

# Programa BIFAP su utilización con fines reguladores y participación en proyectos de investigación internacionales

Consuelo Huerta Álvarez

*Responsable Unidad de Investigación  
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia  
AEMPS*

# contenidos

- Integración de BIFAP dentro del marco de la FV
- Apoyo e información a las decisiones reguladoras
- ¿Por qué participar en proyectos internacionales?
- ¿Qué hemos aprendido?

## La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios tiene, entre otros cometidos, ...

- Velar por que los medicamentos cumplan con los estándares de calidad y la relación entre los beneficios y riesgos sea favorable cuando se autorizan
- Tras la autorización del medicamento, *identificar, cuantificar y evaluar los nuevos riesgos*, su impacto en la relación beneficio-riesgo: **farmacovigilancia**

**IDENTIFICAR RIESGOS**

*Comunicar sospechas de reacciones adversas (DETECCIÓN DE SEÑALES)*

**CARACTERIZAR Y CUANTIFICAR RIESGOS**

*Estudios de utilización de medicamentos, estudios epidemiológicos*

**EVALUAR RIESGOS**

*Interpretar datos disponibles en el contexto de sus beneficios (Evaluación del beneficio/riesgo)*

**TOMAR DECISIONES**

*Acciones reguladoras (Consultas a expertos/comités) para minimizar los riesgos*

**COMUNICAR**

*Informar e implicar a profesionales y pacientes*

**¿han sido eficaces las medidas de minimización de riesgos?**

# ***¿Cómo podemos aumentar el rigor en la toma de decisiones sobre medicamentos motivadas por problemas de seguridad?***

Disponiendo de fuentes de información que permitan caracterizar y cuantificar riesgos e identificar factores que modifican dichos riesgos



**Creación de BIFAP**

# BIFAP

(**B**ase de datos para **I**nvestigación **F**armacoepidemiológica en **A**tención **P**rimaria)

- BIFAP

- informatizada de base poblacional,
- financiada y gestionada por la AEMPS
- información registrada en la práctica clínica habitual aportada por médicos de atención primaria del Sistema Nacional de Salud.

- Objetivo

- realizar estudios farmacoepidemiológicos, especialmente los relacionados con sus patrones de uso y con la seguridad de medicamentos (farmacovigilancia).

# Colaboradores del Programa BIFAP

## CCAA

- Aragón
- Canarias (convenio en trámite)
- Cantabria
- Comunidad Foral de Navarra\*
- Comunidad de Madrid
- Castilla y León\*
- La Rioja (convenio en trámite)
- Principado de Asturias (convenio en trámite)
- Región de Murcia

\* Se recibe información de toda la población

# Colaboradores del Programa BIFAP

## Comité Asesor

Integrado por AEMPS y CCAA participantes

- Creado en 2013
- Funciones consultivas y velar por la consolidación de BIFAP y por su desarrollo dentro de lo establecido en los convenios de colaboración con las CCAA participantes
- Reuniones periódicas (1-2 anuales)
- Espacio virtual de trabajo (eRoom)



# Colaboradores del Programa BIFAP

- Médicos colaboradores
  - Atención Primaria (incluyendo pediatras)
- Sociedades científicas



IDENTIFICAR RIESGOS

*Comunicar sospechas de reacciones adversas (DETECCIÓN DE SEÑALES)*

CARACTERIZAR Y CUANTIFICAR RIESGOS

*Estudios de utilización de medicamentos, estudios epidemiológicos*

EVALUAR RIESGOS

*Interpretar datos disponibles en el contexto de sus beneficios (Evaluación del beneficio/riesgo)*

TOMAR DECISIONES

*Acciones reguladoras (Consultas a expertos/comités) para minimizar los riesgos*

COMUNICAR

*Informar e implicar a profesionales y pacientes*

**¿han sido eficaces las medidas de minimización de riesgos?**

# Soporte en la toma de decisiones reguladoras

## *1. Conocimiento sobre el uso de los medicamentos*

- Aspectos cuantitativos
- Aspectos cualitativos (poblaciones tratadas, dosis, diagnósticos asociados a la prescripción...)

## *2. Conocimiento sobre los riesgos de los medicamentos*

- Cuantificación del riesgo (estudios observacionales analíticos)
- Factores que inciden en los mismos (co-morbididades, tratamientos concomitantes, subpoblaciones...)

## *3. Conocimiento sobre el impacto de las medidas encaminadas a minimizar los riesgos*

# Soporte en la toma de decisiones reguladoras



## *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* **AEMPS**

### **RIESGO CARDIOVASCULAR DE DOSIS ALTAS DE**

Respecto al uso actual en España de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno, los datos de prescripción disponibles en la [base de datos BIFAP](#), indican que menos del 2% de los pacientes a los que se prescribe ibuprofeno reciben dosis de 2.400 mg/día mientras que para dexibuprofeno, que se utiliza mucho menos que ibuprofeno, la proporción de pacientes a los que se prescribe una dosis alta (1.200 mg/día) es mayor.

---

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD.  
Referencia: MUH (FV), 4/2015

# Soporte en la toma de decisiones reguladoras

## 1. Conocimiento sobre el uso de los medicamentos

### Codeína y reacciones adversas en pediatría



### ***Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS***

En cuanto al uso de codeína en población pediátrica en España, la información procedente de la Base de datos de Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) de la AEMPS indica que el uso de codeína en niños de entre 2 y 11 años es mayoritariamente como antitusígeno siendo prácticamente inexistente en menores de 2 años.

Fecha de publicación: 13 de marzo de 2015

# Soporte en la toma de decisiones reguladoras

## 2. Conocimiento sobre los riesgos de los medicamentos

Dosis altas de acetato de ciproterona y meningioma

Variable	Categories	Cases	Person-years	Rate ratio (95% CI)	P value
CPA use	Non-users	452	6 807 220	1	
	Low dose	0	67 272	*	*
	High dose	4	6 663	11.4 (4.3, 30.8)	<0.0001

*Gil M, Oliva B, Timoner J, Maciá MA, Bryant V, de Abajo FJ. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study.. Br J Clin Pharmacol. 2011;72:965-8*

# Soporte en la toma de decisiones reguladoras

## 2. Conocimientos sobre los riesgos de los medicamentos

### Aceclofenaco y riesgo CV

Table 2. Risk of nonfatal AMI with the current single use of individual tNSAIDs as compared with non-use

NSAID	Cases (%) <i>N</i> = 3833	Controls (%) <i>N</i> = 20 000	Non-adjusted* OR (95% CI)	Adjusted† OR (95%CI)
Aceclofenac	54 (1.41)	201 (1.00)	1.50 (1.11–2.04)	1.59 (1.15–2.19)

Only tNSAIDs with  $\geq 5$  exposed cases are shown.

\*Model only adjusted for the matching variables (sex, age and calendar year).

†Full adjusted model (Table 1).

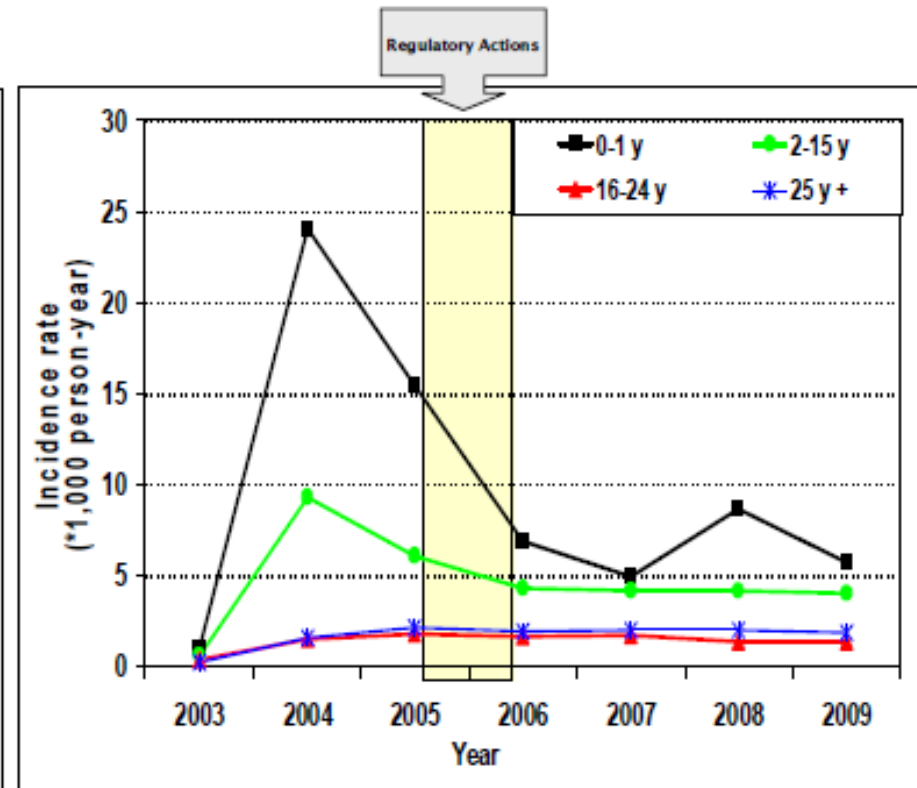
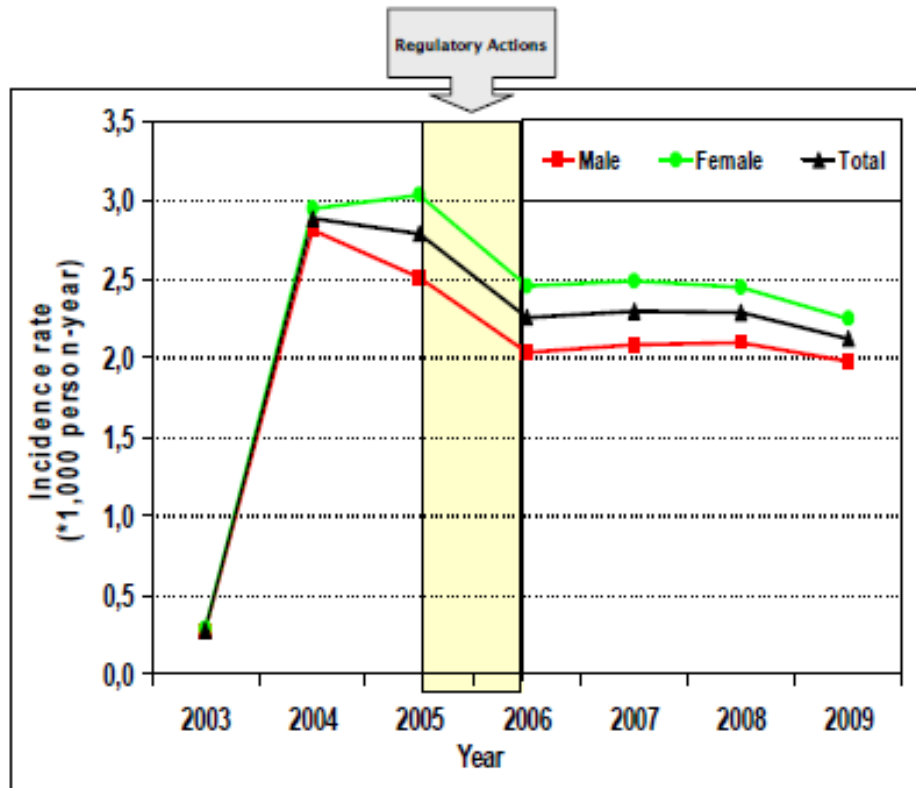
de Abajo FJ, Gil MJ, García Poza P, Bryant V, Oliva B, Timoner J, García-Rodríguez LA. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23(11):1128-38

# Soporte en la toma de decisiones regulatoras

## 3. Conocimiento sobre el impacto de las medidas

Inhibidores de calcineurina tópica

Figures 1-3: Temporal trends in the annual rate of new users of TCI by: sex (left figure); age (middle figure)





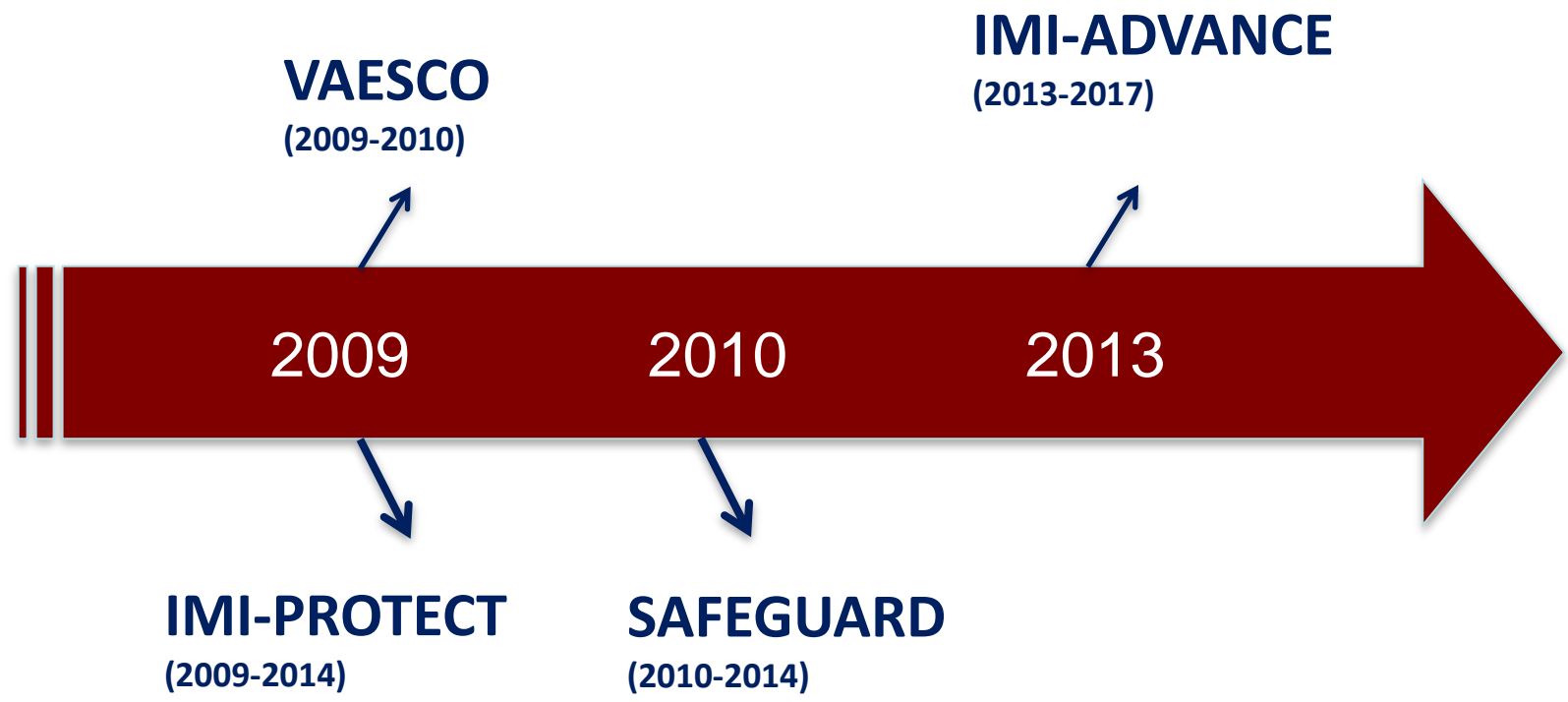
# contenidos

- Integración de BIFAP dentro del marco de la FV
- Apoyo e información a las decisiones reguladoras
- ¿Por qué participar en proyectos internacionales?
- ¿Qué hemos aprendido?

# ¿Por qué participar en proyectos internacionales?

- Relacionados con la actividad reguladora
- Revisar/crear estándares metodológicos
  
- BIFAP en el contexto de otras bases de datos
- Utilizar el trabajo hecho para el futuro (redes, grupos de trabajo)

.....





### WE ARE A EUROPEAN RESEARCH NETWORK

- We work together for the highest quality of vaccine safety data
- We establish a shared vaccine safety research infrastructure
- We conduct collaborative vaccine safety studies
- We communicate timely and accurate findings

### MISSION STATEMENT

High quality vaccine safety information in Europe  
by standardizing methodologies, facilitating data comparability

- PROJECT NEWS
- SEE RESULTS
- BECOME PARTNER





- CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS
- Farmacovigilancia**
- Productos sanitarios, cosméticos, higiene y biocidas
- Plantas medicinales
- Farmacopea y Formulación Magistral
- Registro de medicamentos
- Uso responsable de antibióticos
- Guía de Prescripción Terapéutica
- Observatorio del Uso de Medicamentos
- Medicamentos no sustituibles
- Acceso medicamentos situaciones especiales



## Plan de farmacovigilancia de las vacunas pandémicas

Puede consultar esta información en formato PDF

**PLAN DE FARMACOVIGILANCIA DE LAS VACUNAS PANDÉMICAS**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Fecha: 14 de octubre de 2009 (versión 3.2)

### 1. Introducción

En el presente documento se resumen las actividades de farmacovigilancia que se ha acordado llevar a cabo en España, a través de sus instituciones públicas y coordinadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), como contribución al esfuerzo colectivo de identificar y evaluar lo más precozmente posible los riesgos asociados a las vacunas pandémicas frente al virus de la gripe A/H1N1, que se produzcan en la fase posautorización. También se incluyen algunas iniciativas que están en fase de estudio, según se indica.

Así, éste Plan se complementa con los planes de gestión de riesgos que los titulares de la autorización de comercialización se han comprometido a llevar a cabo siguiendo las Recomendaciones del CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA) (CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine (EMEA/359381/2009) *Supersedes EMEA/32706/2007*).

En el Plan de Farmacovigilancia de las Vacunas pandémicas se han acordado las siguientes iniciativas:

1. Plan para la notificación, manejo y análisis de las sospechas de reacciones adversas comunicadas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H).
2. Plan para la notificación específica de sospechas de reacciones adversas graves y médicamente relevantes dentro de los ensayos clínicos en población infantil realizados en España.
3. Registro de Síndrome de Guillain-Barré en adultos, a través de la red de neurólogos coordinada por el Instituto de Salud "Carlos III" (ISCIII).
4. Colaboración con el Consorcio Europeo VAESCO para hacer estimaciones de incidencias basales de acontecimientos de especial interés (AEI), que se realizarán por la AEMPS utilizando la base de datos BIFAP.

#### 1. Plan para la notificación, manejo y análisis de las sospechas de reacciones adversas comunicadas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H)

Este plan es esencialmente similar al que se aplica para los antivirales y que fue adoptado por el SEFV-H y el Subcomité de Vacunas y Antivirales. Su objetivo es establecer los procedimientos que permitan mejorar la fluidez de la información sobre sospechas de reacciones adversas detectadas por los profesionales sanitarios, en particular de aquellas que se consideran de especial interés. Así mismo, se establecerán los mecanismos para analizar la información y ponerla a disposición de las autoridades sanitarias (**Anexo 1**).





## NIH Public Access

### Author Manuscript

*Lancet*. Author manuscript; available in PMC 2010 December 19.

Published in final edited form as:

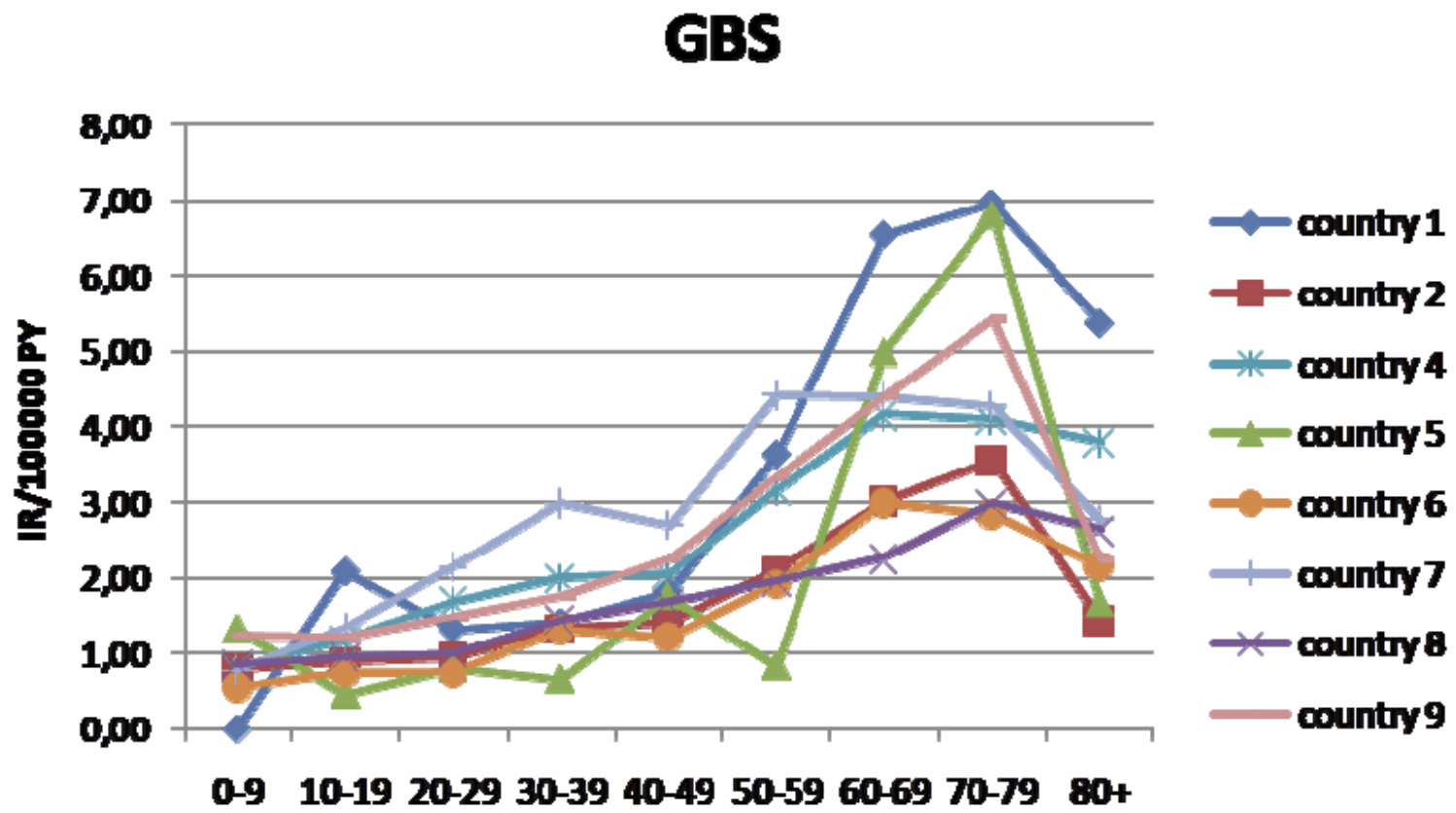
*Lancet*. 2009 December 19; 374(9707): 2115–2122. doi:10.1016/S0140-6736(09)61877-8.

## Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines

**Steven Black, Juhani Eskola, Claire-Anne Siegrist, Neal Halsey, Noni MacDonald, Barbara Law, Elizabeth Miller, Nick Andrews, Julia Stowe, Daniel Salmon, Kirsten Vannice, Hector S Izurieta, Aysha Akhtar, Mike Gold, Gabriel Oselka, Patrick Zuber, Dina Pfeifer, and Claudia Vellozzi**

Center for Global Health and Division of Infectious Diseases, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, OH, USA (Prof S Black MD); National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland (Prof J Eskola MD); Center for Vaccinology and Neonatal Immunology, Department of Pediatrics, University of Geneva, Geneva, Switzerland (Prof C-A Siegrist MD); Institute for Vaccine Safety, Department of International Health, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA (Prof N Halsey MD); Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada (Prof N MacDonald MD); Vaccine Safety Section, Centre for Immunisation and Respiratory Infectious Diseases, Public Health Agency of

# VAESCO -Background rates of Guillain-Barre Syndrome





Predicted numbers of coincident, temporally associated events after a single dose of a hypothetical vaccine, based upon background incidence rates

	Number of coincident events since a vaccine dose			Baseline rate used for estimate
	Within 1 day	Within 7 days	Within 6 weeks	
Guillain-Barré syndrome (per 10 million vaccinated people)	0.51	3.58	21.50	1.87 per 100 000 person-years (all ages; UK Health Protection Agency data)
Optic neuritis (per 10 million female vaccinees)	2.05	1440	86.30	7.5 per 100 000 person-years in US females (table 2) <sup>16</sup>
Spontaneous abortions (per 1 million vaccinated pregnant women)	397	2780	16 684	Based on data from the UK (12% of pregnancies) <sup>34</sup>
Sudden death within 1 h of onset of any symptoms (per 10 million vaccinated people)	0.14	0.98	575	Based upon UK background rate of 0.5 per 100 000 person-years (table 2) <sup>28</sup>





- PROJECT
- About PROTECT
- Objectives
- Governance structure
- Partners
- Work programme
- News
- Results
- General Presentations
- eRoom - partners only
- Links
- General Links
- Collaborations
- Training Opportunities
- Pregnancy Study
- Adverse Drug Reactions Database **NEW**
- Drug Consumption Databases in Europe **NEW**
- PROTECT Benefit-Risk Website **NEW**

## Welcome to the PROTECT website!

The Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium is a collaborative European project that comprises a programme to address limitations of current methods in the field of pharmacoepidemiology and pharmacovigilance. The European Medicines Agency (EMA) is the coordinator of PROTECT and GSK is the deputy co-ordinator of PROTECT. They manage a multi-national consortium of 34 partners including academics, regulators, SMEs and EFPIA companies.

### Latest News

- December 2014** **Adverse Drug Reactions Reference Dataset**  
The ADRs Reference Dataset used by Work Package 3 (WG1 and WG6) is now available in our "Results" section at the specific [link](#) to Methods for Signal Detection Reports and Databases.
- November 2014** **PROTECT Symposium**  
Visit our [news section](#) to know more about the Final Symposium that the European Medicines Agency is organising as a closure event of the PROTECT Project.
- September 2014** **PROTECT ADR Database**  
A new version of the Adverse Drug Reaction database is now available on the PROTECT website and can be downloaded [here](#).
- July 2014** **PROTECT at ICPE 2014 - updates**  
PROTECT will present 13 posters, 8 oral presentations and 2 Symposiums at the 30th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management -ICPE, which will be held in Taipei (Taiwan, 24<sup>th</sup> - 27<sup>th</sup> October 2014). You can find the complete list of the topics, authors and involved work programmes [here](#).

# PROTECT

Two studies on the use of statins and the risk of fracture done in GPRD around the same period by two different groups.



	Meier et al., 2000		Van Staa et al., 2011	
<b>Statins only</b>	Current use	0.55 (0.44-0.69)	Current use	1.01 (0.88-1.16)
	N prescriptions		Time since use	
	• 1-4	0.51 (0.33-0.81)	• 0-3 months	0.71 (0.50-1.01)
	• 5-19	0.62 (0.45-0.85)	• 3-6 months	1.31 (0.87-1.95)
	• 20	0.52 (0.36-0.76)	• 6-12 months	1.14 (0.82-1.58)
			• > 12 months	1.17 (0.99-1.40)
	Recent use	0.67 (0.50-0.92)		
	Past use	0.87 (0.65-1.18)	Past use	1.01 (0.78-1.32)
<b>Statins (current) and type of fractures</b>	Femur	0.12 (0.04-0.41)	Hip	0.59 (0.31-1.13)
	Hand, wrist or arm	0.71 (0.52-0.96)	Radius/ulna	1.01 (0.80-1.27)
	Vertebral	0.14 (0.02-0.88)	Vertebral	1.15 (0.62-2.14)
	Other	0.43 (0.23-0.80)		

## 5 PARES FÁRMACO-EFECTO ADVERSO:

- BENZODIAZEPINAS Y FRACTURA DE CADERA/FÉMUR
- ANTIDEPRESIVOS Y FRACTURA DE CADERA/FEMUR
- ANTIBIOTICOS Y FALLO HEPÁTICO
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO&CÁNCER
- ANTIEPILEPTICOS Y SUICIDIO
- BETA2 AGONISTAS E INFARTO

## 5 BASES DE DATOS:

- BIFAP
- CPRD
- THIN
- MONDRIAAN (NCPD AND AHC)



Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium

¶

¶

¶

¶

WP2-Framework-for-pharmacoepidemiological-studies¶

WG1-Databases¶

Study-Protocol¶

Use-of-benzodiazepines-and-risk-of-hip/femur-fracture¶

A-methodological-comparison-across-data-sources-and-epidemiological-design¶

¶

¶

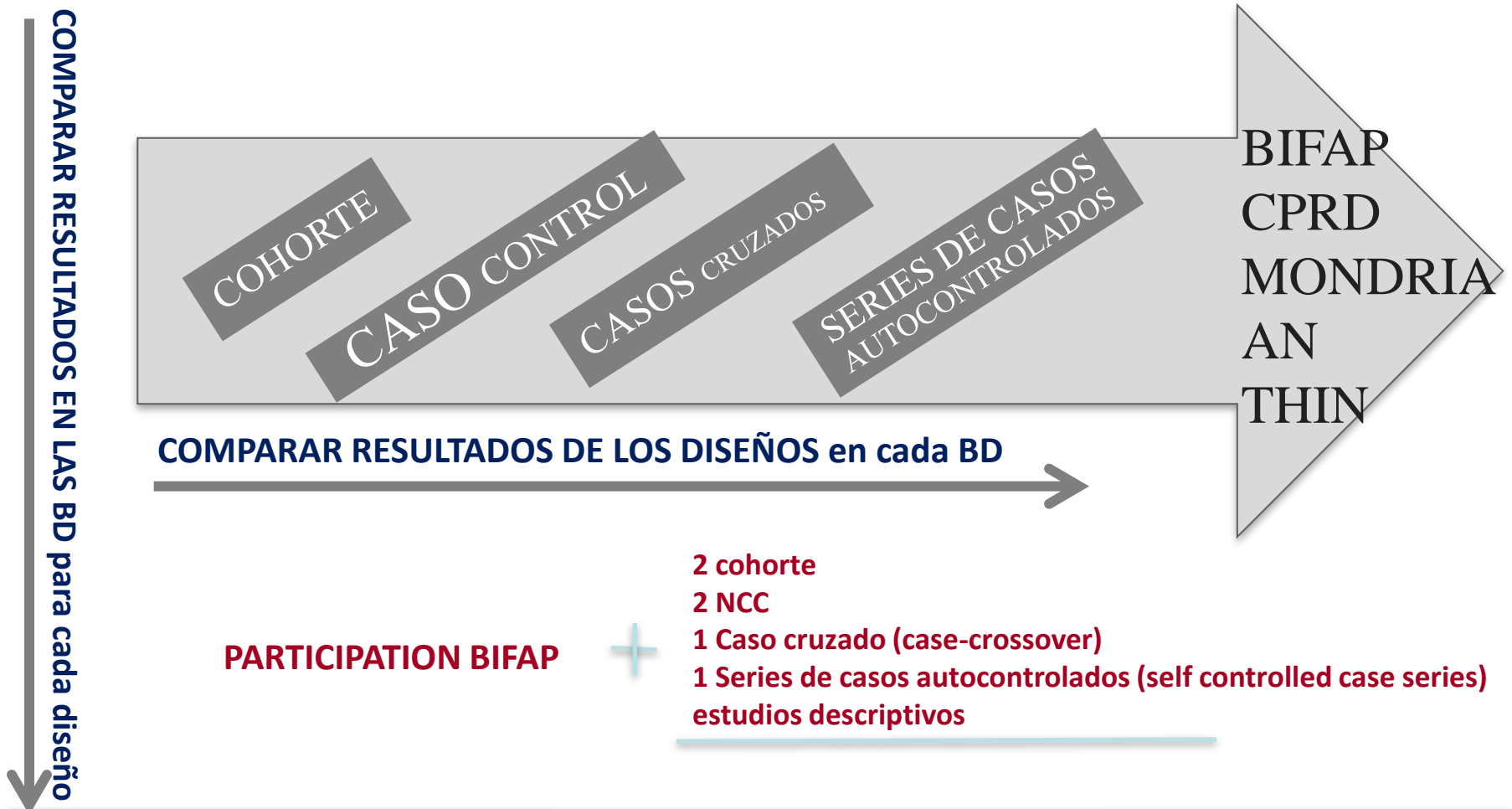
Version:-Final-Nov-14,-2011-with-Amendment-1-approved-29-Feb-2012¶

Version:-Final-Nov-14-2011-with-Amendment-2-approved-31-December-2013¶

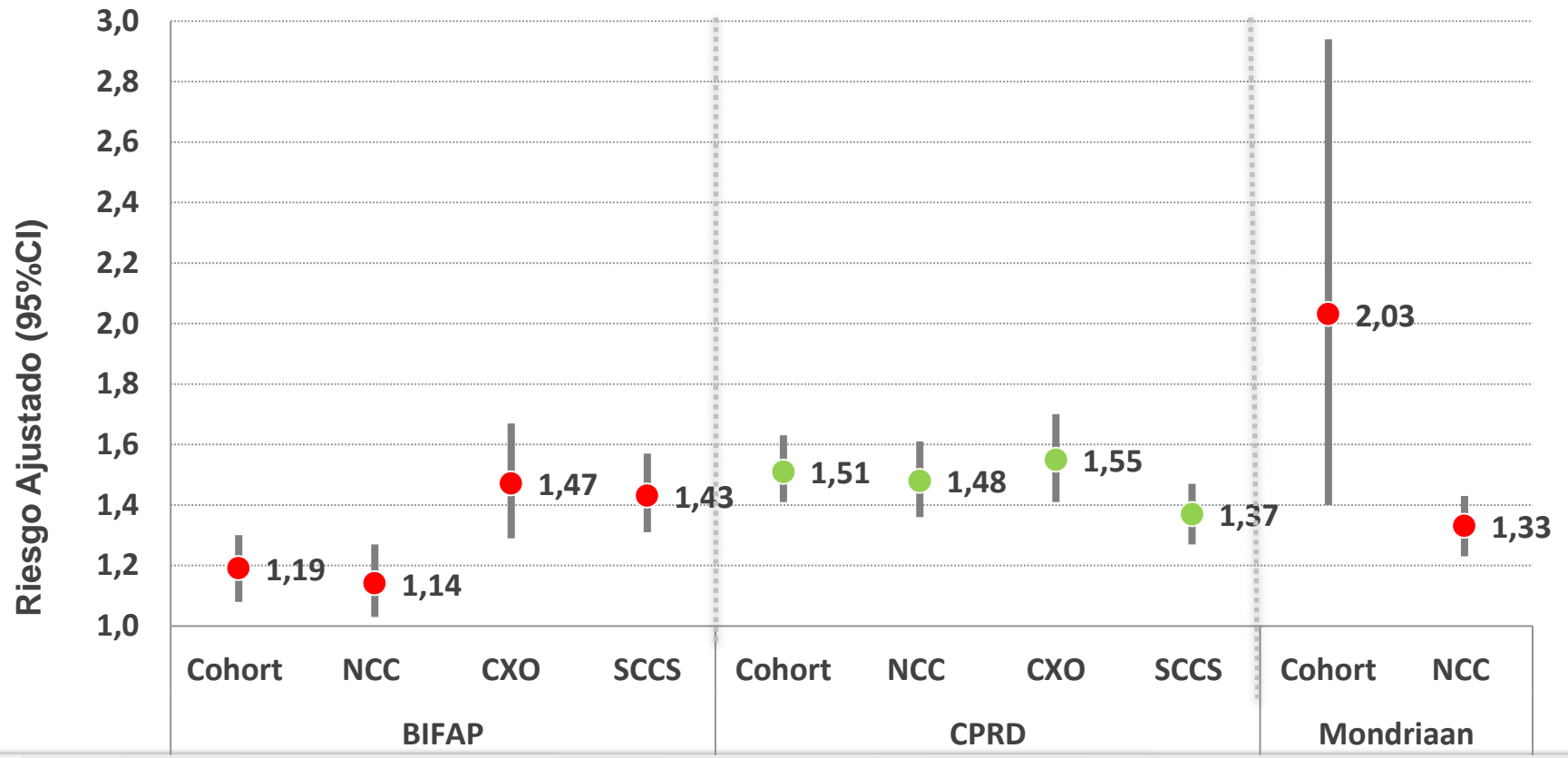
Version:-Final-Nov-14-2011-with-Amendment-3-approved-31-December-2013¶

Version:-Final-Dec-18-2013-with-Amendment-4-approved-31-December-2013¶

# ¿Qué hicimos con todos esos diseños y bases de datos?

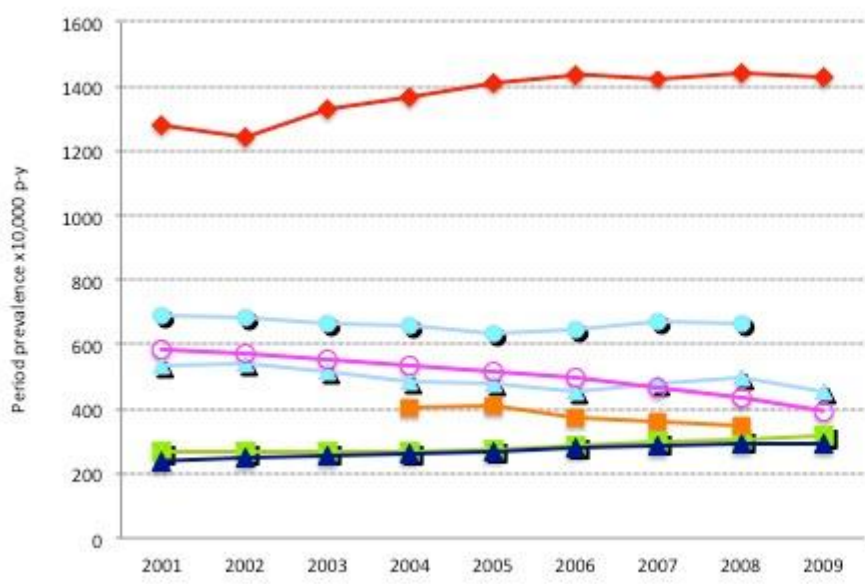


# Benzodiacepinas y riesgo de fractura de cadera y fémur. Comparación de bases de datos y diseños

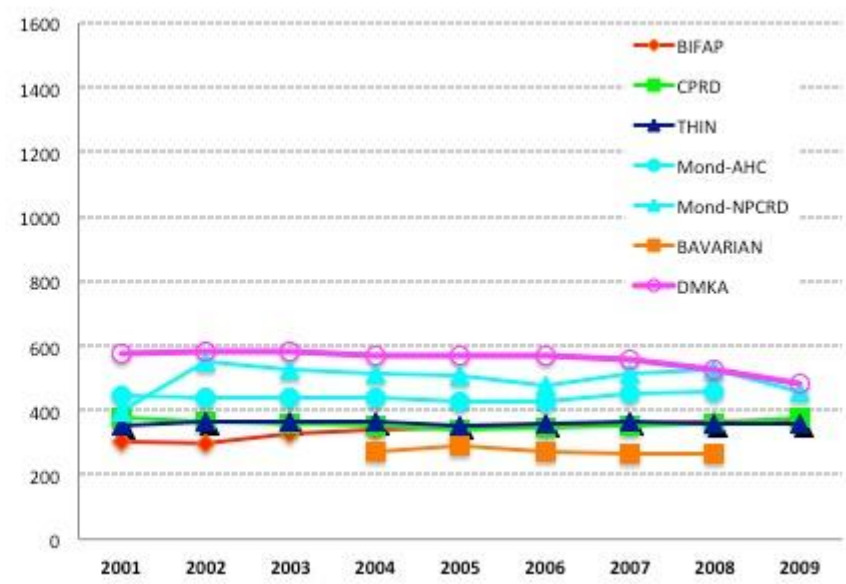


# Prevalencia de prescripciones de benzodiacepinas por año en las bases de datos participantes según ATC

## A) ansiolíticos (N05BA)



## B) hipnóticos (N05CD, N05CF and N05CM02)





## Main menu

- HOME
- PROJECT
  - Background
  - Project Structure
  - General
  - Information
- ACTIVITIES
- PARTNERS
- PUBLICATIONS

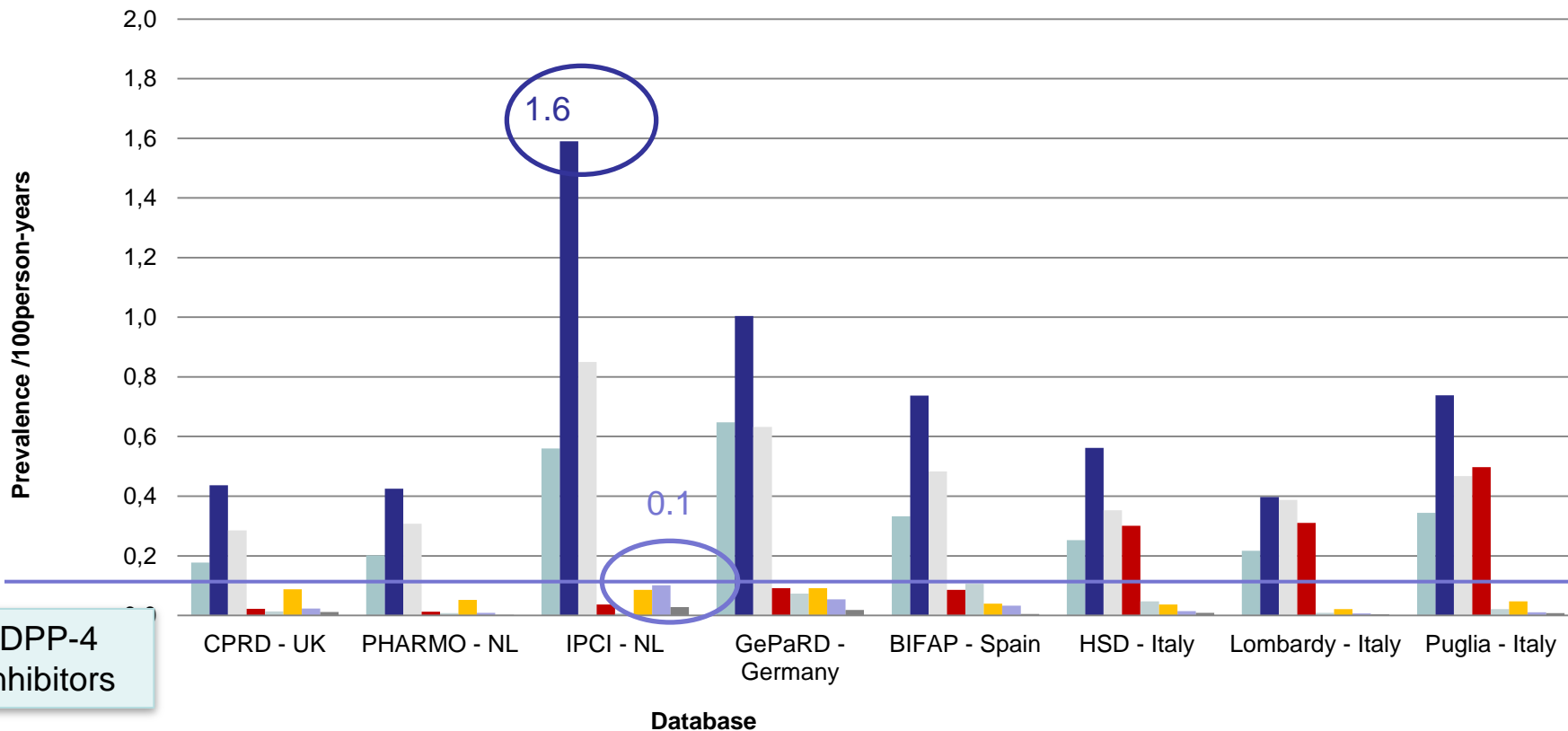
### Project

The primary aim of the **SAFEGUARD** project is to assess and further quantify and understand the cardio/cerebrovascular and pancreatic safety of blood glucose lowering agents, in particular the TZDs and the novel incretin-based drugs and amylin analogues in T2DM patients.

The **SAFEGUARD** Consortium is formed by a multidisciplinary group including diabetes experts, clinicians, pharmacologists, pharmacovigilance experts, statisticians and pharmacoepidemiologists; and will capitalize on knowledge generated in other EU funded projects to create a harmonized data platform. This platform will allow for the largest scale studies on T2DM drugs developed so far as well as for the implementation of new epidemiological studies.



# Prevalencia de uso en la población



INSULINS Biguanides Sulfonylureas Fixed combinations A Glucosidase inhib TZDs DPP-4 inhibitors GLP-1 analogues



## ¿Qué hemos aprendido?

- **Mejorar la base de datos**
- **Métodos, técnicas, aplicaciones**

**BIFAP es una base de datos válida para estudios de farmacoepidemiología**

## Etapas de un estudio farmacoepidemiológico en BD informatizadas *(Garcia-Rodriguez LA British Journal Gen Pract 2010)*

- Protocolo del estudio.
- Evento de interés (Definición operacional): Construcción de algoritmos.
  - Adaptados a las características del evento de interés y de la BD;
  - Puede incluir diferentes tipos de información: Códigos/Texto libre/Parametros laboratorio etc.
- Validación de la información: Revisión de las información de la HCE.

DURACIÓN: 1 AÑO

Validación con médico de cabecera (opcional). Cuestionario de validación.

4m-1año

Extracción información (Exposición/covariables)  
Análisis estadístico

.....

# Nuevo escenario

- BIFAP está disponible para su uso en investigación independiente en farmacoepidemiología

- Motivación:

Ofrecer fuentes de información a investigadores del ámbito público para desarrollar sus proyectos



Resolver en lo posible dudas sobre los efectos de medicamentos



Mejorar el cuidado de los pacientes

## BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria

### Qué es BIFAP

Misión de BIFAP

Comité asesor

Comité científico

### Información a colaboradores

Beneficios del colaborador

Comunidades Autónomas Participantes

### Información a investigadores

Solicitud de estudios científicos

### Actividad científica

Proyectos de investigación

Publicaciones científicas

## Bienvenidos a BIFAP

### Nuevos usuarios

Si eres titular de un cupo de medicina general o pediatría del Sistema Nacional de Salud y trabajas en alguna comunidad autónoma que colabore con BIFAP puedes solicitar que tu cupo sea incluido en la base de datos.

Si eres personal investigador adscrito a un organismo público puedes utilizar BIFAP como fuente de información para realizar una investigación. Regístrate para conocer el proceso y requisitos en el apartado de servicios.

### Usuarios registrados

Si ya has recibido tu contraseña personal en tu cuenta de correo electrónico, inicia sesión para acceder a los servicios BIFAP

Servicios

# GRACIAS

BIFAP es una base de datos informatizada de registros médicos de Atención Primaria para la realización de estudios farmacoepidemiológicos, perteneciente a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), y cuenta con el apoyo de Comunidades Autónomas y de las principales sociedades científicas implicadas.

BIFAP incluye la información aportada por 2.692 médicos de familia y pediatras de atención primaria del Sistema Nacional de Salud, integrando información de 4.800.207 historias clínicas anonimizadas válidas que suman un total de 24.957.871 personas-año de seguimiento (5 años de media de seguimiento por paciente), y que incluyen:

- ✦ 76.561.939 registros de problemas de salud.
- ✦ 414.852.056 registros de medicación.

<http://bifap.aemps.es/>

[chuerta\\_fcsai@bifap.aemps.es](mailto:chuerta_fcsai@bifap.aemps.es)

# BACKUP SLIDES