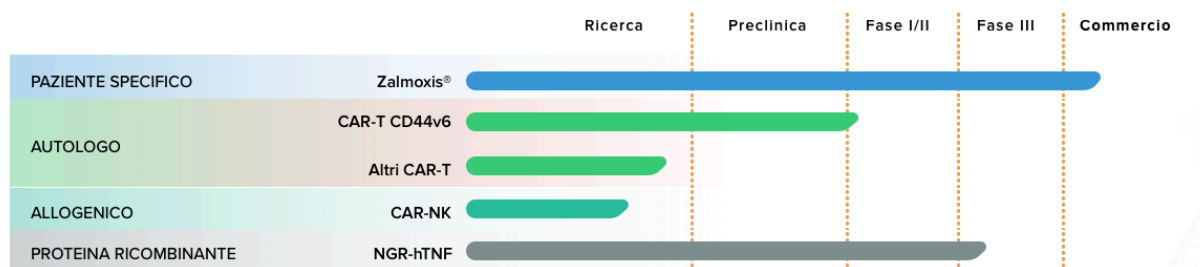




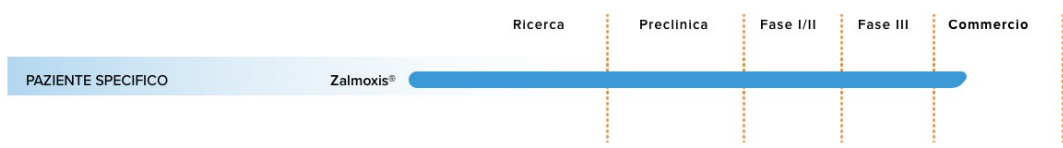
**MolMed è una società focalizzata sulla ricerca, lo sviluppo, la produzione e la validazione clinica di terapie innovative in campo oncologico e immuno-oncologico.**



La nostra pipeline proprietaria include prodotti in fase clinica e preclinica: Zalmoxis® (TK), una terapia cellulare utilizzata nei trapianti aploidentici autorizzata per il mercato UE, il CAR-T CD44v6 che ha come target sia tumori liquidi sia solidi, e una nuova pipeline di CAR autologhi e allogeneici.

# Zalmoxis®

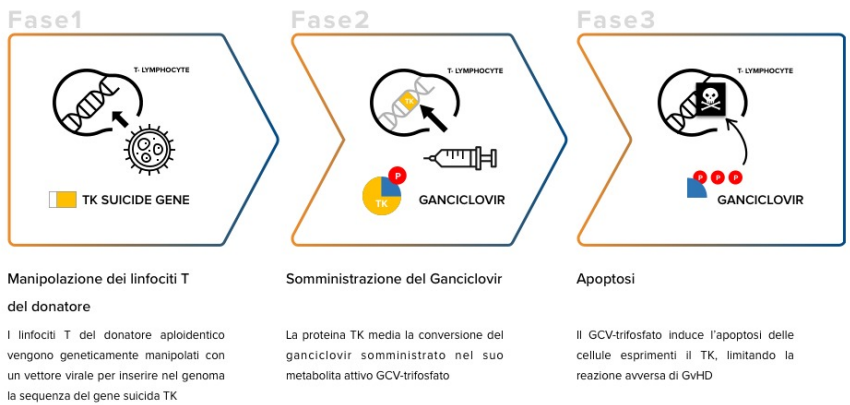
## Proprietary Pipeline



### Zalmoxis®

Zalmoxis® è una terapia cellulare paziente-specifica, basata sull'ingegnerizzazione del sistema immunitario che, in associazione al trapianto allo-identico di cellule staminali ematopoietiche, permette il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemie e altri tumori ematologici ad alto rischio.

La chemioterapia è attualmente la principale strategia terapeutica per i pazienti affetti da leucemia. Una volta sottoposto a cicli di chemioterapia, i sistemi ematopoietico ed immunitario del paziente sono fortemente debilitati. Al fine di favorirne la rigenerazione, si procede al trapianto di cellule staminali ematopoietiche da un donatore parzialmente compatibile. Le cellule staminali rinfuse con il trapianto però hanno bisogno di tempo per differenziarsi nelle cellule mature di un sistema immunitario totalmente funzionale. In questa finestra, il paziente è privo di difese sia contro le infezioni sia contro le eventuali ricadute leucemiche.



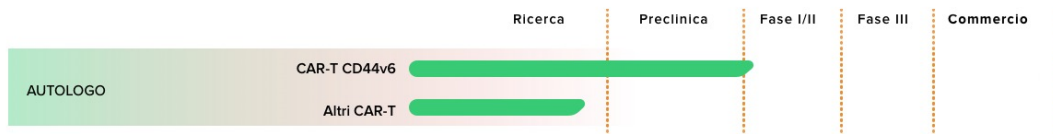
Nel caso di donatore perfettamente compatibile, le difese immunitarie necessarie sono fornite dai linfociti T del donatore. Tuttavia, nel caso in cui la compatibilità fra paziente e donatore sia solo parziale, i linfociti di quest'ultimo non possono essere utilizzati perché comporterebbero un altissimo rischio di sviluppare la "malattia del trapianto verso l'ospite" (Graft versus Host Disease, GvHD), in cui le cellule trapiantate dal donatore aggrediscono i tessuti del paziente trapiantato, con risultati spesso letali.

Il vantaggio terapeutico introdotto da Zalmoxis® consiste nel beneficiare dell'azione protettiva dei linfociti T del donatore, anche nel caso in cui la compatibilità paziente-donatore sia solo parziale. Zalmoxis® è basato sull'impiego di linfociti T geneticamente modificati in cui è stato inserito un "gene suicida" (HSV-TK). Queste cellule, una volta infuse nei pazienti sottoposti ad un trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore parzialmente compatibile, facilitano l'effetto anti-leucemico e anti-virale. Inoltre, non è più necessario il ricorso alla profilassi immunosoppressiva post-trapianto e la ricostituzione immunologica è più rapida. L'inserimento del gene suicida consente di controllare la GvHD alla comparsa dei primi sintomi, poiché i linfociti coinvolti nelle reazioni di rigetto possono essere selettivamente eliminati grazie alla somministrazione di ganciclovir, un comune farmaco antivirale che in combinazione con il gene suicida induce la morte delle cellule coinvolte nella GvHD.

Grazie a questo meccanismo, la terapia con Zalmoxis® aumenta significativamente la sopravvivenza del paziente a lungo termine, rendendo il trapianto allo-identico più sicuro ed efficace, indipendentemente dalle condizioni al momento del trapianto.

# CAR-T CD44v6 e Altri CAR-T

## Proprietary Pipeline



### CAR-T CD44v6

I recettori chimerici per l'antigene (CAR), rappresentano oggi una rilevante strategia terapeutica in oncologia e consistono nell'ingegnerizzazione di linfociti T con recettori diretti contro specifici antigeni tumorali. L'obiettivo è quello di ottenere dei linfociti T con la capacità di eliminare selettivamente i tumori, senza aggredire i tessuti sani del paziente.

Il CAR CD44v6 ha un vasto potenziale terapeutico in quanto si basa sul riconoscimento della variante 6 (v6) dell'antigene CD44 (CD44v6) che è espressa da molte neoplasie ematologiche (leucemia mieloide acuta, mieloma multiplo) e da numerosi tumori solidi di origine epiteliali (mammella, polmone, colon, pancreas, e della testa/collo).

La terapia con il CAR-T CD44v6, prevede di isolare le cellule T del paziente e di modificarle ex vivo con un vettore virale. Le cellule T vengono ingegnerizzate per esprimere il CAR ed il gene suicida HSV-TK già utilizzato in Zalmoxis®. Grazie alla presenza del CAR i linfociti riconoscono ed uccidono le cellule tumorali, mentre il gene suicida consente di eliminare i linfociti T in caso di reazione tossica contro i tessuti sani del paziente.

Una volta ingegnerizzate, le cellule T esprimenti il CAR sono espanso in vitro sino ad ottenere la necessaria dose terapeutica e quindi vengono infuse nel paziente. Prima di ricevere le nuove cellule, il paziente è sottoposto ad una chemioterapia linfo-depletante, ossia al trattamento con farmaci che eliminano parte dei suoi linfociti T. Con questa terapia si favorisce l'attaccamento e la permanenza in circolo dei linfociti T modificati per esprimere il CAR.

A marzo 2019 MolMed ha ottenuto da AIFA l'autorizzazione ad avviare in Italia la sperimentazione clinica di fase I/II *first in man* con il proprio CAR-T CD44v6 per il trattamento di pazienti con leucemia mieloide acuta ("AML") e mieloma multiplo ("MM"). MolMed è inoltre coordinatore del progetto EURE-CART (EUROpean Endeavour for Chimeric Antigen Receptor Therapies) che ha ottenuto un finanziamento europeo di 5.903.146 Euro, nell'ambito di "Horizon 2020" volto a dimostrare la sicurezza e l'efficacia dell'immunoterapia basata su linfociti CART-CD44v6 nella leucemia mieloide acuta e nel mieloma multiplo.

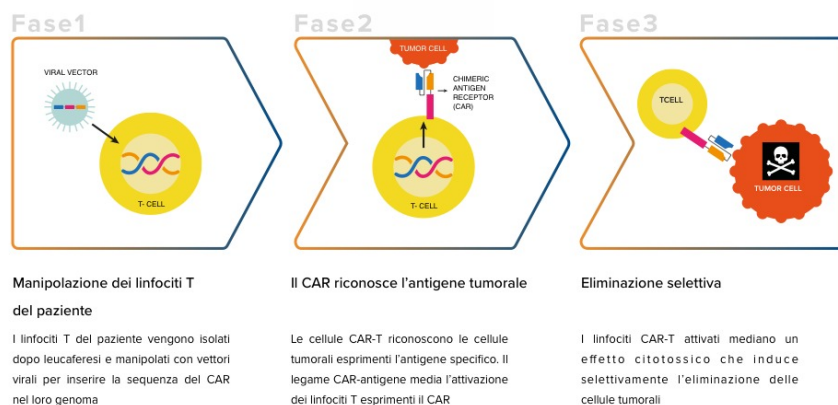
### Altri CAR-T

Grazie all'esperienza maturata nello sviluppo del CAR-T CD44v6 autologo, MolMed sta sviluppando altri prodotti CAR-T autologhi contro differenti antigeni espressi selettivamente dalle cellule tumorali.

L'identificazione dei nuovi target tumorali si è basata su un approccio multidisciplinare coordinato dai membri del Scientific Advisory Board, al fine di essere potenzialmente efficaci contro un largo numero di neoplasie, sia di natura ematologica sia solida.

Per lo sviluppo di questi prodotti, MolMed si avvarrà da un lato dell'esperienza acquisita con il lavoro svolto sugli altri prodotti proprietari, dall'altro lato MolMed ha firmato un Master Agreement con AbCheck s.r.o., azienda controllata da Affimed GmbH e leader europea nell'identificazione e screening di anticorpi.

Sulla base dell'accordo, AbCheck utilizzerà la sua piattaforma proprietaria per la ricerca, selezione, ottimizzazione e produzione di diverse human single-chain variable fragments (scFvs), in grado di riconoscere specificatamente ogni potenziale target scelto da MolMed. Le scFvs sono la porzione della molecola CAR deputata allo specifico riconoscimento dell'antigene espresso dalla cellula tumorale.



# Nuova Piattaforma CAR-NK

## Proprietary Pipeline

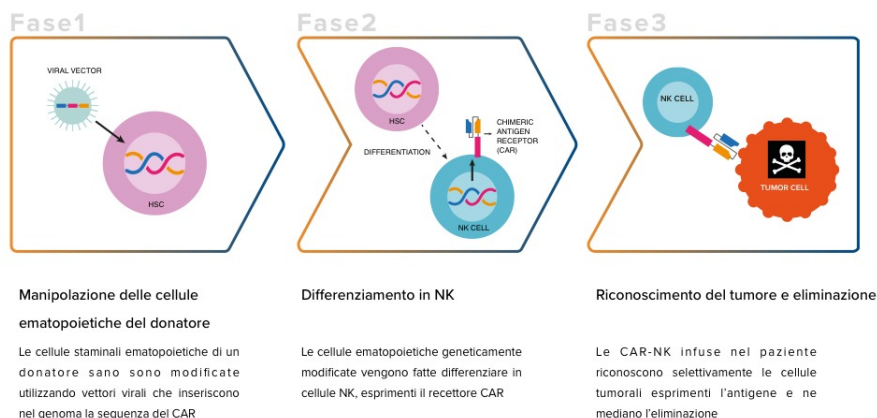


### Nuova Piattaforma CAR-NK

Oltre ai prodotti CAR-T autologhi, MolMed sta portando avanti in parallelo lo sviluppo di una nuova piattaforma basata sulle cellule NK (Natural Killer) modificate geneticamente con vettori lentivirali, al fine di ottenere dei prodotti allogenici CAR-NK.

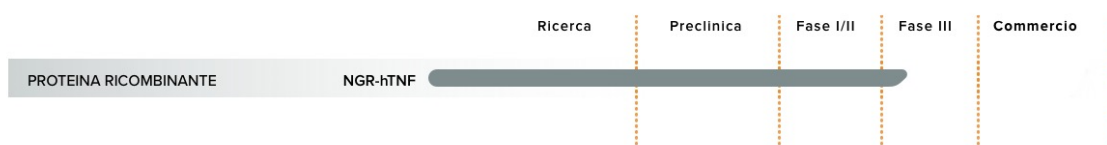
Le cellule NK geneticamente modificate sono oggi considerate uno dei candidati più interessanti e innovativi della ricerca pre-clinica nell'immunoterapia cellulare. Queste cellule appartengono al sistema immunitario innato e sono in grado di mediare l'effetto anti tumorale senza il rischio di sviluppare la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD). Le cellule NK sono quindi adatte ad una terapia allogenica, consentendo di trattare un ampio numero di individui affetti da tumore partendo da un singolo lotto derivante da un donatore sano. Questo permette di superare i limiti legati alle terapie autologhe personalizzate, con benefici significativi sia da un punto di vista tecnico sia economico.

MolMed ha finalizzato un accordo con Glycostem Therapeutics, azienda olandese che si avvale di un processo proprietario di differenziamento delle cellule staminali CD34+ in cellule NK. Glycostem e MolMed collaborano sinergicamente allo sviluppo e produzione di nuovi prodotti costituiti da cellule CAR-NK per riconoscere diversi antigeni tumorali.



# NGR-hTNF

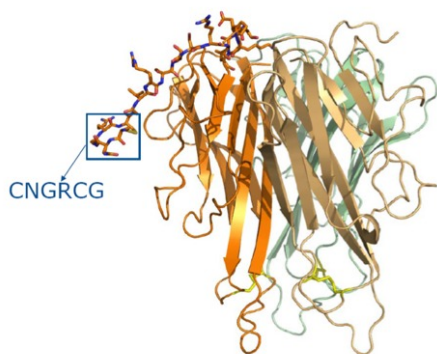
## Proprietary Pipeline



### NGR-hTNF

NGR-hTNF è un agente terapeutico che agisce selettivamente sui vasi sanguigni tumorali. Si tratta di una proteina ricombinante formata dalla combinazione della citochina antitumorale hTNF (Tumor Necrosis Factor) con un peptide (NGR) che lega un particolare complesso del recettore CD13 situato esclusivamente sulla superficie delle cellule endoteliali che formano le pareti dei vasi sanguigni tumorali. NGR-hTNF può essere usato in combinazione con altri regimi chemioterapici, permettendo di veicolarli con maggior efficacia e incrementandone l'effetto.

Per il mesotelioma maligno ed il carcinoma del fegato, NGR-hTNF ha ricevuto la designazione di medicinale orfano sia negli Stati Uniti sia nell'Unione Europea.



NGR-hTNF è una proteina ricombinante formata dal peptide NGR (in arancio) che media il legame selettivo ai vasi tumorali, e hTNF (in azzurro) con funzione antitumorale