

La Commissione Europea ha autorizzato l'immissione condizionata in commercio per Zalmoxis[®], la prima terapia cellulare basata sull'ingegnerizzazione del sistema immunitario per il trattamento delle leucemie e di altri tumori del sangue:

- *Confermato il beneficio clinico di Zalmoxis nel far fronte ad un significativo bisogno terapeutico*
- *Riconosciuta la leadership di MolMed nel campo dell'immunoterapia genica dei tumori*
- *Accelerato l'accesso al mercato europeo: la prima determinazione di prezzo/rimborso prevista entro la prima metà del 2017; al vaglio l'interesse di alcuni potenziali partner a prendere in licenza Zalmoxis per la commercializzazione in Europa*

- Un'analisi dettagliata dei dati forniti a supporto della richiesta di CMA verrà presentata nel corso del 1° EBMT International Transplant Course (Barcellona, 9 – 11 settembre, 2016) -

Milano, 22 agosto 2016 – MolMed S.p.A. (MLM.MI) rende noto oggi che la Commissione Europea ha concesso l'immissione condizionata in commercio (CMA) per Zalmoxis, la prima terapia cellulare paziente-specifica di MolMed, basata sull'ingegnerizzazione del sistema immunitario, impiegata in associazione al trapianto aplo-identico di cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem-cell transplantation* – HSCT), in pazienti adulti affetti da leucemie e altri tumori del sangue ad alto rischio.

Si stima che in Europa siano circa 1.300¹ i pazienti affetti da neoplasie ematologiche ad alto rischio che ogni anno si sottopongono ad un trapianto aplo-identico e che questo numero cresca del 30%¹ l'anno. Inoltre, si stima che siano quasi 11.000¹ i pazienti affetti da tali patologie che potrebbero ricorrere ad un trapianto

¹ Fonte: dati di mercato 2014 pubblicati nel registro EBMT 2016

FROM GENES TO THERAPY

MOLMED S.p.A.

Via Olgettina, 58 - 20132 Milano, Italia | 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

allogeneico, ma che non dispongono di un donatore totalmente compatibile. Zalmoxis rappresenterà una soluzione terapeutica anche per questa popolazione di pazienti.

Zalmoxis è una terapia innovativa basata sull'impiego di linfociti T geneticamente modificati in cui è stato inserito un "gene suicida". Una volta infuse nei pazienti sottoposti ad un trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore parzialmente compatibile, queste cellule facilitano l'effetto anti-leucemico, eliminando il ricorso alla profilassi immunosoppressiva post-trapianto e producendo una rapida ricostituzione immunologica. Il gene suicida permette di controllare prontamente la cosiddetta "malattia del trapianto contro l'ospite" (*Graft versus Host Disease* - GvHD), il più importante e grave effetto collaterale in caso di trapianto aplo-identico, derivante dalla disparità genetica tra paziente e donatore. In questo modo Zalmoxis aumenta significativamente la sopravvivenza a lungo termine, indipendentemente dalle condizioni del paziente al momento del trapianto, rendendo il trapianto aplo-identico più sicuro ed efficace.

Il *Summary of Product Characteristics* (SmPC) riporterà tutte le informazioni necessarie per la prescrizione, compreso il profilo di sicurezza ed efficacia di Zalmoxis, nell'indicazione terapeutica per la quale ha ottenuto l'autorizzazione. Il SmPC, che sarà pubblicato nel *European Public Assessment Report* (EPAR), sarà reso disponibile sul sito internet dell'*European Medicines Agency* (EMA) entro poche settimane.

La Commissione Europea ha deciso per l'autorizzazione sulla base dei dati di efficacia e sicurezza relativi a pazienti arruolati nello studio di Fase I-II, TK007, e nello studio registrativo randomizzato di Fase III, TK008, attualmente in corso.

I pazienti sottoposti alla terapia Zalmoxis sono 30 dello studio TK007 e 15 dello studio TK008, ancora in corso. I pazienti arruolati nello studio TK007 erano affetti da diverse forme di tumori del sangue ad alto rischio, mentre i pazienti arruolati nello studio TK008 sono affetti da leucemia acuta mieloide o linfoblastica, a qualunque stadio della malattia tra la remissione completa e lo stadio più avanzato della patologia, o affetti da leucemia acuta mieloide secondaria.

I dati hanno evidenziato, in pazienti sottoposti a trapianto aplo-identico, la capacità di Zalmoxis di indurre una rapida ricostituzione immunitaria, un effetto antileucemico e un controllo completo della GvHD, senza l'impiego di terapia immunosoppressiva post-trapianto. Globalmente questi effetti si sono tradotti in un importante incremento dei tassi di sopravvivenza nei pazienti trattati con Zalmoxis in confronto ai controlli storici della *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT). Attualmente non esistono terapie registrate o opzioni terapeutiche standard capaci di controllare i due problemi che rappresentano la maggioranza delle cause di decesso non dovute a recidiva di malattia, ovvero le infezioni opportunistiche e la GvHD, e di incrementare i tassi di sopravvivenza dopo trapianto aplo-identico. E' particolarmente rilevante che l'analisi di confronto con i controlli storici ha confermato che l'incremento della sopravvivenza nei pazienti trattati con Zalmoxis sia specificamente dovuto alla riduzione della mortalità da infezione o da GvHD. Per quanto attiene la *safety*, l'unico evento avverso correlato a Zalmoxis è stata la GvHD, che si è completamente risolta con l'attivazione del sistema del gene suicida mediante trattamento con ganciclovir e senza nessun decesso da GvHD.

I risultati dell'analisi appena descritta verranno presentati più dettagliatamente in occasione del 1° EBMT *International Transplant Course* (Barcellona, 9 – 11 settembre 2016), nel corso di un simposio dal titolo "A new era of haplo-transplantation" sponsorizzato da MolMed.

A seguito dell'autorizzazione europea, i pazienti ritenuti idonei potranno ricevere la terapia Zalmoxis in centri d'eccellenza, e le cellule ingegnerizzate TK saranno prodotte nei siti produttivi di MolMed, situati a Milano presso il DIBIT (*Biotechnology Department*) dell'Ospedale San Raffaele, e a Bresso, presso il Parco Scientifico Open Zone, dove MolMed ha recentemente completato un nuovo centro di produzione, che aumenterà in

maniera sostanziale la capacità produttiva totale della Società e per il quale sono previste le prime autorizzazioni da parte di AIFA entro la fine dell'anno.

Il professor Claudio Bordignon, Presidente di MolMed S.p.A., ha così commentato: *“Questa autorizzazione rappresenta il più importante traguardo ottenuto dopo un viaggio di quasi 20 anni. Rappresenta una meta raggiunta al termine di un percorso perseguito con costanza e passione in uno dei settori più promettenti della ricerca biomedica: quello dell’immunogene therapy dei tumori. L’approccio pionieristico dei nostri ricercatori ha fatto di MolMed un leader assoluto nello sviluppo e nell’applicazione di queste tecnologie. I dati sottoposti all’EMA e che hanno portato oggi alla concessione dell’autorizzazione all’immissione condizionata in mercato da parte della Commissione Europea confermano la capacità di Zalmoxis di rendere più sicuro il trapianto aplo-identico nei pazienti che non dispongono di un donatore compatibile e rappresentano un risultato unico nel settore. La loro validità trova fondamento nella dimensione di uno dei più ampi programmi clinici di immunogene therapy mai condotto fino ad oggi e nell’opportunità di usufruire del confronto con dati storici provenienti dal più ampio registro di trapianto di midollo osseo disponibile.”*

Riccardo Palmisano, Amministratore Delegato di MolMed S.p.A., ha dichiarato: *“L’autorizzazione all’immissione condizionata in commercio, permetterà a MolMed di commercializzare Zalmoxis nei 28 Stati Membri dell’UE e nell’area economica europea, accelerando l’accesso alla nostra terapia innovativa per pazienti per i quali fino ad oggi non esisteva una soluzione terapeutica. La decisione della Commissione Europea rappresenta un importante traguardo per i pazienti adulti affetti da tumori maligni del sangue ad alto rischio e noi stiamo mettendo tutto il nostro impegno affinché questa terapia possa essere messa a loro disposizione il prima possibile, in Europa ma non solo. Abbiamo infatti avviato nella prima metà del 2016 le attività propedeutiche alle negoziazioni di prezzo e rimborso ed allo stesso tempo stiamo valutando l’interesse di diversi potenziali partner a prendere in licenza Zalmoxis per la commercializzazione in Europa. Al momento sono in corso le prime interazioni con le autorità tedesche, per cui immaginiamo di poter entrare nel primo mercato europeo entro la prima metà del 2017. Inoltre, sulla base del successo ottenuto nell’interazione con le autorità europee, stiamo considerando di avviare le attività necessarie per la richiesta di accelerated access presso la FDA. Siamo consapevoli di ciò che questo straordinario traguardo rappresenta per i pazienti, per MolMed e per i suoi azionisti: si tratta di un vero punto di svolta nella vita della nostra Società e faremo ogni sforzo per valorizzarlo al meglio, al servizio della crescita futura di MolMed, aggiungendo alle nostre riconosciute competenze nell’attività di ricerca e sviluppo e nella produzione le necessarie attività commerciali”.*

Informazioni sulla Autorizzazione Condizionata al Commercio

L’Autorizzazione Condizionata al Commercio (*Conditional Marketing Authorisation*) rappresenta una particolare procedura di autorizzazione all’immissione in commercio che può essere rilasciata anche in assenza dei dati finali di studi registrativi di Fase III. Tale autorizzazione anticipata è concessa a prodotti medicinali con una valutazione positiva del rapporto rischio/beneficio, in grado di risolvere significativi bisogni terapeutici, e la cui disponibilità si tradurrebbe in un beneficio rilevante per la salute pubblica. Secondo le disposizioni dell’autorizzazione condizionata all’immissione in commercio per Zalmoxis, MolMed ha l’obbligo di completare uno studio post-commercializzazione volto a confermare il beneficio clinico osservato in precedenza. Il CHMP ha convalidato il TK008 quale studio confirmatorio post-marketing.

Per ulteriori informazioni si prega di consultare il sito di EMA all’indirizzo www.ema.europa.eu.

Informazioni sullo studio TK008

FROM GENES TO THERAPY

Lo studio di Fase III TK008 è uno studio registrativo randomizzato di Fase III su pazienti adulti affetti da leucemie ad alto rischio sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore familiare parzialmente compatibile (aploidentico). Il rapporto di randomizzazione dello studio è di 3 a 1 a favore dell'impiego di Zalmoxis e l'obiettivo primario è la sopravvivenza libera da malattia - che include sia la mortalità dovuta al trapianto, sia le recidive leucemiche - valutata su una popolazione complessiva di 170 pazienti. Lo studio confronterà i risultati ottenuti dall'aplo-trapianto associato o meno all'impiego di Zalmoxis. Gli obiettivi secondari includono la sopravvivenza globale, la riduzione della mortalità dovuta all'aplo-trapianto, il profilo di sicurezza e la qualità della vita dei pazienti. Nell'ottica di offrire un ulteriore beneficio clinico ai pazienti e di aumentare sensibilmente il potenziale di adesione dei centri allo studio, la Società ha apportato nel 2012 due importanti modifiche nel disegno sperimentale del protocollo dello studio di Fase III. La prima consiste nell'allargamento dell'indicazione ai pazienti con recidiva leucemica, che si aggiungono a quelli con remissione di malattia; la seconda prevede l'inserimento nel braccio di controllo di un'ulteriore opzione terapeutica, basata sull'impiego del trapianto non manipolato seguito dalla somministrazione di ciclofosfamide nel periodo post-trapianto.

Il presente comunicato è stato redatto in ottemperanza agli obblighi informativi verso il pubblico previsti dalla delibera CONSOB n. 11971 del 14 maggio 1999 e successive modifiche.

Informazioni su MolMed

MolMed S.p.A. è un'azienda biotecnologica focalizzata su ricerca, sviluppo, validazione clinica e produzione di innovative terapie geniche e cellulari. 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 ematopoietiche da donatori parzialmente compatibili con il paziente, in assenza di profilassi immunosoppressiva post trapianto, attualmente in sperimentazione clinica di Fase III per la cura delle leucemie ad alto rischio, autorizzata dalla CE per l'immissione condizionata in commercio; 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 il tumore e attraverso la concentrazione di cellule del sistema immunitario nella massa tumorale, oggetto di un ampio programma di sviluppo clinico, nel quale ad oggi sono stati trattati più di 1.000 pazienti; 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 dalla scoperta alla immissione sul mercato. 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 unità locale a Bresso presso OpenZone. Le azioni di MolMed sono quotate al MTA gestito da Borsa Italiana (ticker Reuters: MLMD.MI).

Per ulteriori informazioni:

Laura Villa

Direttore Investor

Relations&Communication

MolMed S.p.A.

telefono: +39 02 21277.205

fax: +39 02 21277.325

e-mail: investor.relations@molmed.com

Ufficio Stampa

Federico Ferrari

SEC Relazioni Pubbliche e Istituzionali s.r.l.

telefono: +39 02 6249991 – cell. +39 347 6456873

e-mail: ferrari@segrp.it

DISCLAIMER

Questo comunicato 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. Questo comunicato non costituisce offerta o invito alla sottoscrizione oppure all'acquisto di azioni di MolMed S.p.A.