente (i) ai proventi dell'operazione di aumento di capitale per Euro 39.858 migliaia, (ii) al versamento soci conto futuro aumento di capitale effettuato nel mese di febbraio 2015 per Euro 1.552 migliaia, (iii) agli incassi derivanti dal già citato contratto siglato con GSK il 19 marzo 2015, (iv) all'acquisto del progetto di ricerca CAR-CD44v6 per Euro 3.904 migliaia, comprensivo di IVA e (v) all'incasso del credito iva 2014 avvenuto in data 30 settembre per Euro 2.561 migliaia.

8.2 Terzo trimestre 2015

Nel terzo trimestre 2015 i ricavi operativi risultano essere complessivamente pari a Euro 3.147 migliaia, rispetto a Euro 3.444 migliaia nel terzo trimestre 2014. I ricavi operativi derivano per Euro 2.999 migliaia dall'attività di sviluppo e produzione conto terzi, il cui andamento è leggermente inferiore (-9,7%) rispetto allo stesso periodo del precedente esercizio e per Euro 148 migliaia, da proventi da attività svolte nell'ambito di progetti di finanza agevolata.

Nel terzo trimestre 2015 i costi operativi risultano essere pari a Euro 8.291 migliaia, con un incremento pari a Euro 3.398 migliaia, rispetto a Euro 4.893 migliaia nel terzo trimestre 2014. La suddetta variazione che rappresenta una percentuale pari al 69,4%, è principalmente legata all'incremento dei costi per servizi.

Il risultato operativo del terzo trimestre 2015 è negativo per Euro 5.144 migliaia, a fronte di un risultato negativo per Euro 1.449 migliaia nel corrispondente periodo 2014. La variazione negativa per Euro 3.695 (-255,0%) è dovuta soprattutto dai costi esterni per lo sviluppo industriale di un prodotto il *pipeline*.

Nel terzo trimestre 2015 il risultato della gestione finanziaria risulta essere negativo per Euro 123 migliaia. Il risultato negativo è principalmente legato al differenziale cambi non realizzato nel periodo e alle commissioni e spese bancarie su fidejussioni e garanzie.

Il risultato nel terzo trimestre 2015, evidenzia una perdita di Euro 5.267 migliaia, rispetto ad una perdita di Euro 1.515 migliaia registrata nel corrispondente periodo dell'esercizio 2014.

9. Dati economici e finanziari

9.1 Prospetti contabili

9.1.1 Conto economico

(importi in migliaia di Euro)

Note	3° trimestre 2015	3° trimestre 2014	1.1.2015- 30.09.2015	1.1.2014- 30.09.2014	Variazione	Variazione	
			(a)	(b)	(a-b)	%	
Ricavi (Ricavi c. to terzi)	2.999	3.323	9.887	7.553	2.334	30,9%	
Altri proventi	148	121	434	595	(161)	(27,1%)	
Totale ricavi operativi	1	3.147	3.444	10.321	8.148	26,7%	
Acquisti materie prime e materiali di consumo	2	855	545	2.771	2.201	570	25,9%
Costi per servizi	3	4.514	1.792	14.922	8.309	6.613	79,6%
Costi per godimento di beni di terzi	4	372	330	1.054	920	134	14,6%
Costi del personale	5	2.402	2.091	7.356	6.547	809	12,4%
Altri costi operativi	6	38	27	93	88	5	5,5%
Ammortamenti e svalutazioni	7	110	108	368	323	45	13,8%
Totale costi operativi	8.291	4.893	26.564	18.388	8.176	44,5%	
Risultato operativo	(5.144)	(1.449)	(16.243)	(10.240)	(6.003)	(58,6%)	
Proventi finanziari	13	11	60	41	19	46,3%	
Oneri finanziari	(136)	(77)	(292)	(326)	34	(10,4%)	
Proventi e oneri finanziari netti	8	(123)	(66)	(285)	53	18,6%	
Risultato prima delle imposte	(5.267)	(1.515)	(16.475)	(10.525)	(5.950)	(56,5%)	
Imposte sul reddito	-	-	-	-	-	-	
Utile (perdita) del periodo	(5.267)	(1.515)	(16.475)	(10.525)	(5.950)	(56,5%)	

9.1.2 Conto economico complessivo

(importi in migliaia di Euro)

	3° trimestre 2015	3° trimestre 2014	1.1.2015- 30.09.2015	1.1.2014- 30.09.2014	Variazione	Variazione
			(a)	(b)	(a-b)	%
Utile (perdita) del periodo	(5.267)	(1.515)	(16.475)	(10.525)	(5.950)	(56,5%)
Altre componenti del conto economico complessivo (non successivamente riclassificate nel Conto Economico)						
Utile (perdita) attuariale	1	-	1	-	1	100,0%
Altre componenti del conto economico complessivo al netto dell' effetto fiscale (non successivamente riclassificate nel Conto Economico)	1	-	1	-	1	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%
Altre componenti del conto economico complessivo al netto dell' effetto fiscale (successivamente riclassificate nel Conto Economico)	-	-	-	-	-	0,0%
Totale utile (perdita) complessivo del periodo	(5.266)	(1.515)	(16.474)	(10.525)	(5.949)	(56,5%)

9.1.3 Posizione finanziaria netta

(importi in migliaia di Euro)	30.09.2015	31.12.2014
Cassa	15	10
Altre disponibilità liquide	20.149	11.374
Mezzi equivalenti	9.000	-
A. Liquidità	29.164	11.384
B. Crediti finanziari correnti e altre attività finanziarie	9.134	6
Passività verso enti finanziatori per locazioni finanziarie	-	-
Debiti finanziari correnti	-	-
C. Indebitamento finanziario corrente	-	-
D. Posizione finanziaria corrente netta (A+B+C)	38.298	11.390
Passività verso enti finanziatori per locazioni finanziarie	-	-
Debiti finanziari non correnti	-	-
E. Indebitamento finanziario non corrente	-	-
F. Posizione finanziaria netta (D+E)	38.298	11.390

10. Note

Principi contabili e criteri di valutazione

Il presente Resoconto intermedio di gestione al 30 settembre 2015 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 2014. 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 2015, pari a Euro 10.321 migliaia, registrano un aumento del 26,7% rispetto ai primi nove mesi 2014, grazie alle attività legate ai citati accordi siglati con GSK e con Fondazione Telethon, entrambi relativi ad attività di sviluppo e produzione GMP di nuovi trattamenti di terapia genica per malattie genetiche rare. Come già citato in precedenza, in data 19 marzo 2015 è stato siglato un accordo strategico con GlaxoSmithKline che ha avuto un impatto positivo sui ricavi del periodo.

A tale riguardo, si segnala che nei primi nove mesi dell'esercizio (i) l'*upfront* previsto contrattualmente è stato imputato a conto economico lungo la durata dell'accordo (fino a marzo 2020), (ii) la prima *milestone* è stata riconosciuta e iscritta a conto economico a seguito del raggiungimento degli obiettivi previsti contrattualmente, mentre (iii) l'anticipo sulle attività da effettuare a favore di GSK è stato iscritto a conto economico sulla base dei servizi effettivamente resi.

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

<i>(importi in migliaia di Euro)</i>	1.1.2015- 30.09.2015	1.1.2014- 30.09.2014	Variazione	Variazione
	(a)	(b)	(a-b)	%
Ricavi per attività conto terzi	9.887	7.553	2.334	30,9%
Altri ricavi	434	595	(161)	(27,1%)
Totale ricavi operativi	10.321	8.148	2.173	26,7%

Le attività di sviluppo e produzione GMP svolte conto terzi hanno generato ricavi per Euro 9.887 migliaia contro Euro 7.553 migliaia nello stesso periodo del 2014, con un aumento del 30,9% rispetto al precedente esercizio grazie alle attività legate ai citati accordi siglati con 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 434 migliaia, derivano principalmente da attività svolte nell'ambito di progetti di finanza agevolata e risultano in diminuzione rispetto allo stesso periodo dell'esercizio 2014.

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 2.201 migliaia alla fine del terzo trimestre 2014 ad Euro 2.771 migliaia alla fine del terzo trimestre 2015.

L'incremento dei suddetti costi, per Euro 570 migliaia (+25,9%), è principalmente legato all'intensificazione delle attività di sviluppo e produzione GMP e all'accresciuta attività di trattamento sui pazienti Zalmoxis® (TK) arruolati nello studio clinico.

Nota 3 – Costi per servizi

La composizione della voce al 30 settembre 2015 e al 30 settembre 2014 è la seguente:

(importi in migliaia di Euro)	1.1.2014- 30.09.2015	1.1.2014- 30.09.2014	Variazione	Variazione
	(a)	(b)	(a-b)	%
Costi esterni di sviluppo	9.457	3.775	5.682	150,5%
Diritti di opzione	387	387	-	-
Consulenze e collaborazioni tecniche	566	338	228	67,5%
License fees e spese brevettuali	354	830	(476)	(57,3%)
Manutenzioni	381	243	138	56,8%
Trasporto e stoccaggio materiali	365	249	116	46,6%
Utenze	945	460	485	105,4%
Compensi Amministratori e Sindaci	333	360	(27)	(7,5%)
Revisione bilanci	55	54	1	1,8%
Servizi e consulenze legali e amministrative	536	364	172	47,2%
Consulenze e adempimenti società quotate	79	97	(18)	(18,6%)
Compensi organi di controllo	118	107	11	10,3%
Compensi società comunicazione	197	202	(5)	(2,5%)
Assistenza e altre spese informatiche	277	226	51	22,6%
Altre spese generali e amministrative	425	355	70	19,7%
Formazione, trasferte e altri costi del personale	447	262	185	70,6%
Totale costi per servizi	14.922	8.309	6.613	79,6%

I costi per servizi sono passati da Euro 8.309 migliaia al 30 settembre 2014 a Euro 14.922 migliaia al 30 settembre 2015. L'incremento, per Euro 6.613 migliaia (+79,6%) registrato nel periodo è riconducibile ai seguenti effetti combinati:

- aumento dei costi esterni di sviluppo, passati da Euro 3.775 migliaia nei primi nove mesi 2014 a Euro 9.457 migliaia nei primi nove mesi 2015 principalmente a causa dell'acquisizione del progetto di ricerca CAR-CD44v6, avvenuta in data 13 aprile 2015, da Ospedale San Raffaele per un importo pari a Euro 3,2 milioni, tramite l'esercizio del citato diritto d'opzione (paragrafo **3. Portafoglio Prodotti** della presente Relazione) e a causa del proseguimento dello sviluppo industriale di uno dei prodotti in *pipeline*;
- aumento dei costi per consulenze e collaborazioni tecniche, passate da Euro 338 migliaia nei primi nove mesi 2014 a Euro 566 migliaia nei primi nove mesi 2015, attribuibile principalmente a costi legati all'arruolamento di pazienti per il prodotto Zalmoxis® (TK) e ai costi per consulenze tecniche connesse alla messa in funzione della nuova *facility* di Bresso;
- diminuzione per Euro 476 migliaia (-57,3%) dei costi per "License fees" e spese brevettuali, passate da Euro 830 migliaia nei primi nove mesi 2014 a Euro 354 migliaia nei primi nove mesi 2015, dovuta principalmente al riconoscimento nello stesso periodo del precedente esercizio di una *milestone* relativa al percorso regolatorio di un prodotto in *pipeline*;
- aumento dei costi per manutenzione, passati da Euro 243 migliaia nei primi nove mesi dello scorso esercizio a Euro 381 migliaia nei primi nove mesi 2015, legato principalmente ai costi sostenuti in relazione al *revamping* ordinario degli impianti produttivi dell'attuale *facility* GMP;

- incremento dei costi legati alle spese per trasporto e stoccaggio materiali, passati da Euro 249 migliaia al 30 settembre 2014 a Euro 365 migliaia al 30 settembre 2015, dovuto alla produzione conto terzi, al trattamento di pazienti e allo sviluppo industriale di Zalmoxis® (TK);
- incremento dei costi per utenze, passate da Euro 460 migliaia nei primi nove mesi 2014 a Euro 945 migliaia nei primi nove mesi 2015, legato all'ampliamento delle superfici occupate da MolMed presso l'*Open Zone* Zambon di Bresso;
- incremento, per Euro 172 migliaia, dei costi per consulenze legali e amministrative, passate da Euro 364 migliaia al 30 settembre 2014 a Euro 536 migliaia al 30 settembre 2015. La variazione è dovuta principalmente all'aumento delle consulenze per la finalizzazione e la stesura di contratti relativi a progetti significativi per la Società e a consulenze legali inerenti ad attività afferenti la *Governance* aziendale.

Si precisa che 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.

Nota 4 – Costi per godimento beni di terzi

La voce "Costi per godimento beni di terzi", pari a Euro 1.054 migliaia, ha subito un incremento pari al 14,6% rispetto al corrispondente periodo del precedente esercizio (Euro 920 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 sono in aumento (+12,4%) rispetto al periodo precedente, Euro 7.356 migliaia nei primi nove mesi del 2015 e Euro 6.547 migliaia nel corrispondente periodo del 2014. Tale incremento è legato a un aumento del numero dei dipendenti con ruoli operativi all'interno della struttura societaria.

Viene di seguito evidenziato l'andamento medio del numero dei dipendenti nel periodo.

	01.01.2015- 30.09.2015	01.01.2015- 30.06.2015	01.01.2014- 31.12.2014
Numero medio dipendenti	127	122	105

Nota 6 – Altri costi operativi

Gli altri costi operativi, che ammontano a Euro 93 migliaia nei primi nove mesi del 2015 risultano essere in linea con il corrispondente periodo del precedente esercizio (Euro 88 migliaia).

Nota 7 - Ammortamenti e svalutazioni

Gli ammortamenti e svalutazioni dei primi nove mesi 2015 ammontano a Euro 368 migliaia e risultano superiori di Euro 45 migliaia rispetto allo stesso periodo del precedente esercizio a seguito dell'inizio del periodo di ammortamento dei cespiti relativi alla nuova *facility* di Bresso. Gli investimenti realizzati nel periodo, pari a Euro 4.692 migliaia, sono quasi esclusivamente 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 Zalmoxis® (TK), nonché ai lavori di adeguamento ed ottimizzazione dell'impianto GMP.

Nota 8 – Proventi e oneri finanziari

Il risultato della gestione finanziaria risulta essere negativo per un importo pari a Euro 232 migliaia, con una variazione positiva in valore assoluto di Euro 53 migliaia rispetto allo stesso periodo del precedente esercizio.

I proventi finanziari, pari a Euro 60 migliaia (Euro 41 migliaia al 30 settembre 2014) derivano principalmente dalla gestione delle disponibilità liquide della Società attraverso investimenti temporanei a basso profilo di rischio.

Gli oneri finanziari, pari a Euro 292 migliaia nei primi nove mesi 2015, sono in diminuzione (-10,4%) rispetto al corrispondente periodo del 2014. Il decremento registrato nel periodo è principalmente attribuibile alle commissioni pro-soluto registrate nel corso del primo semestre del precedente esercizio in relazione alle cessioni pro-soluto di crediti IVA, incassati entro la fine dell'esercizio 2014.

Nota 9 – Posizione finanziaria netta

La posizione finanziaria netta al 30 settembre 2015 è positiva per Euro 38.298 migliaia e comprende cassa, disponibilità liquide e mezzi equivalenti e crediti finanziari correnti rappresentati principalmente da obbligazioni, in assenza di indebitamento finanziario. La posizione finanziaria netta, pari a Euro 11.390 migliaia al 31 dicembre 2014, registra nei primi nove mesi del 2015 una variazione di Euro 26.908 migliaia legata principalmente (i) ai proventi dell'operazione di aumento di capitale per Euro 39.858 migliaia, (ii) al versamento soci conto futuro aumento di capitale effettuato nel mese di febbraio 2015 per Euro 1.552 migliaia, (iii) agli incassi derivanti dal già citato contratto siglato con GSK il 19 marzo 2015, (iv) all'acquisto del progetto di ricerca CAR-CD44v6 per Euro 3.904 migliaia, comprensivo di IVA e (v) all'incasso del credito iva 2014 avvenuto in data 30 settembre per Euro 2.561 migliaia.

Nota 10 - Variazioni del Patrimonio Netto

Le variazioni del Patrimonio netto della società avvenuta nei primi nove mesi dell'esercizio 2014 e 2015 sono evidenziate nella seguente tabella:

<i>(importi in migliaia di Euro)</i>									
	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	-
Abbatimento 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
<i>(importi in migliaia di Euro)</i>									
	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 2015	11.019	5.635	8.638	644	(19)	-	(832)	(13.003)	12.082
Destinazione risultato esercizio precedente	-	-	-	-	-	-	(13.003)	13.003	-
Versamento conto futuro aumento di capitale	-	-	1.552	-	-	-	-	-	1.552
Utilizzo versamento conto futuro aumento di capitale	-	-	(10.145)	-	-	-	-	-	(10.145)
Aumento di capitale	8.823	41.002	-	-	-	-	-	-	49.825
Detrazione spese aumento di capitale sociale	-	(873)	-	-	-	-	-	-	(873)
Diritti inoplati per aumento di capitale	-	-	178	-	-	-	-	-	178
Costo del personale per stock options 2012	-	-	-	73	-	-	-	-	73
Altre variazioni - piano stock options 2012	-	-	-	(315)	-	-	315	-	-
Utile/(perdita) complessivo del periodo	-	-	-	-	1	-	-	(16.475)	(16.474)
Saldo al 30 settembre 2015	19.842	45.764	223	402	(18)	-	(13.520)	(16.475)	36.218

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 2014 (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 2015:

		Opzioni detenute al 1.1.2015			Opzioni assegnate nel periodo	Opzioni esercitate nel periodo	Opzioni decadute nel periodo	Opzioni detenute al 30.09.2015		
		(1)	(2)	(3)				(7)=1+4-5-6	(8)	(9)
Beneficiario	Carica ricoperta	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	(*)	-	-	1.740.000	1.160.000	0,45140	(*)
Marina Del Bue	Amm. Esecutivo, DG B&A	1.050.000	0,45140	(*)	-	-	630.000	420.000	0,45140	(*)
Germano Carganico	Amm. Esecutivo, Direttore BD	1.050.000	0,45140	(*)	-	-	630.000	420.000	0,45140	(*)
Paolo Rizzardi	DG R&D e Operations	320.000	0,67634	(*)	-	-	150.000	170.000	0,87482	(*)
Altri dirigenti con responsabilità strategiche		930.000	0,62783	(*)	-	-	480.000	450.000	0,72702	(*)
Totale		6.250.000					3.630.000	2.620.000		

(*) Per quanto riguarda le informazioni sulla scadenza media delle opzioni, si veda la descrizione dei piani di stock options riportata nella Relazione Finanziaria annuale 2014 e la Relazione semestrale 2015

Informazioni in merito ai pagamenti basati su azioni sono fornite nelle note alla Relazione finanziaria annuale al 31 dicembre 2014 e nelle note alla Relazione semestrale 2015, 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

Il piano industriale 2015-2017, assume un contesto di sviluppo in piena operatività e prevede nell'arco 2015-2017 le seguenti attività:

- il proseguimento dello sviluppo clinico e industriale dei principali prodotti sperimentali;
- il proseguimento di attività e di investimenti volti a dotarsi di ulteriore capacità produttiva;
- la selezione di ulteriori prodotti come candidati clinici per il successivo sviluppo degli stessi;
- l'investimento in ricerca preclinica o in acquisizioni di ulteriori tecnologie e prodotti attraverso licenze;
- l'aumento degli investimenti oltre i livelli attuali, in ragione della possibile creazione di un'organizzazione commerciale e dell'ampliamento della capacità produttiva mediante la completa automazione della produzione della terapia cellulare Zalmoxis® (TK).

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, 9 novembre 2015



Claudio Bordignon
Presidente e Amministratore Delegato



Andrea Quaglino
Dirigente preposto alla redazione dei
documenti contabili societari