

IMPLANTACIÓN DE UN NUEVO LABORATORIO DE I+D PARA INMUNOTERAPIA DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS



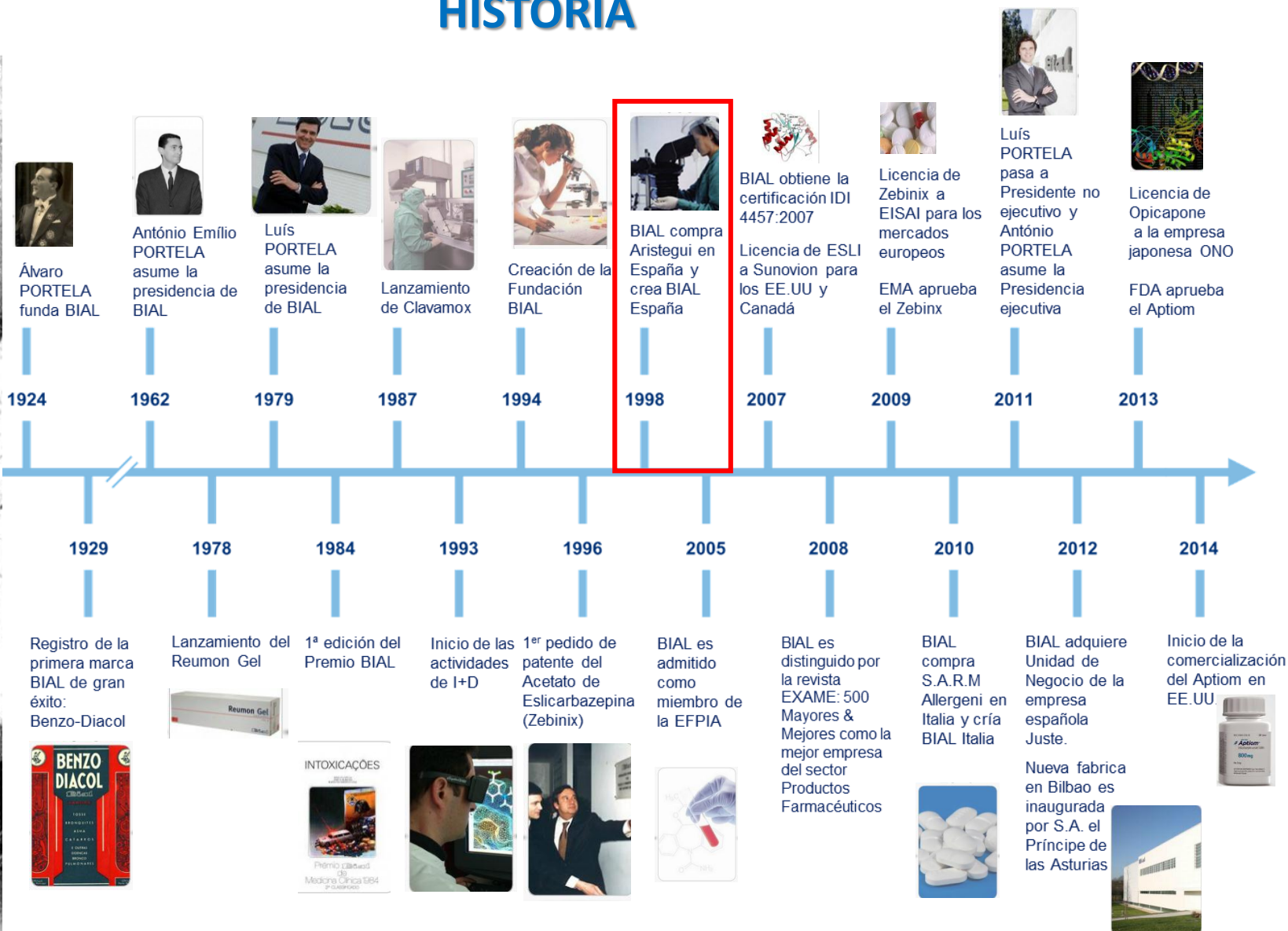
- 1. GRUPO BIAL**
- 2. BIAL INDUSTRIAL FARMACÉUTICA, S.A.**
- 3. ACTIVIDAD**
- 4. NECESIDAD**
- 5. ACTUACIÓN COFINANCIADA**
- 6. BUENAS PRÁCTICAS**

Una empresa farmacéutica internacional de innovación



Instalaciones BIAL - Portugal

HISTORIA



INFORMACIÓN GENERAL



Established	1924
Capital	€ 50 million 100% private
Head Office	Porto
Manufacturing Plant and R&D Units	Porto Bilbao
Companies	Bial Bial OTC Bial-Aristegui Bialfar Bialport InterBial MediBial Bial (Spain) Bial-Aristegui (Spain) Bialfar (Spain) Bial (Italy) Novipharma (Switzerland) Bial-Áfrique Francophone (Ivory Cost) Bial-América Latina (Panama) Bial-Angola (Angola) Medimport (Mozambique)
Employees	881
Revenue 2014	> € 200 million
Annual R&D investment	> € 40 million

PRESENCIA GLOBAL

BIAL está presente en más de 50 países.



MERCADO

Portugal

Top 10 de las Empresas Farmacéuticas

	Ventas M€ (ene.14 - dec.14)	Cuota de Mercado (%)
1. Merck Sharp Dohme	114	6.3
2. Novartis	93	5.0
3. <u>Bial</u>	81	4.5
4. Pfizer	80	4.5
5. AstraZeneca	75	4.2
6. Bayer	60	3.4
7. Servier	59	3.2
8. Sanofi	57	3.2
9. Boehringer Ingelheim	56	3.1
10. GlaxoSmithKline	50	2.8



Fuente: IMS

Medicine

Oncology Disease Interventional Neuro Rehabilitation Dermatology Critical Immunology Oncopedics Palliative Neurophysiology Critical Immunology Oncopedics Palliative Neurophysiology

Vascular Cardiology Care Psychiatry Rehabilitation Preventive Hand Addictive Gynecologic Pain Reproductive Pediatrics Dentistry Neurology Physical Internal Allergy Clinical

Surgery Endocrinology Radiology Addiction Urology Pulmonary Family Obstetrics Gynecology Colon Electrodiagnostic Podiatry Ophthalmology Rheumatology Otolaryngology Hematology Hand Addictive Gynecologic Pain Reproductive Pediatrics Dentistry Neurology Physical Internal Allergy Clinical

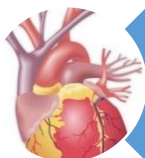


I+D

La misión BIAL: Procurar nuevas soluciones terapéuticas



Enfermedades neurológicas



Enfermedades
cardiovasculares



Enfermedades alérgicas

Porto

Zamudio (Bizkaia)





Instalaciones BIAL - España

Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia, Edif. 401 Zamudio (Bizkaia)

EVOLUCIÓN

Su **origen** data del año **1941**, como **Laboratorios del Doctor Arístegui** → Fabricante de un amplio Vademécum de especialidades farmacéuticas (Brocosolvente, Eupeptina, Cicatral, Grietalgen, ...).

En **1984**, el laboratorio pasó a denominarse **IFIDESA-Arístegui** → Pasando a desarrollar una nueva línea de productos de inmunoterapia (vacunas y diagnósticos para alergias).

En **Abril de 1998**, el capital social de la empresa fue adquirido por el Grupo BIAL, inmerso éste en un importante proceso de internacionalización. Fue entonces cuando la empresa se registró como **BIAL INDUSTRIAL FARMACÉUTICA, S.A. (Bial-Arístegui)**.



En **1999**, BIAL INDUSTRIAL FARMACÉUTICA, S.A. (Bial-Arístegui) experimenta una reorganización, especializándose en **la producción e investigación de medicamentos inmunológicos**. Y actualmente en España también **se comercializa especialidades farmacéuticas** de la Compañía, en diversas áreas.



INVESTIGACIÓN, DESARROLLO y PRODUCCIÓN

◆ Productos biológicos de
inmunoterapia

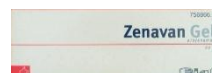
Diagnósticos,
vacunas bacterianas y vacunas de
inmunoterapia (**Allergovac**).



COMERCIALIZACIÓN

◆ Productos de prescripción en
diversas áreas

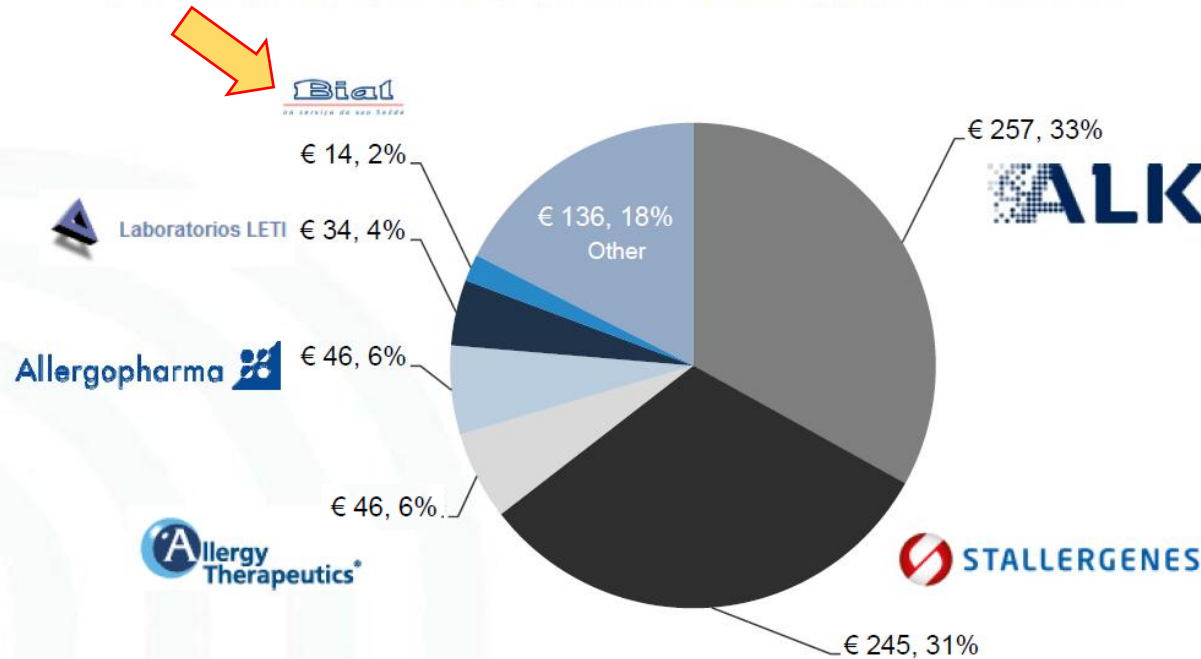
Cardiovascular (**Hipertene®**), antiulcerosos (**Ompranyl®**), antihistamínicos (**Rinialer®**), antibióticos (**Ciflot®**), respiratorio (**Olfex®**), antiinflamatorios (**Zenavan**, **Quiralam**, **Quirgel**), antiepilépticos (**Zebinix**), antagonistas del calcio (**Barnix®**, **Doclis**), complementos de yodo (**Natifar**, **Natimed**, **Yodafar**), productos ginecológicos (**Ailyn**, **Malena**, **Misofar**), anti hipertensivo (**Regulaten**), ...



MERCADO DE INMUNOTERAPIA

2014 global sales = € 813m

ALK-Abello and Stallergenes are the market leaders with a combined 65% market share



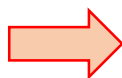
Source: company reported sales and market estimates provided in annual reports

ALK: immunotherapy comprises 85% of total Group turnover; BIAL: immunotherapy comprises 10% of total Group turnover; Laboratorios LETI: immunotherapy comprises 50% of total Group turnover of €76m in 2010; Allergopharma sales estimated

BIAL INDUSTRIAL FARMACÉUTICA, S.A.

MERCADO DE PRODUCTOS DE PRESCRIPCIÓN

ORDEN RANKINGS			LABORATORIOS MANUFACTURERS	NO PROD	MES			MONTH			ACUMULADO			CUM.			ULTIMOS 12 MESES			12 MONTHS TO DATE			
12M.	ACUM.	12M.			VALORES	%	+	VALORES	%	+	VALORES	%	+	VALORES	%	+	VALORES	%	+	EVOL	%	N.P.	DIR
MAT	CUM.	MON	12M.%	12M.%	€ 000		-	€ 000		-	€ 000		-	€ 000		-	€ 000		-				€ 000
					743,041	100	0.3	6528,033	100	0	8702,764	100	0.1							1.3	4.0		9999,028
1	1				34,900	4.70	-0.7	313,499	4.80	2.9	417,087	4.79	3.4	103	0	0.1	479,023						
2	3				30,980	4.17	-26.5	284,838	4.36	-20.8	404,414	4.65	-15.2	85	0	2.9	467,359						
3	2				30,667	4.13	-0.9	287,605	4.41	-2.4	385,601	4.43	-1.7	98	0.3	0.3	443,225						
4	4				30,012	4.04	1.5	268,550	4.11	-0.3	356,098	4.09	-1.0	99	0.3	1.0	408,806						
5	5				28,227	3.80	3.6	254,333	3.90	2.3	336,747	3.87	-0.7	99	0.7	0.1	386,573						
6	6			21.83	26,140	3.52	-7.3	234,106	3.59	-8.0	315,912	3.63	-6.7	93	0	0.2	363,277						
7	7				24,337	3.28	-2.8	220,692	3.38	-1.1	295,412	3.39	0.3	100	2.4	14.3	339,773						
8	8				24,904	3.35	-3.1	218,429	3.35	-4.1	290,772	3.34	-4.2	96	0.7	9.8	334,039						
9	9				22,635	3.05	-7.3	205,832	3.15	-6.1	277,759	3.19	-5.8	94	0.4	0.3	319,427						
10	10			38.49	23,070	3.10	3.7	203,304	3.11	1.9	270,865	3.11	-1.7	98	0.9	0.1	311,131						
11	11				17,343	2.33	-15.0	162,459	2.49	-8.8	221,681	2.55	-6.9	93	0	0.3	255,174						
12	12				17,542	2.36	2.1	152,818	2.34	0.6	201,862	2.32	-2.9	97	0.9	7.5	231,770						
13	14				16,516	2.22	-10.8	144,877	2.22	-10.5	194,378	2.23	-10.4	89	0	12.7	223,531						
14	13				16,710	2.25	7.7	146,102	2.24	7.7	193,930	2.23	8.0	108	1.8	0.1	222,649						
15	15			49.88	16,373	2.20	5.9	136,563	2.09	7.8	178,962	2.06	7.1	107	0		205,304						
16	16				14,624	1.97	0.2	131,998	2.02	1.9	175,803	2.02	2.0	102	0	0.1	201,911						
17	18				14,420	1.94	-1.3	127,535	1.95	-6.1	169,799	1.95	-8.1	92	1.9	4.0	195,070						
18	17				15,371	2.07	6.9	128,785	1.97	14.4	167,587	1.93	12.8	113	2.6	9.9	192,199						
19	19				14,882	2.00	13.0	121,583	1.86	12.0	157,124	1.81	9.0	109	0.6	16.2	180,074						
20	20			59.39	14,296	1.92	12.3	120,925	1.85	15.2	156,556	1.80	13.8	114	4.1	7.5	179,486						
21	21				12,286	1.65	8.4	108,120	1.66	4.9	144,240	1.66	4.4	104	5.2	0.2	165,644						
22	22				10,879	1.46	17.5	93,104	1.43	15.2	121,589	1.40	14.6	114	0	0.4	139,386						
23	23				11,416	1.54	-3.4	91,614	1.40	6.8	120,740	1.39	7.3	107	1.1	7.8	138,673						
24	24				9,772	1.32	7.1	86,925	1.33	5.3	115,073	1.32	4.9	105	0	0.3	132,104						
25	25			66.40	9,789	1.32	6.9	81,943	1.26	7.9	107,704	1.24	7.9	108	0.1	28.7	123,622						
26	26				9,270	1.25	-7.7	78,932	1.21	-24.3	107,331	1.23	-23.1	77	1.7	18.4	123,653						
27	27				9,602	1.29	-8.4	72,159	1.11	-25.7	100,226	1.15	-22.2	78	1.0	20.0	115,790						
28	28				7,287	0.98	-0.7	64,898	0.99	0.2	86,487	0.99	-0.9	99	0		99,336						
29	29				7,564	1.02	4.0	64,155	0.98	2.3	86,199	0.99	3.7	104	0	2.4	99,115						
30	30			71.70	7,310	0.98	20.6	62,293	0.95	14.8	81,430	0.94	14.0	114	0	1.9	93,455						
31	31				6,254	0.84	-3.0	59,322	0.91	9.8	80,400	0.92	17.0	117	2.2	0.1	92,491						
32	32				6,813	0.92	-3.8	57,860	0.89	-0.3	76,177	0.88	-1.1	99	3.3	14.2	87,485						
33	33				5,684	0.76	-6.1	52,202	0.80	-7.4	69,601	0.80	-7.1	93	0.7	0.9	79,946						
34	34				5,343	0.72	-1.2	50,259	0.77	4.0	66,594	0.77	4.9	105	0	3.6	76,464						
35	35			75.82	5,713	0.77	2.7	49,646	0.76	6.3	65,434	0.75	6.7	107	0	0.3	75,097						
36	36				4,789	0.64	-26.0	40,115	0.61	-28.2	59,666	0.69	-19.2	81	10.8		69,139						
37	36				4,628	0.62	-8.8	43,532	0.67	-9.1	57,385	0.66	-11.8	88	0		65,856						
38	37				4,868	0.66	5.9	43,384	0.66	7.3	57,166	0.66	7.9	108	0		65,570						
39	38				4,766	0.64	1.7	42,966	0.66	0	56,836	0.65	0.2	100	0.5	0.1	65,219						
40	39			79.13	4,720	0.64	-4.0	41,907	0.64	-4.7	56,167	0.65	-4.4	95	0	4.3	64,565						
41	40				4,671	0.63	17.4	41,336	0.63	16.4	53,848	0.62	17.1	117	0	0.1	61,704						
42	41				4,919	0.66	9.0	40,537	0.62	9.0	53,204	0.61	8.9	108	2.9	15.0	61,022						
43	46				4,312	0.58	-8.4	39,043	0.60	-9.8	52,651	0.60	-8.8	91	0		60,550						
44	45				4,585	0.62	8.3	39,460	0.60	6.2	52,596	0.60	6.4	106	0		60,404						
45	42			82.16	4,759	0.64	23.5	40,202	0.62	19.1	52,007	0.60	16.8	117	9.4	0.1	59,555						



I + D

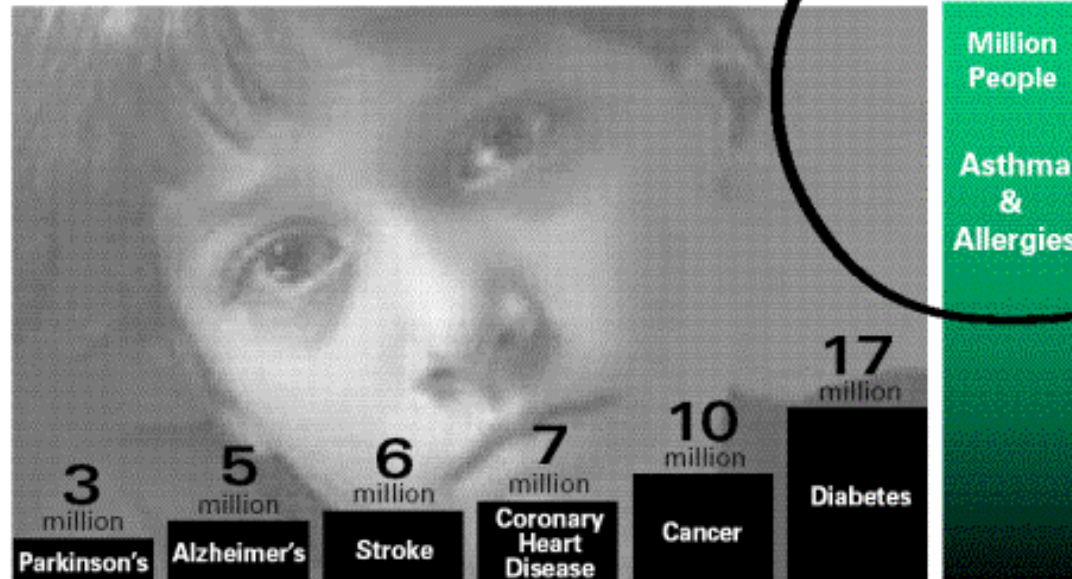




TRATAMIENTO DE LA ALERGIA



Asthma and allergies
strike 1 out of 4 Americans



* Annual U.S. Prevalence Statistics for Chronic Diseases



**A European
Declaration on
Immunotherapy**

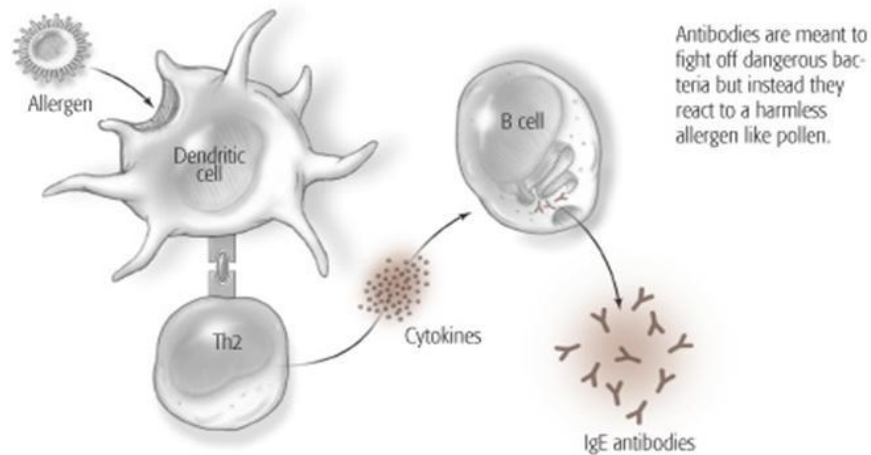
Combating allergy beyond
symptoms



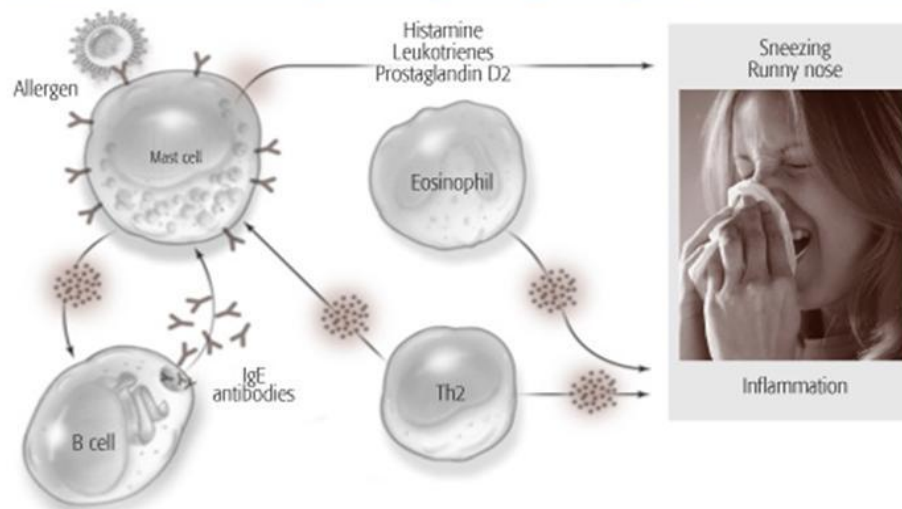
La alergia es una de las enfermedades crónicas más frecuentes

MECANISMO DE LA ALERGIA

First exposure: You build antibodies that will recognize the allergen in the future.



Next exposure: Your antibodies recognize the allergen and trigger an allergic response.



¿CÓMO COMBATIR LA ALERGIA?





INMUNOTERAPIA

Tratamiento curativo.

Eficacia a largo plazo sostenida en años.

Modificación de la enfermedad.

Reducción de la medicación.

Ahorro económico: paciente y SNS.



FÁRMACOS

Tratamiento sintomático.

Tratamiento a administrar durante toda la vida.



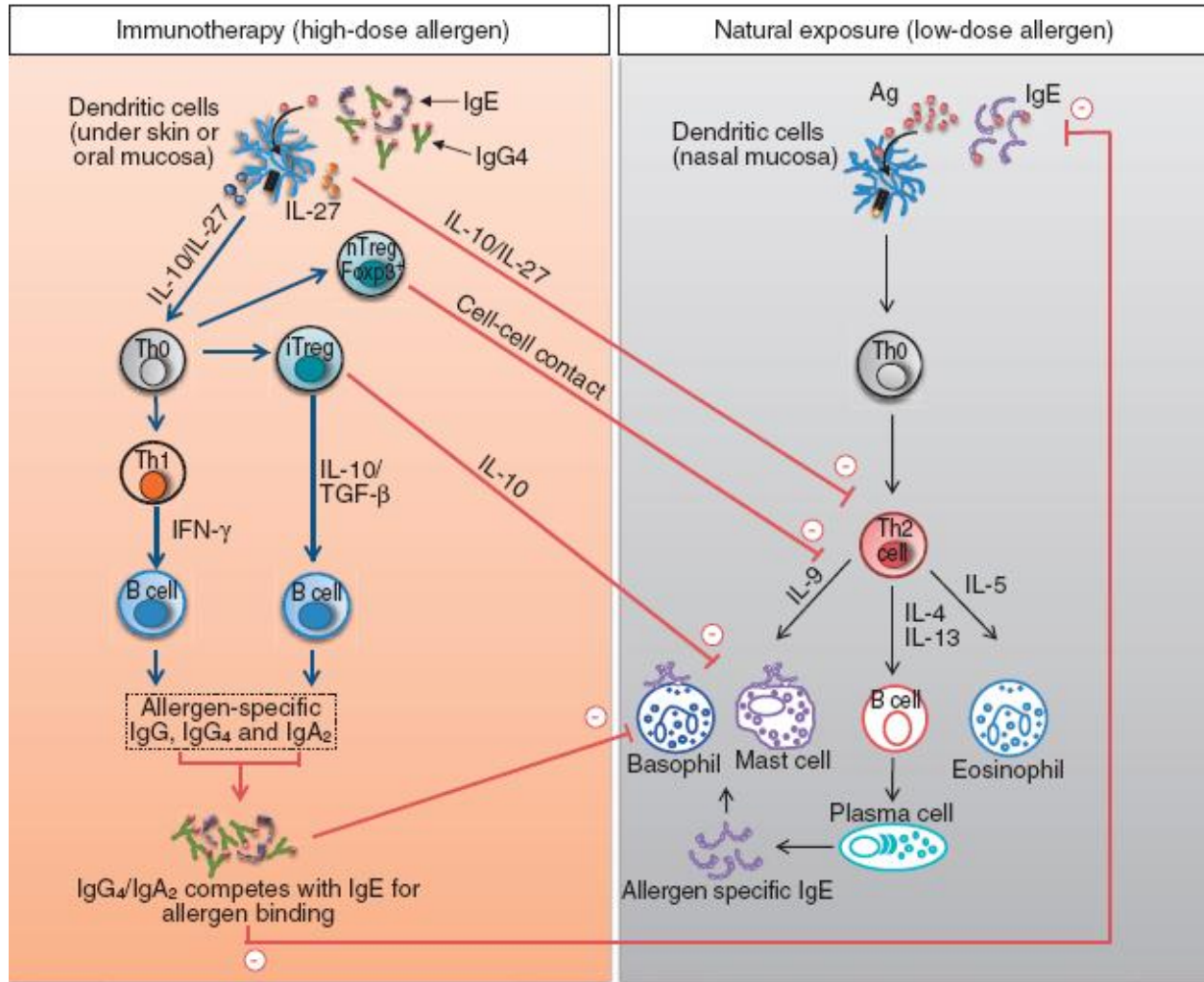
EVITACIÓN DE ALÉRGENOS

BIAL APUESTA POR LA ...



INMUNOTERAPIA

MECANISMO DE LA ACCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA



Matsuoka T. et al. *Allergy International*. 2013;62:403-413

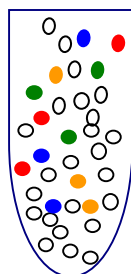
DEFINICIÓN: La inmunoterapia con alérgenos se define como la **administración repetida de alérgenos específicos** a pacientes con enfermedades **mediadas por IgE** y con el propósito de **dar protección** contra los síntomas alérgicos y las reacciones inflamatorias asociadas a la exposición con estos alérgenos.

INMUNOTERAPIA



Alergia al ácaro del polvo doméstico
(*Dermatophagoides pteronyssinus*)

MÁS DE 44 MILLONES DE PERSONAS



Alérgenos naturales



Alérgenos recombinantes

La **realización del proyecto de investigación y desarrollo** conlleva un incremento de la plantilla así como la necesidad de un nuevo laboratorio de I+D que cumpla con unos estándares de calidad adecuados a los más altos niveles de exigencia en la industria farmacéutica a nivel internacional.

Conceptos	Importe (€)
Gastos de puesta en marcha	66 354.05
Inversiones en terrenos y edificios	51 214.00
Inversiones en aparatos y equipos	65 274.41
Consumo de materiales	27 306.87
Gastos de personal propio	105 254.88
Subcontrataciones	129 359.51
Gastos generales	21 644.45
Total	571 664.04



Solicitud FONDO TECNOLÓGICO Convocatoria 2/2010

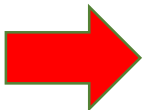
PROYECTO DE I+D

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE UNA NUEVA VACUNA BASADA EN
TECNOLOGÍA RECOMBINANTE PARA TRATAR LA ALERGIA A LOS ÁCAROS
DEL POLVO DOMÉSTICO



PROYECTO DE INVERSIÓN

DISEÑO, CONSTRUCCIÓN Y PUESTA A PUNTO DE UNA NUEVA INFRAESTRUCTURA BAJO
LAS NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN (cGMP) para el desarrollo y producción vacunas
alergénicas, vacunas inactivas, vacunas recombinantes y productos biotecnológicos para
diagnóstico *in vitro* y control



IMPLANTACIÓN DE UN NUEVO LABORATORIO DE I+D PARA INMUNOTERAPIA DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Presupuesto proyecto: 571 664.04 €

Subvención a fondo perdida concedida: 184 950.00 €

Fondo Tecnológico 2/2010 - 8

PROYECTO DE I+D

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE UNA NUEVA VACUNA BASADA EN
TECNOLOGÍA RECOMBINANTE PARA TRATAR LA ALERGIA A LOS ÁCAROS
DEL POLVO DOMÉSTICO



MÁS DE 44 MILLONES DE PERSONAS



INMUNOTERAPIA

Alérgenos recombinantes

Vacunas que contienen moléculas **proteicas puras y definidas**, altamente **reproducible** y en las que, mediante ingeniería genética, se pueden inducir cambios que **mejoren su tolerancia y eficacia**, en definitiva, **se asemejan más a un fármaco convencional, pero con posibilidades curativas** (inmunomoduladoras) y no sólo sintomáticas.

NOVEDADES!!!

- ❑ A día de hoy **no existe ninguna vacuna de alérgenos recombinantes registrada**, por lo que el dossier de calidad de nuestra vacuna deberá plantear un conjunto pionero de técnicas fisicoquímicas de análisis del producto que podrá ser tomado como referencia.
- ❑ Los alérgenos híbridos presentan la **ventaja de sólo tener que registrar una molécula** aunque ésta pueda cubrir mayor espectro de alérgenos sensibilizantes, mientras que en una vacuna de alérgenos naturales es difícil conseguir una mezcla definida y reproducible de alérgenos proteicos.
- ❑ **Mayor eficacia terapéutica y seguridad.**

PROYECTO DE I+D

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE UNA NUEVA VACUNA BASADA EN
TECNOLOGÍA RECOMBINANTE PARA TRATAR LA ALERGIA A LOS ÁCAROS
DEL POLVO DOMÉSTICO



MÁS DE 44 MILLONES DE PERSONAS



INMUNOTERAPIA

Alérgenos recombinantes

Vacunas que contienen moléculas **proteicas puras y definidas**, altamente **reproducible** y en las que, mediante ingeniería genética, se pueden inducir cambios que **mejoren su tolerancia y eficacia**, en definitiva, **se asemejan más a un fármaco convencional, pero con posibilidades curativas** (immunomoduladoras) y no sólo sintomáticas.

SE PERSIGUE.....

- ☐ Crear nuevos productos, no existentes en el mercado.
- ☐ Crear patentes.
- ☐ Incrementar el empleo.
- ☐ Obtener un salto tecnológico cualitativo muy importante.
- ☐ Mejorar el posicionamiento de la empresa.
- ☐ Expansión del mercado de vacunas antialérgicas a nivel internacional.

ALCANCE



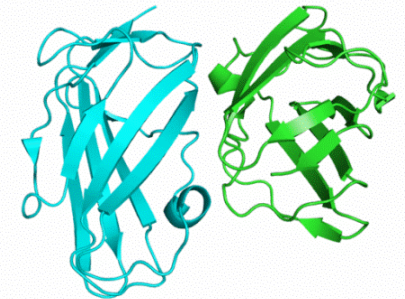
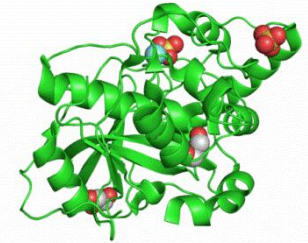
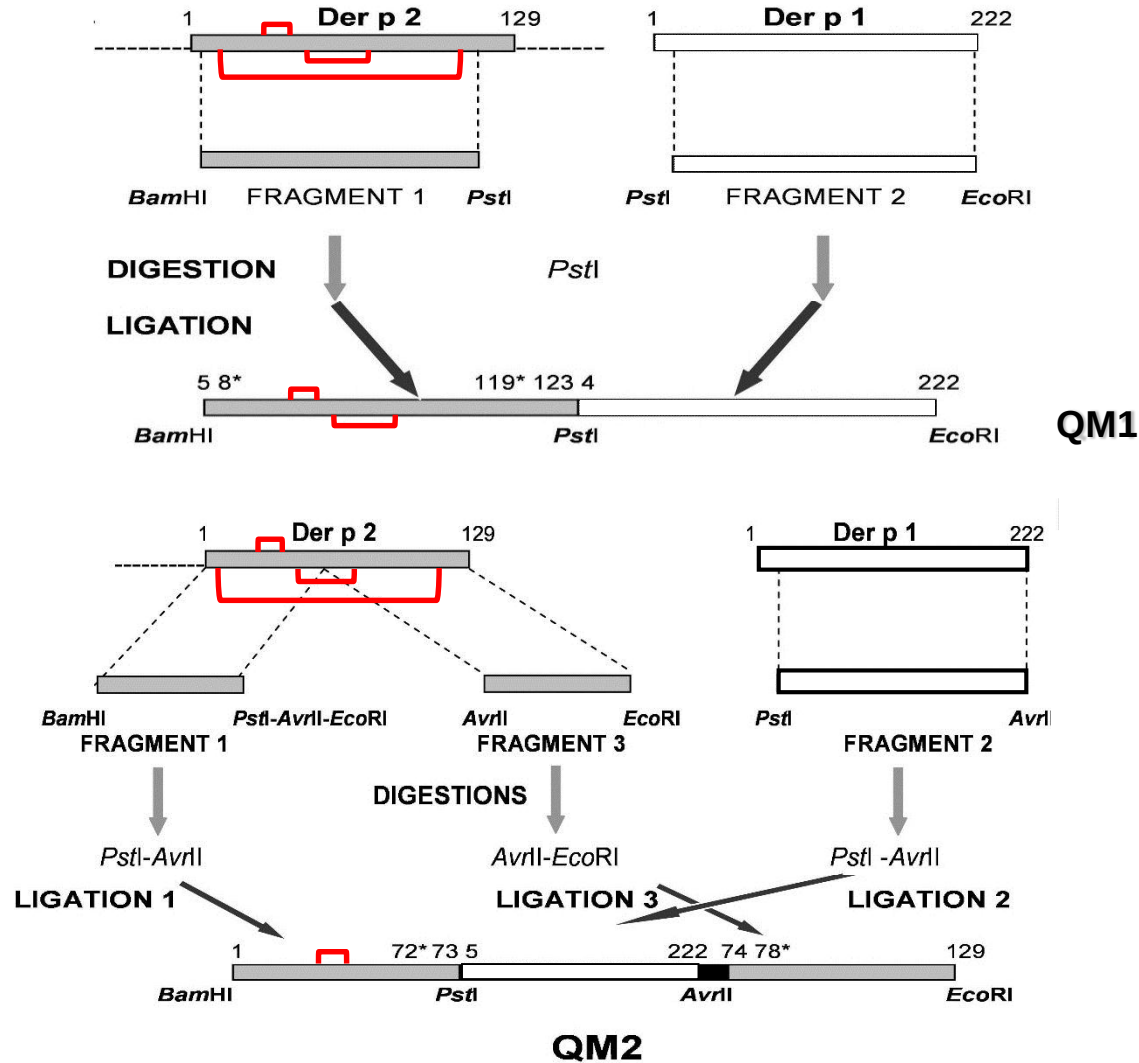
HÍBRIDOS HIPOALERGÉNICOS

- ❖ Desestabiliza la estructura tridimensional de las proteínas.
- ❖ Mayor inmunogenicidad.
- ❖ Simplificación de registro.

ACTUACIÓN COFINANCIADA

ALCANCE

Prueba de Concepto



RESULTADOS

- ❑ Obtención de molécula candidata con potencial para inmunoterapia.



"Proteínas híbridas hipoalergénicas de los alérgenos mayoritarios de ácaros pertenecientes a los grupos 1 y 2 útiles para el tratamiento de alergias".

J. A. Asturias, I. Ibarrola López de Avalillo, M^a Carmen Arilla Rodríguez, A. Martínez.

Autorización: N° 200800827

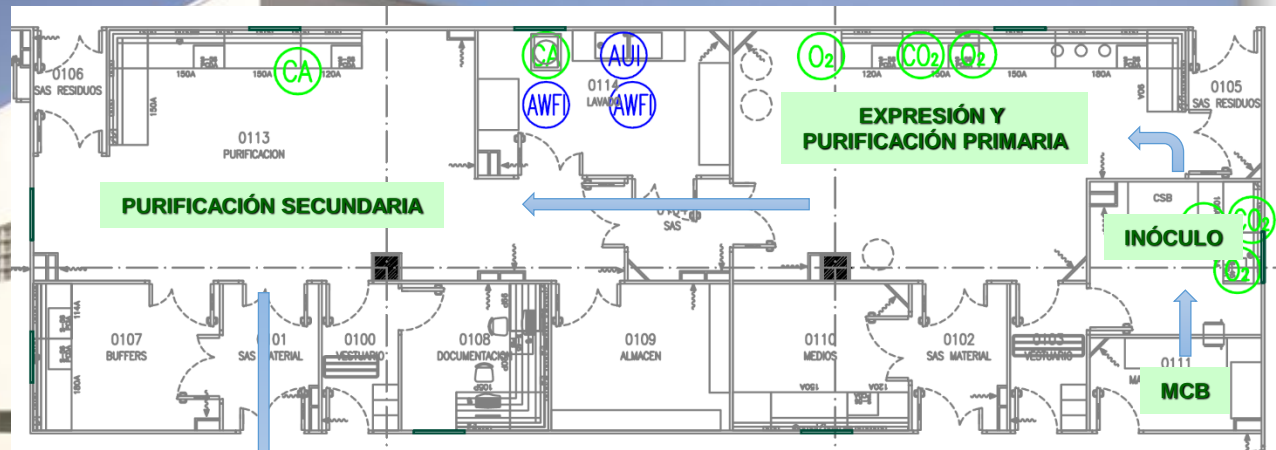
Otros resultados:

- ❑ Creación de 52 nuevos empleos directos como consecuencia del propio proyecto.
- ❑ Creación de 23 nuevos empleos indirectos.
- ❑ Formar a 4 personas en el año, con la suficiente calificación para trabajar en estas tecnologías.
- ❑ Apoyo a la participación con empresas y organismos y foros relativos al mundo de las tecnologías embarcadas.
- ❑ Previsión de participación en 4 proyectos de investigación en el periodo de 5 años.
- ❑ 4 Publicaciones, 1 Artículo.

PROYECTO DE INVERSIÓN

DISEÑO, CONSTRUCCIÓN Y PUESTA A PUNTO DE UNA NUEVA INFRAESTRUCTURA BAJO LAS NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN (cGMP) para el desarrollo y producción vacunas alergénicas, vacunas inactivas, vacunas recombinantes y productos biotecnológicos para diagnóstico *in vitro* y control

ZONA DE PRODUCCIÓN BAJO GMP DE PROTEÍNAS RECOMBINANTES
200 m²



Con un coste de ejecución de casi **12 millones de euros**, el alcance del proyecto ha consistido en:

- La urbanización global de la parcela de 11.117 m² con los accesos correspondientes.
- La construcción de un edificio en dos volúmenes con un total de 4.600 m² edificadas, donde se ha construido la unidad integrada de producción e investigación, con una previsión de capacidad productiva inicial de 500.000 viales, con posibilidad de aumento a otros 500.000.

No olvidar que a dichas instalaciones se suman las oficinas ubicadas en Madrid, donde se alojan en 1.000 m².

Clara del Rey, 31 - 28002 Madrid

- Dirección Comercial Éticos
- Dirección Comercial Inmunología
- Dirección Asuntos Reglamentarios



Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia, Edif. 401 - 48170 Zamudio (Bizkaia)

- Dirección General
- Dirección I+D
- Dirección Industrial
- Dirección Financiera - Administrativa
- Dirección de RRHH

ACTUACIÓN COFINANCIADA



Antiguas Instalaciones
de Bial en Bilbao



Nuevas Instalaciones de Bial en el
Parque Científico y Tecnológico de
Bizkaia (Zamudio), Edif. 401

elcorreo.com

Edición: Bizkaia | Ir a Edición Araba/Álava | Personalizar ▼



EL TIEMPO
Previsiones
Para los próximos días

Iniciar sesión con   | Regístrate

Portada **Local** Deportes Economía Más Actualidad Gente y TV Ocio Participa Blogs Servicios Hemeroteca

Margen izquierda Margen derecha Duranguesado Costa Nervión Ibaizabal La Rioja Gipuzkoa Miranda Proyectos Bilbao La Mirilla

elcorreo.tv

Estás en: Bizkaia - El Correo.com > Noticias Vizcaya > El Príncipe Felipe inaugura la nueva unidad de Producción e Investigación de Bial en Zamudio

AVANCES MÉDICOS

El Príncipe Felipe inaugura la nueva unidad de Producción e Investigación de Bial en Zamudio

En su construcción se han invertido 12 millones de euros y se inyectará otros 28 en proyectos de desarrollo de vacunas antialérgicas y mer de diagnóstico

29.05.12 - 13:25 - EUROPA PRESS | BILBAO

0 Comentarios | [Tweet](#)



+1 0

 Compartir

★★★★★ 2 votos



El Príncipe Felipe en la nueva planta de Zamudio. / Telepress

NOTICIAS RELACIONADAS

- Protestan en Bilbao por la presencia del Príncipe Asturias
- Fotos: El Príncipe visita el Parque Tecnológico de Zamudio

**Puesta en marcha de las
nuevas instalaciones de
Bial en el Parque Científico
y Tecnológico de Bizkaia:**

Octubre 2011

Inauguración oficial:

Mayo 2012

ALCANCE DEL PROYECTO

PROYECTO DE INVERSIÓN

Planta semisótano: área de parking y área de gases y vertidos

Planta baja:

Área de producción:

Área de Biológicos (SPB)

Área de Microbiología (SPM)

Zona de recombinantes

Zona de dosificación (SPB)

Zona de acondicionamiento (SPB)

Zona de residuos

Zonas comunes

Área de servicios

Área de almacén:

Área de muestreo y dispensación

Área de Picking

Almacén materia prima y pdto. acabado

Zona de residuos

Zona de rechazados

Área de amenity (descanso)

Planta primera:

Área de laboratorios QC (SCC)

Área de laboratorios Microbiología (SCC)

Área de I+D (LA y LP)

Oficinas

Área Técnica de climatización:

Área técnica preparada para futuras expansiones, en términos de tamaño y conexiones para evitar cortes y nuevas soldaduras.

Zona exterior:

Zona contra incendios

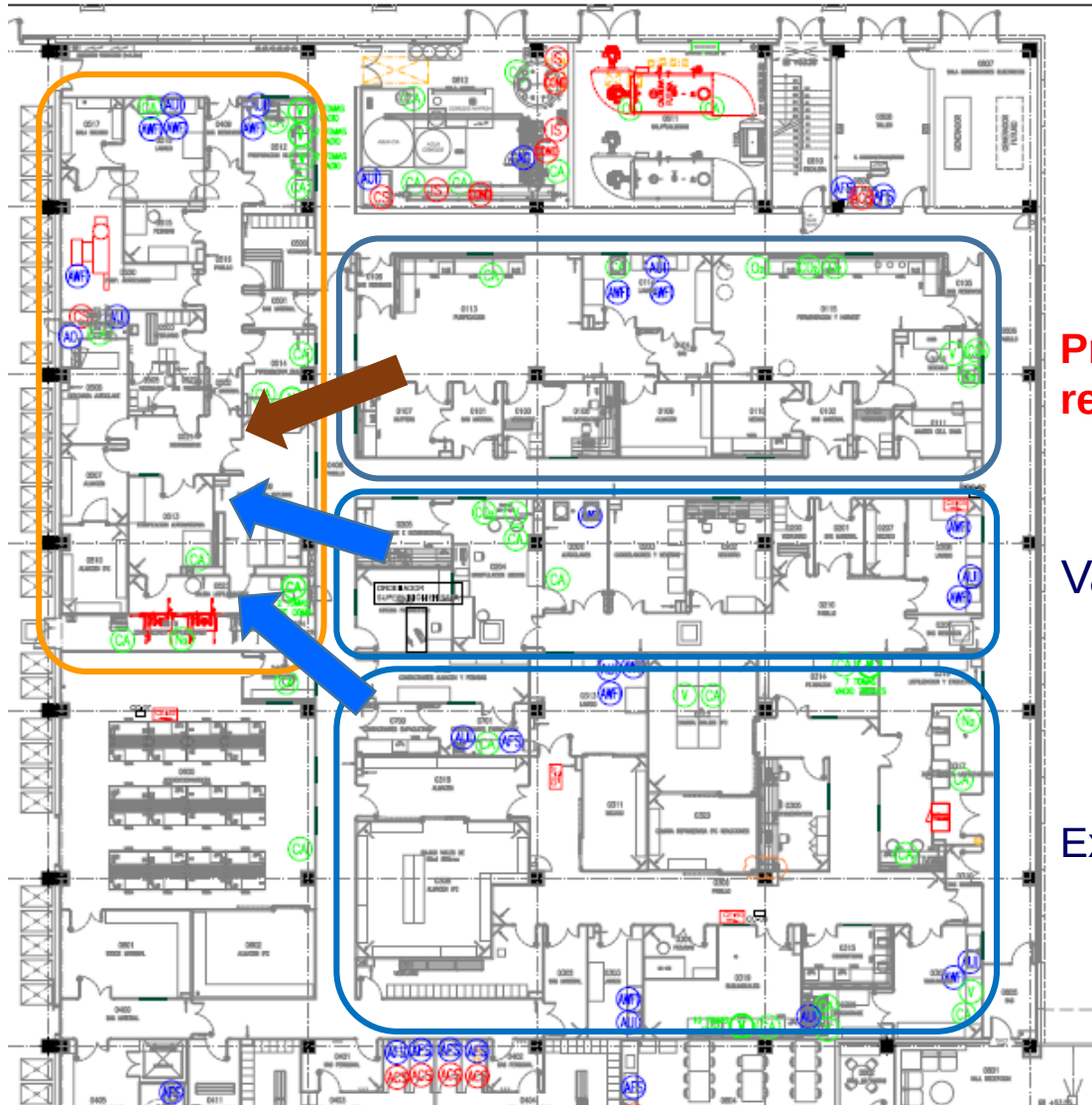
Zona de depuración de aguas

Zona de parking

ACTUACIÓN COFINANCIADA

ALCANCE DEL PROYECTO

PROYECTO DE INVERSIÓN



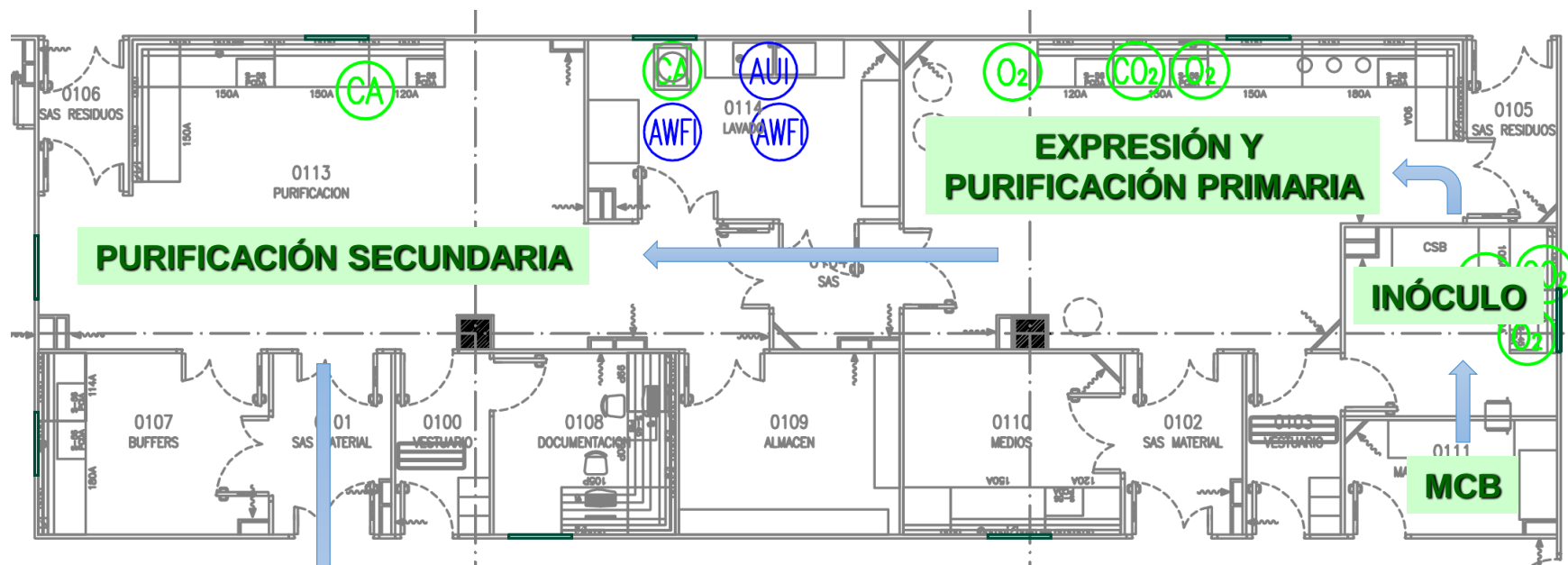
Proteínas
recombinantes

Vacunas bacterianas

Extractos alergénicos

RESULTADOS

**ZONA DE PRODUCCIÓN BAJO GMP
DE PROTEÍNAS RECOMBINANTES
200 m²**



RESULTADOS

- Incremento de la eficiencia y la sostenibilidad de los procesos de producción, dando lugar a productos más eficaces y seguros.
- Potenciación del Laboratorio de Biología Molecular y Celular, que permite desarrollar experimentación mediante cultivos celulares in vitro y realizar técnicas avanzadas de tecnología de ADN recombinante.
- Implantación de estrategias de producción tecnológicamente avanzadas, que permiten ser más flexibles y capaces de actuar en consonancia con un mercado cada vez más cambiante y dinámico.
- Internacionalización de la empresa en nuevos mercados.
- Mejora de la posición tecnológica en el mercado.
- Creación de empleo y mantenimiento del personal cualificado.

GRACIAS A LOS FONDOS FEDER

OBTENCIÓN DE UNA FINANCIACIÓN DEL 32% DEL
PRESUPUESTO DEL PROYECTO

FINANCIACIÓN FONDOS FEDER → 184 950.00€



RELACIÓN DE GASTOS EFECTUADOS PARA LA CORRECTA EJECUCIÓN DEL PROYECTO:

- TASAS VISADO OBRA.
- CUALIFICACIONES BIAL.
- SUBCONTRATACIONES GRIFOLS.
- EQUIPOS TÉCNICOS: LIOFILADOR / ELECTROFORESIS / ULTRAFILTRACIÓN / CENTRÍFUGA / CROMATÓGRAFO / ...
- CONSUMO DE MATERIALES
- PERSONAL DE I+D: 11 PERSONAS IMPLICADAS.
- SUBCONTRATACIONES: HOSPITALD E BASURTO / UNIVERSIDAD DE ZURICH / TECNALIA / ...
- OTROS...

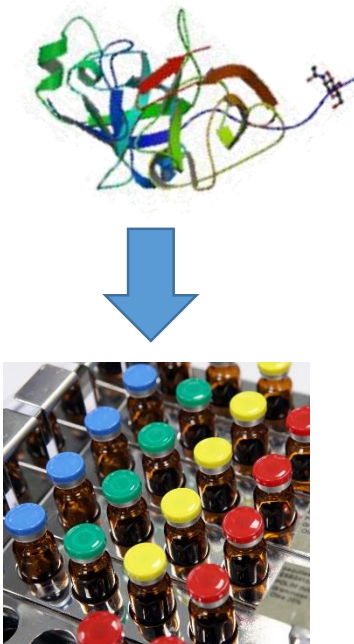
GASTO TOTAL → 571 664.04 €

ACTUACIÓN COFINANCIADA

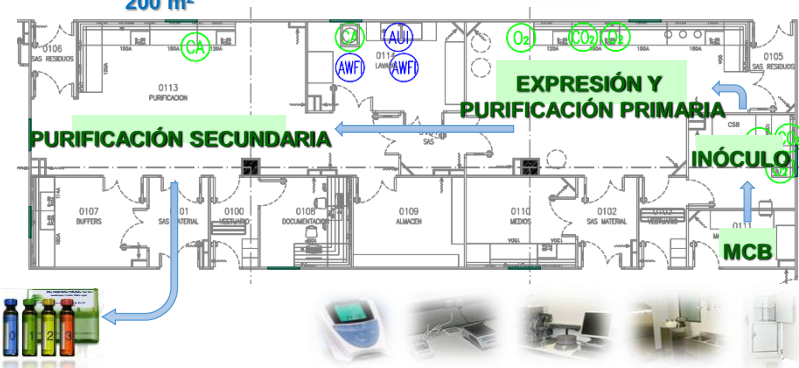
GRACIAS A LOS FONDOS FEDER

OBTENCIÓN DE UNA FINANCIACIÓN DEL 32% DEL
PRESUPUESTO DEL PROYECTO

FINANCIACIÓN FONDOS FEDER → 184 950.00€



ZONA DE PRODUCCIÓN BAJO
GMP DE PROTEÍNAS
RECOMBINANTES
200 m²



PÁGINA WEB



Bial
al servicio de su Salud

CONTACTOS | SITES BIAL | SALA DE PRENSA | ES     

BIAL + I+D + COMPROMISOS + BIAL EN EL MUNDO + SU SALUD + FUNDACIÓN BIAL +

I+D
Investigación y Desarrollo
Misión
Pipeline

Pipeline

Estamos volcados en el descubrimiento y desarrollo de medicamentos innovadores.

- El proyecto de I+D de nuevas vacunas, basado en tecnología recombinante, que trata la alergia a los ácaros del polvo doméstico, tiene como plataforma las nuevas instalaciones de BIAL en el Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia, financiadas a través del proyecto denominado "Implantación de un nuevo laboratorio de I+D para inmunoterapia de enfermedades alérgicas" enmarcado dentro de la convocatoria 2/2010 del programa "Promoción de Implantación de empresas extranjeras" de la Sociedad Estatal para la Promoción y Atracción de Inversiones Exteriores, S.A. (Invest in Spain).

Home / I+D / Pipeline VOLVER AL PRINCIPIO ↗

BIAL
al servicio de su Salud

https://www.bial.com/es/i_d.2/pipeline_bial.29/pipeline.a27.html

INSTALACIONES BIAL



EQUIPOS



Centrífuga Heraus Multifuge X3 con rotores y accesorios



Equipo de electroforesis vertical mini Protean Tetra Cell 4 Gelsystem



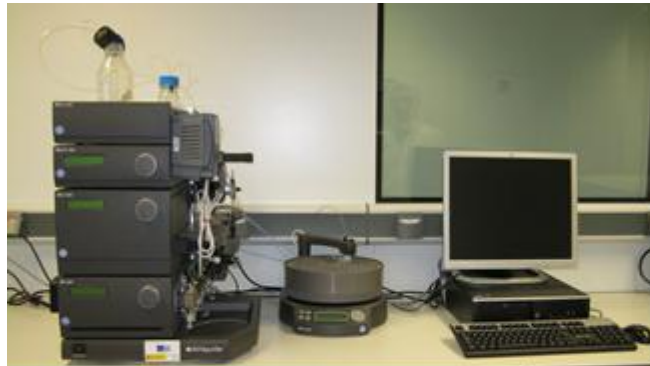
Agitador MAXQ 4000/6



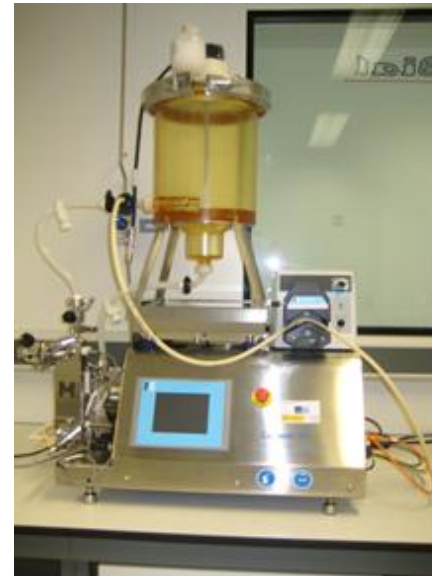
Liofilizador Alpha 1-2 platos



EQUIPOS



Equipo cromatografía
Akta Purifier



Equipo ultrafiltración tangencial Cogent M-1



PUBLICACIONES

1. “A phase I clinical trial with subcutaneous immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts according to European medicines agency guidelines”. IBÁÑEZ E, HERNÁNDEZ M, GIMENO E, ANTÉPARA I, JÁUREGUI I, MADARIAGA B, PONTE A, LANDETA A, ASTURIAS J, MARTÍNEZ A. XXXI Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Geneva, 16-20 June 2012.
2. “Ensayo clínico fase I con inmunoterapia subcutánea (SCIT) en presentación depot con extracto de *Dermatophagoides pteronyssinus* de acuerdo a la guía de la EMA”. E. IBÁÑEZ ECHEVARRÍA, M.D. HERNÁNDEZ FERNÁNDEZ, I. ANTÉPARA, P. GAMBOA, I. JÁUREGUI PRESA, A. PONTE TELLECHEA. XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Pamplona, 17-20 octubre 2012. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22(Suppl.1):207.
3. “Optimal dose for SCIT immunotherapy with House Dust Mite (HDM) native allergenic extract determined by a dose-range finding study according to EMA guidelines”. M.D. HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ DE ROJAS, V. MORENO, M. ALVARIÑO, A. PONTE, B. MADARIAGA, A. MARTÍNEZ, I. ETHEL. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014. 7-11 June 2014, Copenhagen, Denmark. *Allergy* 2014;69 (Suppl.99):454-572.
4. “Búsqueda de dosis óptima de inmunoterapia subcutánea (SCIT) con extracto nativo depot de *Dermatophagoides pteronyssinus* (DPT) de acuerdo a las guías de la European Medicines Agency (EMA). MD HERNÁNDEZ, V MORENO, M ALVARIÑO, F RODRÍGUEZ, A PONTE, B MADARIAGA. Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica 2014. 22-25 octubre de 2014, Salamanca, España. *J. Investig Allergol Clin Immunol* 2014;Vol.24, Supplement 2:73-121.

ARTÍCULOS

1. Phase I study of subcutaneous allergen immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* in patients with allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma”. DOLORES HERNANDEZ FERNÁNDEZ DE ROJAS, IGNACIO ANTEPARA ERCORECA, ANA PONTE TELLECHEA, ETHEL IBÁÑEZ ECHEVARRIA, IGNACIO JAUREGUI PRESA, PEDRO GAMBOA SETIEN, JUAN A. ASTURIAS, ARAITZ LANDETA MANZANO, BEGOÑA MADARIAGA GOIRIGOLZARRI. *Immunotherapy* 2015. Vol. 7 (2):89-99.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS

A phase I clinical trial with SCIT vaccines from *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts according to the EMA Guidelines

Ibañez E¹, Hernández MD¹, Gimeno E¹, Antepara I², Jáuregui I², B², Gamboa P², Madariaga B³, Ponte A³, Landeta A³, Asturias JA³ and Martínez A³. ¹Allergy Service, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain, ²Allergy Service Hospital de Basurto, Bilbao, Spain, and ³R&D Department, Bial-Aristegui, Bilbao, Spain.

LaFe
BILBAO
INVESTIN SPAIN

Background/ Objectives

Dermatophagoides pteronyssinus (DPT) is a well known house dust mite responsible for allergies in a large amount of patients. Immunotherapy has been used for more than 100 years to treat allergic diseases but there are only a few published studies covering phase I clinical trials.

According to European Medicines Agency (EMA) guideline (CHMP/EWP/1850/2006) an early Phase I study was performed with different dose escalation schedules of immunotherapy against DPT in depot presentation to provide preliminary data on safety and tolerability.

Results

A total of 48 patients were randomized, thus 16 (12 active, 4 placebo) patients per group of treatment were included. Mean age of patients was of 31.4 (IC95% 28.8 to 34.1) years old. The proportion of male and female population was of 45.8% and 54.2% respectively. Time in years since diagnosis was of 5.9 (IC95% 3 to 8.7). No differences between groups were shown.

331 doses were administered (98, 126 and 107 in the A, B and C groups respectively) causing a total of 76 (23%) adverse reactions (AR), 6 of them occurring in the placebo group. Most of the AR were local (74%).

Only 14 (4.29 %) systemic adverse reactions (SAR) were seen in 10 patients (3, 4 and 3 in groups A, B and C respectively), all in the active groups. Figure 1 represents number and severity of SARs per schedule showing a higher number in group B, and more severity in group C, while no systemic adverse reactions were observed in group A.

Conclusions

Vaccines of DPT Subcutaneous IT extract showed a high safety and tolerability profile. Very short-term treatment induced significant changes in both humoral and prick dose response. Group A showed a better profile than groups B and C.

Material and Methods

A phase I, double blind, randomized, placebo controlled study was performed at Hospital Universitario La Fe and Hospital Basurto at Valencia and Bilbao, Spain, respectively, to compare safety and tolerability of three different schedules. A total of 48 patients between 18 and 60 years with rhinoconjunctivitis ± asthma sensitized to DPT were randomized. Selection criteria were defined according to ARIA and EMA guidelines (Skin prick test to DPT ≥ 3 mm, specific IgE ≥ class 2).

Patients were randomized to group A, B or C according to the scheme. Placebo was introduced in each group. Doses administered ranged from 2 to 500 TSU.

The principal variable was the number and severity of both local and systemic adverse reactions. Secondary endpoints included Immunoglobulin determination (specific IgE, IgG and IgG₄) and dose response prick-test.

After treatment with DPT extract, allergen specific IgE and IgG₄ levels increased significantly in the active but not in the placebo group. Results for IgG₄ levels are shown in Figure 2 after 5, 7 and 3 weeks of treatment for groups A, B, and C respectively.

Skin dose response was reduced in all active groups with Group A revealing significant differences (fig. 3).

Figure 1: Systemic adverse reactions (SAR) per schedule.

Figure 2: IgG₄ levels (AU/ml) at baseline and end of treatment.

Figure 3: Prick test dose response to four concentrations of DPT extract before and after treatment.

Characterization of a hybrid recombinant hypoallergen of house dust mites

M. Santos, I. Ibarrola, M.C. Anilla, S. Brena, J. Zamarreño, A. Martínez, J.A. Asturias
R&D Department, Bial-Aristegui, Zamudio, SPAIN

Introduction

Specifically designed recombinant allergens with reduced IgE reactivity are promising candidates for a more defined, effective, and safer specific immunotherapy (SIT).

The aim of this work was to characterize a hybrid recombinant hypoallergen of the major allergens Der p 1 and Der p 2 in order to obtain a vaccine prototype for SIT against house dust mite (HDM) allergy.

Methods

- Purification of natural Der p 1 and Der p 2 was performed from DPT mites/feces extracts by ammonium sulphate precipitation and ion exchange and gel permeation chromatography.
- The QM1 construction was cloned into pET28b and expressed in *E. coli* BL21(DE3) after IPTG induction.
- The hybrid QM1 IgE binding capacity was compared with the one of its single components by Western blot, specific IgE and IgG₄ inhibition assays.
- β -hexosaminidase release was used as a marker of degradation of RBL cells (line Bx1) transfected with human Fc ϵ RI.
- Immune responses to the hybrid molecule were studied in BALB/c mice.

Results

Construction and purification of hybrid QM1

QM1 is composed of a fragment from residues 5 to 123 from Der p 2 at the N-terminus, with point mutations on Cys6 and Cys115 to Ser, and a joined fragment from Der p 1 (residues 4-222) at the C-terminus.

Physicochemical characterization

The hybrid QM1 purity was analyzed by SDS-PAGE and SEC and more than 95 % purity was obtained.

Allergenicity

Mediator release from RBL cells: The allergenic activity of QM1 was strongly lower than a mix of single components (Der p 1 and Der p 2) and Dpt extract.

SPT: 98.1% of patients were positive to Der p 1 or Der p 2, 15.1% and 81.1% patients reacted with QM1 at concentrations of 30 and 500 μ g/ml, respectively.

IgE inhibition: The binding of human IgE from the sea pool to Dpt extract was inhibited using nD12. However, QM1 showed a strongly reduced ability to inhibit IgE binding (>200-fold reduction).

Immunogenicity

Lymphoproliferation: QM1 molecule induced higher T-cell proliferation responses than those produced by a mixture of Der p 1 and Der p 2.

Mice immunization: QM1 induced in mice higher specific IgG response to Der p 2 than to Der p 1, while the mixture nD12 induced lower but similar response to all the molecules.

Blocking antibodies: Mouse IgG raised against QM1 inhibited anti-allergic patients' IgE binding to mite allergens.

Conclusion

QM1 hybrid exhibited less IgE-binding activity than the natural Der p 1 and Der p 2 but retained the immunogenicity and therefore it could be a good candidate for SIT of HDM allergy.

Optimal dose for SCIT immunotherapy with house dust mite (HDM) native allergenic extract determined by a dose - range finding trial according to EMA guidelines (EudraCT 2011-004583-30)

E Ibañez¹, V Moreno², M Alvarinho³, A Ponte⁴, B Madariaga⁴, A Martinez⁴. ¹Allergy Service, IIS Hospital Universitari La Fe, Valencia, Spain; ²Allergy Service, Hospital Blanca Paloma, Huelva, Spain; ³Allergy Service, Hospital de Manises, Valencia, Spain; ⁴R&D Department, Bial-Aristegui, Zamudio, Spain.

Background/ Objectives

Rhinoconjunctivitis is the main complaint in 55.5% of patients who attend their allergologist (1). HDM are one of the most common allergens, being DPT the most prevalent in Europe. According to Mennering et al [2], DPT sensitization is present in about 20% of patients with rhinoconjunctivitis in Spain.

Although immunotherapy has been used to treat allergic disease for more than a century, few phase I and II clinical trials have been published. A phase I clinical trial (EudraCT2009-00277-55), with DPT in depot presentation was carried out to compare the tolerance and safety of three dose escalation schemes.

Based on these results and according to the EMA guidelines, a Phase II dose-range finding clinical trial was designed wherein the efficacy of subcutaneous immunotherapy in depot presentation was compared in 5 different doses and versus placebo.

Material and Methods

A phase II, double blind, randomized, placebo controlled study was performed in 11 Spanish sites, to establish the optimal dose of SCIT in depot presentation with 5 different doses. A total of 130 patients between 18 and 60 years with rhinoconjunctivitis ± asthma sensitized to DPT were randomized.

Patients were randomized to group 1 to 6 according to scheme, being group 6 the placebo group. Doses administered ranged from 0.0025 to 0.75 skin prick test, (SPT) units.

The primary end point was the variation of the concentration of DPT extract, needed to produce a positive nasal provocation test (NPT), from baseline (V0) to final visit (V4). Secondary outcomes included changes in immunoglobulin levels (specific IgE, IgG and IgG₄), decrease in dose response prick-test and number and severity of adverse reactions.

Results

130 patients were randomly assigned to one of the group by block of 6. Thus, the number of treatments per group was balanced. Mean age of patients was of 28.9 ± 8.3 years old. The proportion of male population was of 48.8%.

Figure 1: Represents the results of the nasal provocation test. An increase in the concentration needed to induce a positive response in the NPT was observed in all groups, this difference became greater with higher doses, being group 4, the one with statistically significant differences.

Figure 2: Shows a mean increment after treatment in IgG specific values in all groups. These mean increments were statistically significant, but not in placebo group. As happened with NPT, these differences were dose dependent.

With regards to the results of the skin dose-response, the skin reactivity decreased significantly in all active groups, not in the placebo group. Refer to figure 3.

A total of 1,147 doses were administered, which produced 252, (22%) adverse reactions, most of which were local without clinical relevance.

Figure 3: Shows the results of the skin dose-response before and after treatment.

Figure 4: Represents the percentage of adverse reaction per group, including clinically relevant local reactions, those that led to a dose adjustment in the next administration.

Group 2 (0.125 SPT), presented the best safety profile showing 7 systemic adverse reactions (SARs), in 6 patients, (3 grade 1, 3 grade 2 and 1 grade 3), over the total 183 doses administered (3.8%).

Conclusions

A dose-dependence has been demonstrated with SCIT of DPT extract in depot presentation, by nasal provocation test, changes in immunoglobulin profile and cutaneous reactivity. The benefit-risk balance was more favorable in group 2, thus the concentration of 0.125 SPT was established as the optimal dose.

Bibliography

1. Mennering D, Fockens G, Koppert G, et al. Standardized allergen extracts in Spain for SIT. *Revista Española de Alergia e Inmunología Clínica y Neumología* 2008; 14: 1081-1085.
2. Mennering D, Fockens G, Koppert G, et al. Standardized allergen extracts in Spain for SIT. *Revista Española de Alergia e Inmunología Clínica y Neumología* 2008; 14: 1081-1085.

Allergovac

UN MUNDO DE POSIBILIDADES
PARA TRATAR LA ALERGIA

Allergovac Depot

INICIACIÓN



Viales
n° 1,2,3

CONTINUACIÓN



1 vial n°3 2 viales n°3

Allergovac rapid

1 vial n°2
1 vial n°3



1 vial n°2
2 viales n°3



Allergovac duplo

1 vial n°3i
+
1 vial n°3c



Allergovac Polimerizado

INICIACIÓN



Viales
n° 0,1,2,3

CONTINUACIÓN



1 vial n°3 2 viales n°3

Allergovac Polimerizado

2 viales n°3



1 vial n°3



Allergovac veneno de himenópteros



INICIACIÓN



Viales
n° 1,2,3,4

CONTINUACIÓN



1 vial n°4
+ diluyente

Viales
diluyentes

Allergovac Sublingual Plus

2 viales SP, con 8 ml
de extracto alérgico cada uno



3 viales SP, con 8 ml
de extracto alérgico cada uno



Alberto Martínez Gárate
Director Dpto. I+D
alberto.martinez@bial.com

