

## Company Profile

**ReiThera** è una società biofarmaceutica che si occupa dello sviluppo, produzione e traslazione clinica di vaccini genetici e di prodotti biofarmaceutici per le terapie avanzate. Nel corso degli anni, ReiThera ha maturato una competenza di alto livello nella generazione e produzione di vaccini basati su vettori virali contro le malattie infettive.

### Storia

Le origini di ReiThera risalgono al 2005, quando l'illustre scienziato italiano Riccardo Cortese, insieme ad Alfredo Nicosia, Stefano Colloca e Antonella Folgori, fonda una start up biotecnologica, Okairos Srl, con sede operativa in Italia, e la controllante Okairos AG, a Basilea, che nel 2013 verrà acquisita dalla multinazionale farmaceutica GlaxoSmithKline (GSK).

Dal 2005 e fino all'acquisizione da parte di GSK, Okairos sviluppa e brevetta una nuova piattaforma vaccinale basata su vettori di adenovirus derivati da primati e realizza i vaccini contro l'Ebola, la malaria, il Virus Respiratorio Sinciziale e l'Epatite C. A seguito dell'acquisizione da parte di GSK, nasce Keires AG, controllante della società italiana Okairos Srl, che successivamente cambia nome in ReiThera Srl. In collaborazione con la multinazionale farmaceutica, ReiThera prosegue il suo lavoro di ricerca e sviluppo e consolida le sue competenze nella manifattura secondo le Good Manufacturing Practices e nello sviluppo clinico di vaccini genetici basati su vettori virali.

Dal 2019 ReiThera prosegue in autonomia la sua attività di ricerca e gli studi nell'ambito degli adenovirus derivati dai primati, e consolida il proprio business a livello internazionale come Contract Manufacturing Organization (CMO). Tali studi porteranno a brevettare una nuova piattaforma vaccinale basata su vettori adenovirali derivati dal gorilla. Con questa tecnologia proprietaria, ReiThera sviluppa il candidato vaccino contro il Covid-19: GRAd-COV2.

### Produzione GMP

I processi produttivi di ReiThera seguono le Norme di Buona Fabbricazione (in inglese Good Manufacturing Practices, GMP, stabilite a livello europeo). Tali regole stabiliscono i metodi, le attrezzature, i mezzi e i processi necessari per assicurare che l'iter produttivo e il prodotto finale rispettino standard qualitativi appropriati.

### La sede

ReiThera Srl è sita nel Tecnopolo di Castel Romano, in provincia di Roma, ed è in grado di seguire, all'interno dello stabilimento, ogni fase dello sviluppo dei vaccini, dalla ricerca allo sviluppo del processo di produzione, la manifattura e l'infiamento. Oltre a laboratori di Ricerca e Sviluppo completamente attrezzati, l'azienda dispone anche di laboratori di sviluppo di processo (pre-GMP), e di un'officina manifatturiera GMP, autorizzata dall'Agenzia Italiana del Farmaco. La sede di ReiThera si estende su una superficie di circa 6000 m<sup>2</sup>. Di questi, 870 sono dedicati alla produzione – 700 alla ricerca e alla produzione GMP e 170 ai laboratori per il Controllo Qualità – mentre alla produzione virale cGMP sono riservate tre ulteriori aree.

Nello stabilimento, ReiThera dispone anche di una zona specificatamente destinata alla cultura cellulare, fornita di cinque bioreattori (tre da 200L, uno da 1000 L e uno 2000L) e di una interamente dedicata all'infiamento asettico.

### **Proprietà**

ReiThera è tuttora controllata da Keires AG, società nata nel 2013 in Svizzera dove all'epoca risiedeva il fondatore Riccardo Cortese, purtroppo prematuramente scomparso. Tuttavia ReiThera è un'azienda interamente italiana: crea lavoro e produce interamente nel Tecnopolo di Castel Romano, risponde al diritto italiano e paga le tasse in Italia.

### **Fatturato**

Nel 2019, ReiThera ha registrato un fatturato di 19.565.924 euro. Il fatturato stimato del 2020 è di 25.947.813 euro.

## **GRAd-COV2, il vaccino contro il Covid-19**

Il vaccino di ReiThera, GRAd-COV2, si basa su un adenovirus di gruppo C derivato da primati e perciò innocuo per l'uomo, utilizzato come "vettore" per trasportare nell'organismo un 'pezzo' del Coronavirus: la proteina Spike.

Il vettore adenovirale brevettato da ReiThera è incapace di replicarsi all'interno dell'organismo umano, ma contemporaneamente, essendo sconosciuto al nostro sistema immunitario, è anche in grado di generare una potente risposta immunitaria composta sia da anticorpi che da linfociti T, entrambi essenziali per combattere il virus. Gli adenovirus di gruppo C, come quello utilizzato per il vaccino, hanno dimostrato in esperimenti preclinici di essere uno dei più potenti "agenti di trasporto": la loro potenza immunologica, così come il grado di sicurezza, sono già stati ampiamente comprovati nella sperimentazione clinica e preclinica.

### **Come funziona il vaccino**

Il vaccino di ReiThera si basa su un vettore adenovirale derivato dai primati, ossia su un virus del raffreddore dei gorilla, ingegnerizzato in laboratorio affinché non possa riprodursi nel corpo umano. A seguito dell'iniezione nel muscolo, il virus trasporta nelle cellule umane, il DNA che codifica per la proteina Spike del Coronavirus senza però integrarsi all'interno del genoma umano.

### **Vaccino monodose**

Attualmente, ReiThera sta sperimentando il vaccino come monodose, per valutarne l'efficacia dopo una sola somministrazione. I dati preliminari di Fase I mostrano infatti che, a seguito della somministrazione, gli anticorpi diretti contro la proteina Spike aumentano fino alla quarta settimana – quando raggiungono il picco – e successivamente rimangono stabili. Dalla sperimentazione di altri vaccini che utilizzano la stessa piattaforma, inoltre, è noto che una sola dose di vaccino è sufficiente a indurre una forte risposta immunitaria umorale e cellulare: è lecito perciò immaginare risultati simili anche per il GRAd-COV2. Tuttavia, nel corso della Fase 2 ReiThera sta testando anche un regime a doppia dose ripetuta, con il fine di valutare il profilo di immunogenicità rispetto alla dose singola e decidere così quale regime utilizzare nella Fase 3.

### **Le fasi di sperimentazione**

#### **1. La Fase 1**

La prima Fase della sperimentazione di GRAd-COV2 è stata avviata il 24 Agosto 2020 presso l'Istituto Nazionale malattie Infettive (INMI) "Lazzaro Spallanzani", a Roma, con la somministrazione del vaccino al primo volontario, rispondente ai parametri prestabiliti nel Protocollo di studio. Si è poi proseguito con ulteriori 90 volontari, suddivisi in due gruppi da 45 sulla base dell'età: nel primo i soggetti avevano tra i 18 e i 55 anni mentre il secondo raccoglieva volontari di oltre 65 anni. Ciascun gruppo è stato poi suddiviso in tre diversi

sottogruppi di 15 persone ciascuno a cui sono stati somministrati dosaggi diversi del preparato vaccinale, in modo da individuare la dose migliore da sottoporre ad ulteriore sperimentazione nella Fase 2 e 3. Più nello specifico, il vaccino è stato somministrato, nella sua dose più bassa, a tre volontari del gruppo giovane. Una volta acquisiti i dati sulla sicurezza, dopo una settimana la vaccinazione è stata estesa, con lo stesso dosaggio, agli altri 12 partecipanti dello stesso gruppo. In contemporanea, si è somministrato ai tre volontari del secondo sottogruppo da 15 della fascia di età più giovane la dose intermedia. Con lo stesso meccanismo, si è raggiunta la dose più alta. Solo in seguito, dopo aver raccolti i dati a un mese dalla vaccinazione sui volontari più giovani si è proceduto ad arruolare i volontari di oltre 65 anni, a cui saranno somministrate dosi sempre più forti del vaccino secondo lo stesso meccanismo descritto per i più giovani. La partecipazione allo studio di Fase 1 ha previsto la partecipazione, per ogni volontario, a sette visite mediche, di cui la prima dopo due giorni dalla vaccinazione e l'ultima dopo 24 settimane.

### **Risultati della Fase 1**

Il 5 gennaio 2021 ReiThera ha concluso la Fase 1, da cui è emerso che GRAd-COV2 è un vaccino sicuro e induce una robusta risposta immunitaria. Più nello specifico, dai dati è risultato che dopo 28 giorni dalla vaccinazione, oltre il 94% dei soggetti nella fascia d'età 18-55 anni, vaccinati con una sola dose, ha prodotto anticorpi, e oltre il 90% ha sviluppato anticorpi con potere neutralizzante nei confronti del virus. La risposta a GRAd-COV2 non è stata positiva solo a livello anticorpale, ma anche a livello cellulare, ossia relativamente alla produzione di linfociti T specificatamente contro la proteina spike. La risposta cellulare è risultata estremamente robusta in tutti i soggetti valutabili nella fascia d'età 18-55, ed è potenzialmente più elevata di quella dei pazienti con infezione naturale. La risposta osservata nei soggetti anziani non differisce inoltre da quella dei soggetti più giovani.

Le reazioni avverse osservate sono state limitate, sia per intensità sia per durata, e nessun volontario ha manifestato effetti collaterali di gravità tale da compromettere le attività quotidiane. Le reazioni all'inoculazione nei volontari, infatti, sono state transitorie e di lieve e limitata intensità: arrossamenti nella zona nell'iniezione, qualche linea di febbre, un po' di mal di testa e modeste alterazioni dei parametri ematochimici senza segni clinici – potenzialmente associate all'attivazione del sistema immunitario –, tutti sintomi spariti nel giro di poche ore.

### **La Fase 2 e 3**

Lo studio di Fase 2/3, denominato COVITAR, è stata avviato il 18 marzo 2021 dopo aver ricevuto l'autorizzazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco e la valutazione positiva del Comitato etico dell'INMI Spallanzani.

La prima parte dello studio prevede una Fase 2 su circa 900 soggetti, randomizzata contro placebo per confermare il profilo di sicurezza e la risposta immunitaria indotta dal vaccino. In particolare, lo studio prevede la comparazione di un regime a singola dose – già sperimentato nella Fase 1 - e un regime a doppia dose, con somministrazione di due dosi del

vaccino a tre settimane di distanza. Lo studio è quindi suddiviso in tre bracci: singola dose; doppia dose; placebo. La sperimentazione sarà condotta in 26 centri clinici su tutto il territorio italiano ed uno ad Hannover, in Germania.

Un comitato indipendente, denominato Data Safety Monitoring Board, e un comitato di vigilanza, lo Steering Committee, analizzeranno congiuntamente i dati preliminari di sicurezza ed immunogenicità generati nelle prime settimane dopo l'arruolamento, al fine di valutare e promuovere l'espansione alla successiva Fase 3 in cui verranno arruolati e vaccinati migliaia di volontari.

Il disegno dello studio di Fase 3 dovrà adattarsi ad un contesto sanitario, epidemiologico e sociale in rapida evoluzione, ed alla eventuale impossibilità di condurre studi randomizzati con placebo a fronte dell'avanzamento della campagna vaccinale con vaccini già autorizzati. Per questa scelta, ReiThera si avvarrà del parere e delle linee guida dettate dalle agenzie regolatorie.

### **Collaborazioni**

Il 23 aprile 2020, ReiThera ha siglato una partnership con l'azienda tedesca LEUKOCARE e la belga Univercells. Le tre biotech hanno formato un consorzio paneuropeo per una collaborazione strategica volta allo sviluppo e alla produzione su larga scala di GRAd-COV2. Più nello specifico, ReiThera sta collaborando con LEUKOCARE per sviluppare una formulazione in grado di garantire una stabilità a lungo termine al vaccino a temperature di 2-8°C come un normale frigorifero, facilitandone dunque la distribuzione. Con Univercells, invece, ReiThera lavora all'implementazione di una tecnologia innovativa per la produzione su larga scala.

### **Varianti**

Ad oggi, ReiThera si sta concentrando sullo sviluppo di GRAd-COV2, che contiene la Spike del ceppo Whuan, ovvero il primo emerso nella pandemia. In seguito allo sviluppo di varianti del virus, alcuni anticorpi prodotti dal vaccino potrebbero non essere capaci di riconoscere il virus mutato, ma allo stesso tempo altri ne manterrebbero la capacità. Nel caso in cui le mutazioni del virus fossero tali da rendere poco efficace o addirittura inefficace il vaccino, le caratteristiche della tecnologia alla base di GRAd-COV2 sono tali da consentire una rapida introduzione di un nuovo vaccino efficace anche contro la variante.

### **Produzione e costo del vaccino**

A pieno regime e con le risorse necessarie, ReiThera è in grado di produrre 100 milioni di dosi all'anno. Per ciascuna dose, ReiThera si è impegnata a stabilire un costo equo per lo Stato Italiano che copra i costi di produzione, senza margine di guadagno per l'azienda.

## **Finanziamenti**

Il 26 gennaio 2021, il CdA di Invitalia ha approvato il contratto di Sviluppo presentato da ReiThera, finanziando un investimento industriale e di ricerca pari a 81 milioni di euro. Le agevolazioni concesse ammontano a circa 49 milioni di euro, di cui 41,2 milioni a fondo perduto e 7,8 milioni di finanziamento agevolato. I restanti 32 milioni consistono invece in fondi stanziati da ReiThera con finanziamenti propri. Il contratto siglato con Invitalia, tra l'altro, prevede anche l'acquisizione di una partecipazione del 27% del capitale della società a seguito di un aumento del capitale di ReiThera.

## Il team di ReiThera

In ReiThera, lavorano attualmente 130 persone, in costante crescita rispetto allo scorso anno e divise nei dipartimenti di Immunologia, Vettorologia, Sviluppo di Processi e Manifattura (Produzione e Controllo qualità). Tra gli impiegati abbondano donne e giovani: l'età media in azienda si attesta infatti intorno ai 30 anni – con 87 dipendenti che hanno meno di 35 anni e solo 18 over 45 – e, oltre ad avere una Presidente donna, ReiThera conta tra le sue fila 75 figure femminili (quasi il 60% dello staff).

Sotto il profilo accademico e formativo, tutte le risorse vantano un eccellente background: quasi il 90% delle risorse ha una laurea magistrale, e di questi il 20% ha ulteriormente approfondito la propria formazione con un Dottorato di Ricerca. Gran parte di loro ha frequentato facoltà scientifiche, laureandosi in Biologia Cellulare, Biotecnologie Mediche e Industriali, Chimica, Genetica e Tecnologie Farmaceutiche.

Stretto il rapporto anche con i Poli Universitari del territorio, nello specifico la Sapienza di Roma, da cui ha assunto e da cui continua ad assumere risorse giovani e brillanti. Tre infatti i ragazzi in stage e 12 quelli assunti con contratto di apprendistato.