

Se presenta como Buena Práctica el proyecto de **“Implantación de un nuevo laboratorio de I+D para inmunoterapia de enfermedades alérgicas”**

Coste elegible del proyecto: 571.664,04 €

Porcentaje de financiación FEDER: 184.950,00 € (32,35%)

Uno de los objetivos de BIAL INDUSTRIAL FARMACÉUTICA, S.A. (en adelante Bial) es expandir su mercado de vacunas antialérgicas a nivel internacional, comenzando por los mercados europeos más atractivos; pero que al mismo tiempo van a ser más exigentes. Por tanto debe desarrollar un producto diferenciador de la competencia, incrementar su capacidad de atención al volumen de necesidades de clientes, así como la calidad de sus instalaciones. Para ello, necesita construir unas instalaciones de alta capacidad y calidad, cumpliendo los más exigentes niveles en cuestión de calidad farmacéutica.



Por ello, Bial decidió realizar una fuerte inversión con la compra de terrenos de unos 11.000 m² en el Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia, así como en la construcción de unas nuevas instalaciones que constan de dos plantas de unos 4.600 m², donde se ubican la Unidad de Producción y su Centro de I+D. Dicho proyecto de inversión denominado “Implantación de un nuevo laboratorio de I+D para inmunoterapia de enfermedades alérgicas” ha sido financiado gracias al FONDO FEDER. El proyecto engloba el diseño, construcción y puesta a punto de una nueva infraestructura necesaria, en el seno del Parque Tecnológico de Bizkaia (Zamudio), un espacio donde se agrupan a los mejores centros de investigación de Bizkaia con el fin de poner todo el potencial científico al servicio de la investigación y el desarrollo empresarial.

Dichas instalaciones se encuentran a pleno funcionamiento desde octubre de 2011, habiendo sido inauguradas oficialmente el día 29 de mayo del pasado año 2012 por parte de su Majestad Real Felipe de Borbón. Éstas han reemplazado a las antiguas instalaciones ubicadas en Bilbao, en cuya sede se encontraban las oficinas generales y un centro productivo con 3 plantas de 600 m² cada una, donde se ubicaban la Sección de Producción de Biológicos, el laboratorio de Control de Calidad, una Sección de Microbiología y los Laboratorios de I+D. No olvidar que a dichas instalaciones se suman las oficinas ubicadas en Madrid, donde se alojan en 1.000 m², la Dirección General, Marketing y la Unidad de Registros.



Fig. 1 Instalaciones de Bial.

Las modernas instalaciones tienen como fin el desarrollo y producción de los siguientes productos, bajo Las Normas de Correcta Fabricación (cGMP) correspondiendo con los requisitos de las autoridades, en particular de la FDA Americana y de la EMA Europea:

- Vacunas alergénicas en sus presentaciones subcutánea y sublingual.
- Vacunas inactivadas.
- Vacunas recombinantes.
- Productos biotecnológicos para diagnóstico *in vitro* (alérgenos purificados) y control (kits de ELISA).

Con un coste de ejecución de casi 12 millones euros y una ayuda FEDER de 184.950 euros, la actuación 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 edificados, 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.
- A continuación se indica la situación de cada departamento en las dos plantas:
- Planta baja: Planta de producción y el almacén.
 - Planta primera: Laboratorio de I+D, control de calidad y oficinas.
- La construcción de una planta sótano de 1.760 m² destinada a parking y trastero.
 - Los suministros, distribución y almacenaje de los servicios generales asociados a los edificios.

La inversión aquí expuesta surge como una necesidad para poder llevar a cabo la realización de un proyecto de investigación y desarrollo de carácter estratégico para Bial, de importante dimensión y alcance científico-tecnológico y va orientado a una investigación tecnológica de futuro y con potencial proyección internacional. Se trata de crear nuevos productos, incluso crear alguna nueva patente, contribuyendo así a la creación de empleo y a un mejor posicionamiento tecnológico del tejido productivo y a la internacionalización de la empresa.

El objetivo es cambiar las vacunas actuales basadas en extractos proteicos naturales por otras, de nueva generación, en las que se utilizan moléculas más puras, definidas y reproducibles, obtenidas biotecnológicamente, destinadas al tratamiento de una de las tres alergias más prevalentes a nivel mundial (ácaros del polvo, que afectan a un 49% de los pacientes alérgicos y a un 12% de la población en general), pues sólo en estos casos es posible efectuar las grandes inversiones necesarias para llevar al mercado estas vacunas con un mínimo de posibilidades de recuperación del esfuerzo económico. Se trata de un nuevo producto de amplio potencial en mercados nacionales e internacionales.

En contraste a los extractos alergénicos, los alérgenos recombinantes pueden ser producidos con una gran pureza con procedimientos controlados de producción que producen moléculas definidas con características moleculares, inmunológicas y biológicas conocidas. Además se pueden utilizar sistemas (*Escherichia coli* o células de insectos) con bajo coste y sin riesgo de contener materiales infecciosos. Los alérgenos recombinantes pueden ser producidos como moléculas que mimetizan exactamente las propiedades de los alérgenos naturales; como variantes modificadas con propiedades ventajosas como la reducción de la actividad alergénica o aumento de la inmunogenicidad, o como moléculas híbridas que incluyen los epítopos relevantes de fuentes alergénicas complejas.



Esta tecnología proporciona vacunas que contienen moléculas proteicas puras y definidas, altamente reproducibles 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.



Se considera una Buena Práctica porque

La actuación ha sido convenientemente difundida entre los beneficiarios, beneficiarios potenciales y el público en general

La cofinanciación FEDER de este proyecto, se ha difundido utilizando diversos canales que garantizan una alta visibilidad entre la población general, comunidad científica, industrial, ...:



▪ Publicaciones:

- “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.
- “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 (SEAC). Pamplona, 17-20 octubre 2012. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22(Suppl.1):207.
- “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.
- “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:

- “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.

- **Web:** La actividad se publicita a través de la página web de Bial: https://www.bial.com/es/j_d.2/pipeline_bial.29/pipeline.a27.html

Pipeline

Estamos volcados en el descubrimiento y desarrollo de medicamentos innovadores. En este sentido, tenemos proyectos de nuevas vacunas y fármacos en curso, concretamente en la fase I, II y III de ensayos clínicos, y esperamos poder lanzar al mercado algunos nuevos medicamentos antes de 2020.

Proyecto/Fase	Indicador	Resultado	Fase I	Fase II	Fase III	Estado	Comentarios
Ba 2.001 - As. Entormentosa	Sistema-Agustina					Activo	
Ba 2.001 - As. Entormentosa	Sistema-Panella					Activo	
Ba 2.001 - As. Entormentosa	Sistema-Romancepa					Activo	
Ba 2.001 - As. Entormentosa	Dist. Neocastilla					Activo	
Ba 5.100	Hepatitis					Activo	
Ba 9.100	Neof. Cervico					Activo	
Ba 9.100	Obesidad					Activo	
Ba 10.070	Tumor					Activo	
Ba 10	Dist. Valencia					Activo	
Ba 10	Neurología					Activo	
Ba 10.000 - Estudio de fase de pre-clinica						Activo	
Ba 10.001 - Estudio de fase						Activo	
Ba 10.000 - Estudio de fase de pre-clinica						Activo	
Ba 10 - Optimización de prueba clínica para COVID						Activo	

El proyecto de I+D de nuevas vacunas, basado en tecnología recombinante, que trata la alergia a los ácaros del polvo doméstico, tiene como plataformas las nuevas instalaciones de BIAL en el Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia, financiadas a través del proyecto denominado "instalación de un nuevo laboratorio de I+D para inmunoterapia de enfermedades alérgicas" amparado dentro de la convocatoria 1/2010 del programa "Financiación de implantación de empresas subvencionadas" de la Sociedad Estatal para la Promoción y Atracción de Inversiones Externas, S.A. (SEAE) en Spain.

- **Eventos:** Se han elaborado tres poster que han sido expuestos en los Congresos Nacionales e Internacionales de Alergia.

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

Investigadores: M.D. Gimeno E.J., Antón J., Jauriqui E., B. Gombao P., Madariaga B., Ponte A., Landeta A., Asturias J.A. and Martínez A.; Allergy Service, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain; Allergy Service, Hospital de Basurto, Bilbao, Spain, and R&D Department, Bial-Aristegui, Bilbao, 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 disease but there are only a few published studies covering phase I clinical trials.

According to European Medicines Agency (EMA) guideline (CPMP/IMP/2005/2006) an early phase I study was performed with different doses of subcutaneous immunotherapy against DPT to check tolerability to provide preliminary data on safety and tolerability.

Material and Methods

A phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled trial was performed at Hospital Universitario La Fe and Hospital Basurto in Valencia and Bilbao, Spain, respectively. Patients were aged 18 and 60 years with rhinoconjunctivitis. A total of 60 patients (30 from each site) were randomized to Group A (active) and Group B (placebo) according to EMA guidelines. (skin prick test to DPT > 3 mm, specific IgE > class 2).

Patients were randomized according to the B-C ratio in relation to active treatment was > 100-fold in each group. Total administered dose ranged from 2 to 500 ISU.

The principal variable was the number and severity of both local and systemic adverse reactions. Secondary endpoints included immunologic determination (Specific IgE, IgG and total and free IgG) and clinical efficacy.

After treatment with DPT vaccine, patients in Group A showed increased specific IgE and IgG levels in the active group. No patients in the placebo group showed an increase in specific IgE and IgG levels in Figure 1 and 2. A total number of treatment for groups A, B, and C respectively.

Day 1 dose response was reduced in all active groups with Group A revealing significant differences (Fig. 3).

Results

A total of 48 patients were randomized, 16 (1/3 active, a placebo) patients per group of treatment were enrolled. Mean age of male and female population was of 45.5/46 and 34.2/36 respectively. Time to onset until symptoms was of 2.9 (SD:0.7) to 9/2. No differences between groups were shown.

133 doses were administered (68, 126 and 107 in the A, B and C groups respectively) causing a total of 76 (27%) adverse reactions (AR), 4 of them occurring in the placebo group. Most of the AR were local (74%).

Only 14 (4.2%) systemic reactions (SAR) were seen in 10 patients (2, 4, 4 and 3 in groups A, B and C respectively). All in the active groups. Figure 1 represents number and severity of SARs per patient.

During the study, higher number of group B, was noted mainly in group C, when compared with 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.

Characterization of a hybrid recombinant hypoallergen

House Dust Mite Allergy
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/faeces extracts by ammonium sulfate precipitation and ion exchange and gel permeation chromatography.
- The QM1 construction was cloned into pET26b 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 IgE-inhibition assays.
- β -hexosaminidase release was used as a marker of degranulation of RBL cells (line 2H3) transfected with human Fc ϵ 1.
- 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 Cys81 and Cys119 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: 98.14% of patients were positive to Der p 1 or Der p 2, 15.14% and 81.1% patients reacted with QM1 at concentrations of 50 and 500 μ g/ml, respectively.

IgE: QM1 IgE binding capacity was slightly lower than that of hD1D2 and notably lower than that of the whole extract.

IgE inhibition: The binding of human IgE from the sera pool to Dpt extract was inhibited using hD1D2. However, QM1 showed a strongly reduced ability to inhibit IgE binding (>2000-fold reduction).

SIT results with DPT extract, Der p 1 and Der p 2 (50 and 100 μ g/ml), and QM1 (50 and 500 μ g/ml): All patients were given an intradermal wheal surface area.

Blocking antibodies: Mouse IgG raised against QM1 inhibited mite-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 its 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 Ibañez, V Moreno, M Alvarillo, A Pontor, B Madariaga, A Martínez, *Allergy Service, IIS Hospital Universitari La Fe, Valencia, Spain; *Allergy Service, Hospital Blanca Paloma, Huelva, Spain; †Allergy Service, Hospital de Manises, Valencia, Spain; *R&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 Henning 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 (EudraCT 2009-016277-15), 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 to assess 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 120 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 0.0625 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

120 patients were randomly assigned to one of the groups by block of 6. Thus, the number of treatments per group was balanced. Mean age of patients was of 28.9 \pm 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 5, 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 NPE, 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**.

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 (SAR), in 6 patients, 13 grade 1, 2 grade 2 and 1 grade 3), over the total 183 doses administered.

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.

Las condiciones y apoyos quedan recogidos en una placa a la entrada de las nuevas instalaciones, donde se indica que está enmarcada la cofinanciación FEDER. Por su parte, aquellos equipos científico-técnicos que han sido financiados gracias a la ayuda Fondo Tecnológico, disponen de una pegatina donde se indica la cofinanciación FEDER.



Fig. 8. Equipo ultrafiltración tangencial Cogent M-1.

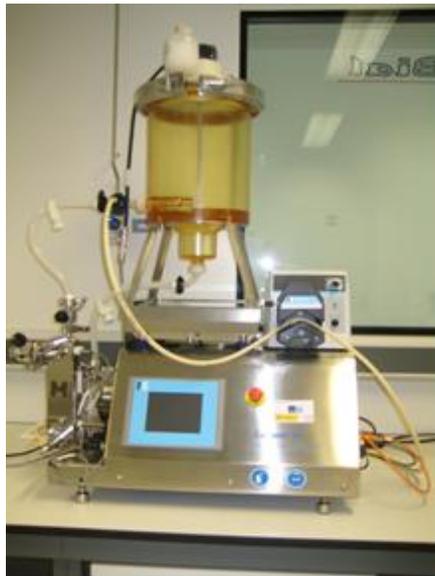
La actuación incorpora elementos innovadores

Como incorporación de elementos innovadores, podemos señalar, que la nueva planta sita en el Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia (Zamudio) - Edificio 401, se ha diseñado para desarrollar, y producir productos bajo Las Normas de Correcta Fabricación (cGMP) correspondiendo con los requisitos de las autoridades, en particular de la FDA Americana y de la EMA Europea.

El proyecto "Implantación de un nuevo laboratorio de I+D para inmunoterapia de enfermedades alérgicas" que ha desarrollado Bial ha implicado también la realización de un proyecto de investigación industrial de carácter estratégico para la comunidad farmacéutica, como se ha descrito anteriormente. Por ello y debido a que Bial es una empresa dedicada a la I+D, cabe mencionar también, los elementos innovadores del nuevo producto (vacuna) desarrollado gracias al presente proyecto.

La nueva vacuna se ha formulado de tal forma que contiene moléculas definidas en la base de unidades de masa, no contiene componentes irrelevantes o indeseados y es hecha a la medida del perfil de sensibilización del paciente y su sensibilidad. Esto significa que se pretende cambiar las vacunas actuales basadas en extractos proteicos naturales por otras, basadas exclusivamente en aquellas proteínas que producen la enfermedad de la alergia a los ácaros del polvo doméstico.

Esta nueva tecnología proporciona una novedosa vacuna que contiene moléculas proteicas puras y definidas, altamente reproducibles 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.



Equipo ultrafiltración tangencial Cogent M-1.

En definitiva, las innovaciones que aportan las vacunas basadas en extractos recombinantes frente al estado actual de la técnica (extractos alérgicos tradicionales) es que son más eficaces, más seguras, más específicas, más reproducibles y más inmunológicas, ya que:

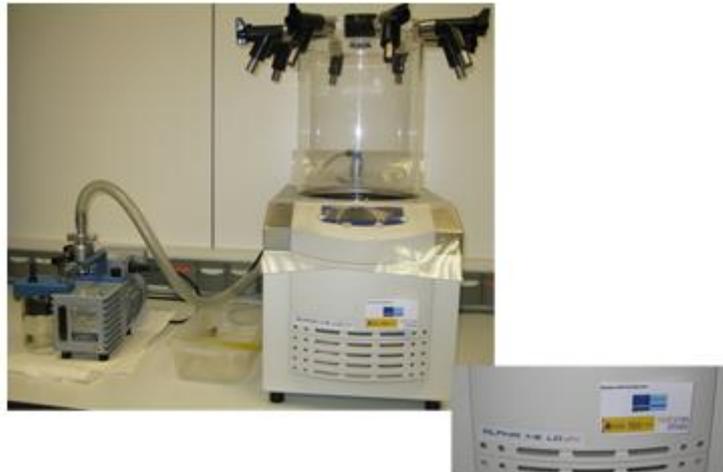
- Son moléculas con características fisicoquímicas y propiedades inmunológicas bien definidas que pueden modificarse para mejorar la eficacia.
- Su composición puede controlarse y ajustarse a los estándares de calidad internacionales.
- Son útiles para el diseño de vacunas adecuadas al perfil de sensibilización de cada paciente.
- Permiten la comparación entre diferentes fabricantes ya que se pueden obtener con características consistentes, de alta pureza y reproducibles.
- Permite la monitorización y la investigación de sus mecanismos de acción.



Fig. 9. Diferenciación del proceso.

Hay que destacar que actualmente no existe en el mercado ninguna vacuna para el tratamiento

de la alergia basada en extractos recombinantes y que sólo dos empresas, tienen vacunas de este tipo en desarrollo clínico. Por consiguiente, el resultado de nuestro proyecto resultará innovador en su aplicación al estado del arte actual en inmunoterapia de enfermedades alérgicas, permitiéndonos destacar entre las compañías internacionales que operan en este nicho del mercado farmacéutico.



Los resultados obtenidos se adaptan a los objetivos establecidos

La realización del ambicioso proyecto de investigación, conllevaba la necesidad de un nuevo laboratorio de I+D que cumpliera con unos estándares de calidad adecuados a los más altos niveles de exigencia en la industria farmacéutica a nivel internacional.



Centrífuga Heraus Multifuge X3 con rotores y accesorios

Como resultado de dicha gran inversión cofinanciada con FONDOS FEDER, la empresa dispone a día de hoy, de una planta integral en la que se llevan a cabo la fabricación de sus productos, el control de calidad, el envasado y empaquetado, lo cual redundará en la calidad, la trazabilidad y el control del proceso. Ello revierte en un aumento de la cuota de mercado, iniciando su expansión en nuevos países gracias a la nueva gama de productos. Ello ha repercutido dentro de la compañía con un aumento de la plantilla, así como en su formación específica.



Localización de las nuevas instalaciones de Bial en el Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia (Zamudio).

Por ello, se solicitó en su momento la ayuda del Fondo Tecnológico para la sustitución de las antiguas instalaciones (ubicadas en el centro de Bilbao) por otras con mucha mayor capacidad productiva y necesarias para la buena ejecución del proyecto de I+D cuya finalidad era la obtención de nuevas vacunas más eficaces basadas en alérgenos recombinantes.

Por tanto, esta actuación contribuye claramente a los objetivos que ICEX/INVEST IN SPAIN tiene asignados como Organismo Intermedio dentro del Programa Operativo de I+D+i por y para el beneficio de las empresas, incentivando y/o consolidando la atracción de proyectos y actividades de I+D+i de empresas de Capital extranjero en territorio nacional.

Indicar que gracias a la inversión se ha conseguido:

- Incrementar la eficiencia y la sostenibilidad de los procesos de producción, buscando conseguir una imagen más sostenible y eco-eficientes.
- Potenciación del Laboratorio de Biología Molecular y Celular, que permita desarrollar experimentación mediante cultivos celulares in vitro y realizar técnicas avanzadas de tecnología de ADN recombinante.
- Implantar estrategias de producción tecnológicamente avanzadas, que permitan ser más flexibles y capaces de actuar en consonancia con un mercado cada vez más cambiante y dinámico.
- Facilitar la apertura de nuevos mercados: Alemania, Francia, Polonia, Austria, Suiza, Hungría, etc.
- Mantenerse en la vanguardia tecnológica.
- Creación de empleo y velar por el mantenimiento del personal cualificado.

Contribución a la resolución de un problema o debilidad regional

Considerando los ácaros del polvo doméstico en España y Europa, que afectan a un 49% de los pacientes alérgicos y a un 12% de la población en general, el presente proyecto de I+D se centra en este tipo de alergia. Este alto porcentaje es debido a varios factores. La introducción en los últimos 50 años de cambios en la forma de construcción de las casas y en los hábitos de limpieza ha potenciado la proliferación de los ácaros del polvo doméstico: la utilización de moquetas, la introducción del uso de aspiradores (los ácaros son aerosolizados cuando se pasa

la aspiradora), la calefacción central, los sistemas centralizados de ventilación y humidificación para ahorrar energía, el mayor tiempo de permanencia dentro de las casas, entre otros.

En España las especies más prevalentes son los *Dermatophagoides pteronyssinus*, con una máxima infestación en el litoral de Galicia, la franja cantábrica, la costa mediterránea, Andalucía, las islas Baleares y las Canarias.



Equipo cromatografía Akta Purifier

En este sentido y atendiendo hacia las tendencias tecnológicas actuales, éstas apuntan en la dirección del uso de la tecnología recombinante. Durante los últimos 10 años, los médicos han visto cómo se ha utilizado la tecnología recombinante en el desarrollo y aprobación de una generación de vacunas verdaderamente nuevas, que han traído una seguridad y eficacia sin precedentes al ejercicio de la clínica.

Los alérgenos recombinantes constituyen compuestos puros, bien definidos y altamente reproducibles, que paliarán algunos de los inconvenientes de los extractos alérgicos convencionales, tales como la variabilidad estacional, geográfica, la falta de reproducibilidad en los procesos de almacenamiento, extracción y en definitiva todas las variables difíciles de controlar e inherentes a un producto biológico que no es un fármaco tradicional compuesto de una o varias moléculas pequeñas, sintéticas o naturales.

En definitiva, lo que la tecnología recombinante pone sobre la mesa, que las vacunas convencionales no hacen, se puede describir como una respuesta inmune dirigida, eficaz y con una seguridad sin precedentes, que evita la necesidad de inyectar al paciente organismos completos, muertos o modificados.

En este sentido y gracias al proyecto, Bial contará con una tecnología propia que mejorará la competitividad del Área de Alergia, tanto a nivel nacional como internacional, lo que redundará en el incremento de contratación y subsiguiente beneficio económico, amén del prestigio tecnológico que conferirá dicha tecnología y mejoras de productos.

Todo ello redundará en una mejora de la salud de la población española a la vez que convertirá a España en el país de referencia en el campo de la inmunoterapia para enfermedades alérgicas, pudiendo ampliar a futuro la aplicación de esta tecnología a otro tipo de enfermedades.

A través de estudios farmacoeconómicos se ha demostrado que la utilización de la inmunoterapia para el tratamiento de alergias supone también un ahorro económico para el paciente y para el Sistema Nacional de Salud, en contra de los fármacos que tratan exclusivamente los síntomas pero no la causa inmunológica de la enfermedad, ya que deben consumirse durante toda la vida.

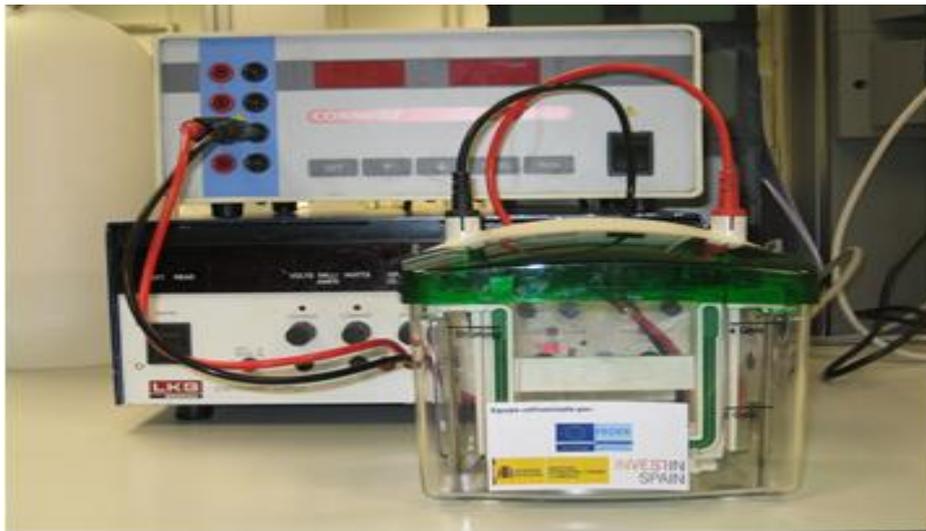
No olvidar que actualmente no existe en el mercado ninguna vacuna para el tratamiento de la alergia que utilice alérgenos recombinantes.

En este sentido, cabe mencionar que la ejecución de dicho proyecto no hubiera sido posible sin la ayuda que se nos ha concedido, dado que para llegar a dichos objetivos era necesaria la realización de una gran inversión tanto en equipos punteros como en las inversiones de las nuevas instalaciones donde existe un espacio diferenciado para la obtención de alérgenos recombinantes.

Alto grado de cobertura sobre la población a la que va dirigido

La difusión del proyecto “Implantación de un nuevo laboratorio de I+D para inmunoterapia de enfermedades alérgicas”, con la cobertura del apoyo de los FONDOS FEDER, facilita la generación de nuevos productos que originan mayor confianza y un uso más extendido gracias a la mayor calidad de las nuevas vacunas, debido al avance de la tecnología recombinante involucrada.

Los resultados obtenidos implican a la introducción en el país de una nueva tecnología de producción y evaluación de una clase completa de productos biofarmacéuticos: las vacunas alérgicas.



Equipo de electroforesis vertical mini Protean Tetra Cell 4 Gelsystem

La metodología del desarrollo integral de estas vacunas terapéuticas es útil para el desarrollo perspectivo de otros productos alérgicos, y sienta las bases para la investigación en el país de nuevas vacunas basadas en alérgenos recombinantes. La disponibilidad de vacunas o extractos alérgicos estandarizados, además de su evidente impacto social potencial, provee también herramientas muy útiles para el desarrollo de la investigación clínica alergológica, posibilitando ya la publicación de trabajos en revistas médicas de prestigio y un mayor nivel científico en la formación de los profesionales en este campo de actuación.

Adicionalmente esta tecnología puede ser extrapolada a otras vacunas o productos biológicos para el tratamientos de otras enfermedades con las que la empresa tiene ya algún tipo de experiencia (enfermedades infecciosas recidivantes mediadas por factores de adhesión) por lo que los beneficios de la actuación inciden directamente en la calidad de vida del 100% de la población.

Al final la población será la beneficiada, pero no el única, puesto que el Sistema Nacional de Salud también agradecerá el efecto de primar un tratamiento con vacunas de 3 a 5 años en lugar

de un tratamiento crónico con antihistamínicos, corticoides, etc. Aunque aún no hay buenos estudios de farmacoeconomía es obvio que con las vacunas de alergia se va a reducir a largo plazo el coste de tratar la rinitis y el asma, enfermedades alérgicas más representativas

En los Congresos donde se han expuesto el resultado del proyecto a través de posters y comunicaciones, el número de visitantes ascendió a 7.000 personas en el Congreso Europeo y a 1.000 personas en el Congreso Nacional, lo que pone de manifiesto la importancia de la misma cara a la difusión de la Financiación de los Fondos FEDER.

Criterios horizontales de igualdad de oportunidades y medioambientales

Es preciso de destacar que los trabajadores de Bial se rigen por un código de conducta:

Por un lado, un principio de Igualdad de Oportunidades. La dirección de Bial colabora estrechamente para llevar a cabo políticas y medidas que integren la igualdad de oportunidades entre hombres y mujeres en todos los ámbitos de la organización. Además, defiende que ninguna persona empleada sea discriminada por raza, discapacidad, religión, edad, nacionalidad, ideología o aspecto.



Por otro lado, un compromiso con el medio ambiente. El trabajador ha de comprometerse activa y responsablemente en la conservación del medio ambiente, para lo cual cumplirá las exigencias legales, se comprometerá con los programas medioambientales puestos en marcha en Bial y actuará con la máxima diligencia en la subsanación de cualquier error que dañe el medio ambiente.

Sinergias con otras políticas o instrumentos de intervención pública

Las enfermedades alérgicas constituyen una de las epidemias no infecciosas del siglo XXI, que van aumentando cada año y son consideradas como una enfermedad crónica que puede empeorar y derivar en asma alérgica si no se la trata adecuadamente.

El Sistema Sanitario Vasco por medio del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco, también dirige sus políticas a paliar los efectos de las enfermedades crónicas. Un ejemplo es la Estrategia de Crónicos de Euskadi que aúna y coordina el esfuerzo estratégico del

Gobierno Vasco, con el fin de impulsar las medidas necesarias en el ámbito de las personas y familias afectadas por enfermedades crónicas.



Para desarrollar la mencionada estrategia se han definido y puesto en marcha 14 intervenciones o proyectos que de manera conjunta puedan suponer un avance significativo en el abordaje proactivo de atención al paciente crónico.

Para la adecuada coordinación de dichos proyectos se ha creado la Oficina para la Estrategia de la Cronicidad que tiene como misión facilitar y dinamizar la estrategia de crónicos del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco llevando a cabo una labor de integración entre los proyectos que conforman la citada estrategia y las diferentes Organizaciones Sanitarias. Se pretende aportar e impulsar una visión de conjunto de la misma.

Todo ello bajo los principios de universalidad, equidad, solidaridad y accesibilidad, que son compartidos tanto por el Sistema Sanitario Público como por el Sistema Sanitario Vasco.