

I dati presentati oggi al simposio EBMT confermano il potenziale di Zalmoxis® nel far fronte ad un bisogno terapeutico fino ad oggi irrisolto nel trattamento delle neoplasie ematologiche

Dimostrato il beneficio clinico in pazienti trattati con Zalmoxis mediante un confronto con controlli del registro dell'EBMT e obiettivi clinicamente significativi

Milano, 9 settembre 2016 – MolMed S.p.A. (MLM.MI) rende noto che l'analisi dettagliata dei dati forniti a supporto dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (*Conditional Marketing Authorisation - CMA*) recentemente concessa a Zalmoxis®, è stata presentata oggi 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".

Il 18 agosto scorso la Commissione Europea, seguendo la raccomandazione espressa il 23 giugno dal CHMP, ha infatti concesso la CMA per Zalmoxis, la prima terapia cellulare paziente-specifica basata sull'ingegnerizzazione del sistema immunitario, impiegata in associazione al trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche, in pazienti adulti affetti da leucemie e altri tumori del sangue ad alto rischio¹.

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 emopoietiche da donatore parzialmente compatibile (trapianto aploidentico), queste cellule facilitano l'effetto anti-leucemico, eliminando il ricorso alla profilassi immunosoppressiva post-trapianto e inducendo 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 del trapianto aploidentico, derivante dalla disparità genetica tra paziente e donatore.

La concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata è basata sui dati di efficacia e sicurezza relativi ai 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. 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

¹ Le raccomandazioni dettagliate per l'impiego di Zalmoxis, descritte nel *Summary of Product Characteristic (SmPC)*, sono annesse all' *European Public Assessment Report (EPAR)*, disponibile sul sito web dell'EMA.

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

malattia tra la remissione completa e lo stadio più avanzato della patologia, oppure affetti da leucemia acuta mieloide secondaria.

A supporto del processo valutativo dell'Autorità europea, i dati dei pazienti trattati con Zalmoxis (n=37) sono stati confrontati, in un rapporto di 1 a 4, con quelli di coppie di pazienti di controllo sottoposti a trapianto aploidentico (n=140), contenuti nel Registro dello *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), appaiati in base alla similarità delle caratteristiche demografiche o della malattia (*pair-matched analysis*).

I risultati della *pair-matched analysis*, presentati oggi a Barcellona, mostrano un deciso miglioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati con Zalmoxis, dovuto specificamente alla riduzione della mortalità sia da infezioni sia da GvHD (vale a dire la mortalità non dovuta a recidive), che storicamente rappresentano le principali complicanze e cause di morte di un trapianto aploidentico. Infatti, l'incremento relativo del 32% della sopravvivenza globale nei pazienti trattati con Zalmoxis rispetto ai pazienti di controllo (49% contro 37%) è stato principalmente dovuto al dimezzamento della mortalità non dovuta a recidive nei pazienti trattati con Zalmoxis rispetto ai pazienti di controllo (22% contro 43%). In questi ultimi, dei decessi per cause non legate a recidive, la maggioranza (78%) era dovuta a infezioni (56%) o GvHD (22%), mentre l'unico evento avverso legato al trattamento con Zalmoxis è stata l'insorgenza di GvHD, completamente risolta attivando il gene suicida mediante la somministrazione di ganciclovir, mentre non è stato registrato nessun decesso per GvHD. Inoltre, nei pazienti trattati con Zalmoxis, l'insorgenza di GvHD cronica è risultata estremamente bassa rispetto ai gruppi di controllo (6% contro 25%). Pertanto, l'effetto protettivo delle cellule TK nel controllare infezioni e GvHD risulta essere la ragione primaria della riduzione della mortalità non dovuta a recidive registrata per il gruppo trattato con Zalmoxis rispetto ai pazienti di controllo.

Principali risultati della *pair-matched analysis*

Risultati a 1 anno	Mortalità non dovuta a recidive	Sopravvivenza globale	GvHD cronica
Controlli (n=140)	43%	37%	25%
Zalmoxis (n=37)	22%	49%	6%
<i>p-value</i> (stratificato)	0,014	0,01	0,04

Quest'analisi ha stabilito chiaramente, sulla base di obiettivi clinicamente significativi come la sopravvivenza globale, la mortalità non dovuta a recidive e la GvHD cronica, il beneficio clinico ottenuto nei pazienti trattati con Zalmoxis rispetto ai controlli presi dal registro EBMT. Inoltre, i pazienti trattati con Zalmoxis hanno beneficiato di una sopravvivenza di lunga durata senza immunosoppressione grazie alla riduzione della GvHD cronica ed al controllo della GvHD acuta e cronica mediante il sistema del gene suicida. Finora, non erano disponibili 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 un trapianto aploidentico.

“L'avvento di Zalmoxis colma un importante vuoto terapeutico e rappresenta un traguardo dalla portata rivoluzionaria nel campo del trapianto aploidentico di cellule staminali, oggi in rapida espansione,” ha dichiarato

il professor Mohamad Mohty, Presidente dell'EBMT e medico trapiantologo di fama internazionale, introducendo il simposio di Barcellona.

Il professor Claudio Bordignon, Presidente di MolMed S.p.A., ha commentato: *“I dati presentati a EMA, sulla base dei quali Zalmoxis ha ottenuto l'autorizzazione della Commissione Europea, confermandone la capacità di rendere più sicuro il trapianto aploidentico nei pazienti che non dispongono di un donatore compatibile, rappresentano un risultato che non ha precedenti. Infatti, la solidità dei risultati ottenuti è stata confermata da diverse analisi e, cosa più importante, è supportata dal confronto con i dati provenienti dal registro dell'EBMT, che ad oggi, nel settore medico, rappresenta un modello di database esemplare e unico per la numerosità dei dati raccolti sull'attività trapiantologica nella pratica clinica europea”.*

Riccardo Palmisano, Amministratore Delegato di MolMed S.p.A., ha dichiarato: *“Il trapianto aploidentico, il cui numero dal 2010² ad oggi è raddoppiato in tutte le indicazioni, è una procedura indispensabile per molti pazienti affetti da neoplasie ematologiche. Ad oggi, si stima che in Europa siano circa 1.300³ i pazienti affetti da neoplasie ematologiche ad alto rischio che si sottopongono ad un trapianto aploidentico, e che siano quasi 11.000³ i pazienti affetti da tali patologie che potrebbero ricorrere ad un trapianto allogenico, ma che non dispongono di un donatore totalmente compatibile. I dati di oggi confermano chiaramente che Zalmoxis potrebbe rappresentare una soluzione terapeutica percorribile per tutti questi pazienti. Siamo fiduciosi che l'analisi presentata oggi aiuterà a rafforzare la fiducia degli opinion leaders nella sicurezza ed efficacia di Zalmoxis, contribuendo così ad accelerare l'accesso dei pazienti affetti da gravi neoplasie del sangue a questa nuova terapia, innovativa e salvavita.”*

Informazioni sullo studio TK008

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 emopoietiche da donatore familiare parzialmente compatibile (aplotrapianto). 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'aplotrapianto associato o meno all'impiego di Zalmoxis. Gli obiettivi secondari includono la sopravvivenza globale, la riduzione della mortalità dovuta all'aplotrapianto, 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.

Informazioni sull'Autorizzazione Condizionata all'Immissione in Commercio

L'Autorizzazione all'Immissione in Commercio Condizionata (*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

² Fonte: Passweg 2015

³ Fonte: dati di mercato 2014 pubblicati nel registro EBMT 2016

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.

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 in commercio condizionata; 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.