

ИЗВЛЕЧЕНИЕ И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ MedDRA®: ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ

Руководство для пользователей MedDRA
по выводу данных. Одобрено ICH

Выпуск 3.24

Март 2024

Отказ от ответственности и уведомление об авторском праве

Настоящий документ защищен авторским правом и может использоваться, воспроизводиться, включаться в другие работы, адаптироваться, изменяться, переводиться или распространяться по общественной лицензии при условии, что в документе во всех случаях будет признаваться авторское право ICH. В случае адаптации, изменения или перевода документа должны быть приняты необходимые меры, чтобы четко указать, выделить или иным образом показать, что эти изменения были внесены в оригинал документа или сделаны с его использованием. Необходимо не допускать впечатления, что ICH утвердило адаптацию, изменение или перевод оригинала документа либо выступает его спонсором.

Документ предоставляется на условиях «как есть» без каких-либо гарантий. ICH или составители оригинала документа не несут ответственности за претензии, убытки и другие обязательства, связанные с использованием документа.

Вышеуказанные разрешения не относятся к содержанию, предоставляемому третьими лицами. Поэтому в случае документов, в которых авторское право принадлежит третьему лицу, необходимо получение разрешения на воспроизведение от владельца авторского права.

Торговая марка MedDRA® зарегистрирована ICH.

Содержание

1.	Введение	1
1.1	Цель данного руководства	2
1.2	Области использования MedDRA	2
1.3	Как пользоваться данным документом	2
2.	Общие принципы	4
2.1	Качество исходных данных.....	4
2.1.1	Аспекты конвертации данных	4
2.1.2	Влияние метода конвертации данных.....	5
2.2	Документирование практик извлечения и презентации данных.....	5
2.3	Не изменяйте MedDRA	6
2.4	Специфичные для организации характеристики данных.....	6
2.5	Характеристики MedDRA, которые влияют на извлечение и анализ данных.....	7
2.5.1	Групповые термины (HLT и HLGТ).....	7
2.5.2	Степень детализации	8
2.5.3	Многоосность.....	8
2.6	Контроль версий.....	12
3.	Общие запросы и извлечение данных	14
3.1	Общие принципы	14
3.1.1	Графическое представление информации	16
3.1.2	Субпопуляции пациентов.....	17
3.2	Общее представление профиля безопасности	17
3.2.1	Обзор по первичному системно-органному классу	18
3.2.2	Общее представление небольших наборов данных	19
3.2.3	Целенаправленный поиск	20
4.	Стандартизированные запросы MedDRA	21
4.1	Введение	21
4.2	Достоинства SMQ.....	22
4.3	Ограничения SMQ.....	22

4.4	Модификации SMQ и запросы, созданные в организации	22
4.5	SMQ и обновления версий MedDRA	23
4.6	SMQs – влияние конвертации исторических данных	24
4.7	Запрос на изменение SMQ	24
4.8	Технические инструменты SMQ	24
4.9	Применение SMQ.....	24
4.9.1	Клинические исследования.....	25
4.9.2	Постмаркетинг	25
4.10	Опции для поиска в SMQ	26
4.10.1	Широкий и узкий поиски	26
4.10.2	Иерархические SMQs	27
4.10.3	Алгоритмические SMQ	28
4.11	SMQ и групповые термины MedDRA.....	29
5.	Кастомизированные поиски.....	29
5.1	Модифицированный поиск MedDRA на основе SMQ	29
5.2	Кастомизированные запросы	30
6.	Приложение	32
6.1	Ссылки и референсы	32
6.2	Рисунки	33

1. ВВЕДЕНИЕ

Медицинский словарь терминов для регуляторной деятельности (**Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology, MedDRA**), был создан с целью обмена регуляторной информацией о продуктах для медицинского применения. Чтобы выполнялась задача MedDRA по гармонизации обмена закодированными данными, пользователям необходимо применять единообразный подход при выборе терминов для сообщенных симптомов, признаков, заболеваний.

MedDRA представляет собой обширную терминологию, которая содержит очень специфичные (детализированные) термины, называемые терминами нижнего уровня (LLT); они предназначены для того, чтобы точно записать слова источника сообщения (дословный термин). LLT, как правило, являются синонимами и закреплены за объединяющим их «родительским» термином, который называется предпочтительным термином (PT). PT также относительно специфичны и многочисленны.

Высоко детализированная терминология MedDRA сокращает необходимость интерпретации данных при вводе, но при этом высокая степень детализации влияет на процессы извлечения, сортировки и представления данных, необходимые при разработке лекарственных препаратов, осуществлении фармаконадзора и управлении рисками. Иерархическая структура MedDRA облегчает извлечение данных, предоставляя групповые термины (термины верхнего уровня [HLT] и групповые термины верхнего уровня [HLGT]), которые объединяют высоко специфичные термины, используемые для кодирования, в более общие медицинские категории. Многоосная структура MedDRA (принадлежность одного PT более чем к одному системно-органному классу [SOC]) обеспечивает гибкость в извлечении данных по первичному и вторичному пути. Несмотря на то, что групповые термины и многоосная структура обеспечивают приемлемое извлечение данных с первого подхода, для получения оптимального результата требуется руководство вследствие сложной организации MedDRA.

Данный документ *“Извлечение и представление данных MedDRA: Важные аспекты” (Data Retrieval and Presentation: Points to Consider DRT:PTC)* представляет собой утвержденное ICH руководство для пользователей MedDRA. Оно обновляется ежегодно одновременно с мартовским выпуском MedDRA (начиная с версии 23.0) и является сопроводительным документом. Руководство было разработано и поддерживается рабочей группой, возглавляемой Управляющим Комитетом ICH. Рабочая группа состоит из членов ICH со стороны регуляторных органов и индустрии, Всемирной Организации Здравоохранения (WHO), Организации по поддержке и ведению MedDRA (Maintenance and Support Services Organization MSSO), и Японской организацией по поддержке MedDRA (Japanese Maintenance Organization, JMO) (список действующих членов находится на странице M1 MedDRA Terminology в разделе [Мультидисциплинарных Руководств](#) на вебсайте ICH)./

Принципы, описанные в данном документе, наиболее эффективны, когда используются в сочетании с принципами ввода (кодирования) данных, изложенными в руководстве *«Выбор термина MedDRA: важные аспекты.»* В настоящем руководстве DRP:PTC представлены опции извлечения и представления данных для

целей индустрии и регуляторных органов. Несмотря на то, что MedDRA содержит специфический инструмент извлечения данных, в данном документе извлечение данных рассматривается в более широком контексте.

Примеры, приведенные в данном руководстве, предназначены для того, чтобы облегчить понимание читателю; они **не** подразумевают под собой никаких регуляторных требований.

Цифры, на которые имеются ссылки в тексте, находятся в Приложении, Разделе 6.2.

Дополнительно, рабочая группа разработала краткую версию руководства DRT:PTC, посвященную базовым принципам извлечения данных и предназначенную для содействия внедрению и использованию MedDRA в регионе ICH и других регионах (см. Приложение, Раздел 6.1). Краткая версия DRT:PTC существует на других языках, исключая английский, японский и другие языки, на которых имеется полное руководство DRT:PTC. Полное руководство DRT:PTC и его переводы на другие языки будет поддерживаться и обновляться как полноценный референтный документ.

1.1 ЦЕЛЬ ДАННОГО РУКОВОДСТВА

Целью данного руководства DRP:PTC является демонстрация того, как опции извлечения данных влияют на точность и единообразие вывода данных. Например, для некоторых лекарственных препаратов или терапевтических областей может потребоваться кастомизированный подход к выводу данных. Опции для ввода данных описаны в руководстве *«Выбор терминов MedDRA: важные аспекты»* или в руководствах по кодированию, специфичных для организации.

Организациям рекомендуется документировать стратегии извлечения и вывода данных, и процедуры обеспечения качества в руководствах специфичных для организации, которые должны соответствовать данному руководству DRP:PTC.

1.2 ОБЛАСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ MedDRA

MedDRA используется для передачи терминов нежелательных реакций / нежелательных явлений (НР/НЯ) в сообщениях об индивидуальных случаях — как в бумажном, так и в электронном формате. Его структура позволяет агрегировать сообщенные термины в медицински значимые группы, что способствует анализу данных по безопасности. MedDRA может также использоваться для НР/НЯ в отчетах (в таблицах, построчных списках и т.д.), расчета частоты НР/НЯ, а также для регистрации и анализа связанных с ними данных, например, показаний к применению лекарственных препаратов, данных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также медицинского и социального анамнеза.

1.3 КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ ДАННЫМ ДОКУМЕНТОМ

Принципы, описанные в руководстве, относятся ко всем данным, закодированным с помощью MedDRA, с фокусом на агрегированные данные. В этом руководстве не рассматривается использование MedDRA для сообщений об индивидуальных

случаях, созданию информации по применению лекарственного препарата, медицинской оценки и статистической методологии.

Данный документ *Важные аспекты* предназначен для помощи пользователям MedDRA, поскольку терминология MedDRA не имеет специфического руководства по использованию (терминологии). Этот документ освещает основные принципы извлечения данных, которые способствуют **единообразному** использованию MedDRA для анализа и представления клинических данных для медицинского просмотра и анализа.

В данном руководстве освещается влияние структуры, правил и согласованных практик MedDRA на вывод данных. Оно не предназначено для изложения специфических требований к представлению отчетности в регуляторные органы или решения специфических проблем с базами данных. Документ не может адресовать каждую специфическую ситуацию, поэтому всегда нужно применять медицинское суждение.

Это руководство не заменяет собой обучение пользованию MedDRA. Принципиально важно, чтобы у пользователей было представление о структуре и содержании MedDRA. Для оптимального использования MedDRA необходимо изучить *Вводное руководство по MedDRA*, *Вводное руководство по стандартизированным запросам MedDRA (Standardised MedDRA Queries, SMQ)*, а также руководство *«Выбор терминов MedDRA: важные аспекты»*.

Пользователям предлагается обращаться в [MSSO Help Desk](#) со всеми вопросами и комментариями о документе DRP:PTC.

Пользователи могут обратиться к докладу CIOMS ([Council for International Organizations of Medical Sciences](#)) «Разработка и рациональное использование стандартизированных запросов MedDRA (SMQ): извлечение информации о нежелательных лекарственных реакциях с помощью MedDRA» для получения дополнительной информации о цели и надлежащем использовании SMQ в деятельности по мониторингованию безопасности. Для получения дополнительной информации о втором издании (2016 г.) этого доклада, также известного как «Красная книга», обратитесь на веб-сайт CIOMS (см. Приложение, Раздел 6.1 «Ссылки и справочные материалы»).

2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

2.1 КАЧЕСТВО ИСХОДНЫХ ДАННЫХ

Вывод данных высокого качества возможен только тогда, когда поддерживается качество исходной информации от источника сообщения наряду с единообразным и надлежащим выбором терминов. Организации должны осуществлять постоянный контроль за качеством данных. Вопросы качества данных также рассматриваются в руководстве «Выбор терминов MedDRA: важные аспекты». За дополнительной информацией рекомендуется обратиться к Разделу 2 документа *MedDRA – Важные аспекты, сопутствующий документ*, в котором приведены детальные примеры и руководство по качеству данных (См. Приложение, Раздел 6.1)

2.1.1 Аспекты конвертации данных

Обратите особое внимание на метод для конвертации данных из других терминологий в терминологию MedDRA. Используемые методы могут влиять на стратегии извлечения и представления данных.

- Метод 1 – Конвертация данных из терминологии старого образца в MedDRA
 - Результаты будут отражать специфичность терминологии старого образца
 - Достоинства большей специфичности MedDRA не достигаются

Пример

Сообщенная информация	Исторический термин	Термин MedDRA
Ишемия желудочно-кишечного тракта	Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта	Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта

- Метод 2 - Конвертация данных из исходно сообщенных терминов (дословных) в термины MedDRA

Пример

Сообщенная информация	Исторический термин	Термин MedDRA
Ишемия желудочно-кишечного тракта	Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта	Ишемия желудочно-кишечного тракта

Документируйте используемый метод конвертации данных, в том числе дату конвертации и используемую версию MedDRA.

2.1.2 Влияние метода конвертации данных

Комбинация двух вышеописанных методов преобразования может влиять на интерпретацию выводимых данных.

Пример

Вывод данных при использовании комбинированного метода конвертации данных
Если данные были конвертированы напрямую из терминов исторической терминологии в термины MedDRA (метод 1), а также если новые получаемые данные кодируются напрямую из сообщенных терминов в термины MedDRA, то результирующие различия в специфичности могут усложнить интерпретацию.

При разработке стратегии поиска стоит проверить, конвертировались ли **сообщенные термины** с помощью метода 1. При поиске на основе специфичных терминов MedDRA могут быть пропущены данные, которые ранее были закодированы с помощью неспецифичных терминов.

Пример

Влияние метода конвертации 1 на стратегию поиска
При поиске в MedDRA с помощью РТ <i>«Ишемия желудочно-кишечного тракта»</i> будут пропущены случаи ишемии желудочно-кишечного тракта, закодированные с помощью термина из исторической терминологии <i>«Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта»</i> . В этом случае важно знать дату конвертации термина из исторической терминологии и использованную для конвертации версию MedDRA.

Для поиска, требующего такой степени детализации, может потребоваться пересмотр или перекодирование данных напрямую из сообщенных дословных терминов. Для исторических данных такую информацию можно найти в других полях, отличных от полей для НР/НЯ.

2.2 ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ ПРАКТИК ИЗВЛЕЧЕНИЯ И ПРЕЗЕНТАЦИИ ДАННЫХ

Важно документировать согласованные практики выбора терминов MedDRA, стратегии извлечения и вывода данных (в том числе SMQ и другие запросы), а также процедуры обеспечения качества. Специфичные для организации стратегии должны соответствовать положениям руководств *«Важные аспекты»* и должны содержать:

- Версию MedDRA, используемую для поиска;
- Методы и стратегии поиска (достаточно детализированные для воспроизводимости);
- Процессы обновления версии;
- Процессы создания и поддержания кастомизированных запросов MedDRA.

2.3 НЕ ИЗМЕНЯЙТЕ MedDRA

В MedDRA представлена **стандартизованная** терминология с предопределённой иерархией терминов, которую не следует изменять. Пользователи не должны вносить произвольные (ad hoc) структурные изменения в MedDRA, в том числе изменять закрепление за первичным SOC, поскольку в таком случае будет нарушена целостность этого стандарта. При обнаружении некорректного положения термина в иерархии MedDRA, следует подать заявку на изменение в MSSO.

2.4 СПЕЦИФИЧНЫЕ ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИИ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДАННЫХ

Несмотря на то, что MedDRA является стандартизованной терминологией, разные организации внедрили ее различными способами. Важно понимать специфические для организации характеристики данных и стратегии внедрения.

В каждой организации следует иметь доступ к специалисту MedDRA, который может дать экспертный совет и знает следующие характеристики базы данных:

- Структура базы данных (то, как хранится и используется иерархия MedDRA).
- Хранение данных (например, уровень термина, синоним / сообщенный термин)
- Конвертация данных из других терминологий (если применимо)
- Изменение практик кодирования с течением времени

Пример

Влияние изменения практик кодирования с течением времени
Учитывайте влияние гендер-специфичных терминов при сравнении данных, закодированных с MedDRA с данными, закодированными с историческими терминологиями, которые могут не иметь соответствующие гендер-специфичные термины. Если в исторической терминологии имелся только один гендер-нейтральный термин «рак молочной железы», следует учитывать выбора гендер-специфичного термина для рака молочной железы MedDRA для поступающих данных.

- Недостатки и ограничения

Пример

Вывод или представление многоосных PTs
Не стоит предполагать, что PT с закреплением за вторичными SOC будут отображаться при поиске в специфических HLT или HLGТ, если конфигурация базы данных не позволяет выводить или отображать данные с закреплением за вторичным SOC.

- Используемые принципы выбора терминов
 - Выбор нескольких терминов при кодировании медицинского состояния увеличивает число терминов.
 - Выбор только термина для диагноза (без терминов для признаков и симптомов) уменьшает число терминов.
 - Профиль нежелательных явлений, полученный при кодировании как терминов диагноза, так и терминов признаков/симптомов может казаться отличным от профиля, полученного только при кодировании диагноза. Всегда учитывайте установленные практики кодирования, принятые организацией, при использовании данных из других баз данных или сравнении с ними (например, в случае партнерства по совместной разработке или по совместному маркетингу, базы данных регуляторных органов).

2.5 ХАРАКТЕРИСТИКИ MedDRA, КОТОРЫЕ ВЛИЯЮТ НА ИЗВЛЕЧЕНИЕ И АНАЛИЗ ДАННЫХ.

Структура, правила и согласованные практики MedDRA подробно изложены во *Вводном руководстве MedDRA*.

Следует помнить о следующих характеристиках MedDRA при извлечении и представлении данных.

2.5.1 Групповые термины (HLT и HGLT)

Уровни HLT и HGLT являются дополнительным средством анализа и извлечения данных, поскольку они предоставляют важные с клинической точки зрения группы терминов.

Пример

Сердечные аритмии
HGLT «Сердечная аритмия»
HLT «Нарушения сердечной проводимости»
HLT «Нарушения ритма сердца и частоты сердечных сокращений, НКДР»
HLT «Суправентрикулярная аритмия»
HLT «Вентрикулярные аритмии и остановка сердца»

Пример из версии MedDRA 23.0

2.5.1.1 Просмотр терминов в групповых терминах

Просмотрите термины в представляющих интерес HGLT или HLT, чтобы убедиться, что все закрепленные за ними термины соответствуют цели вывода данных

Пример

Термины для артериального давления
HLT <i>Исследования сосудов, НКДР (вкл. артериальное давление)</i> PT <i>Отклонения от нормы артериального давления</i> PT <i>Снижение артериального давления</i> PT <i>Повышение артериального давления</i> PT <i>Измерение артериального давления</i>
Обратите внимание, что термины для повышения и снижения артериального давления сгруппированы под одним HLT, за которым также закреплены PT для давления в легочной артерии, сосудистого сопротивления, исследований гемодинамики и так далее.

Примеры из MedDRA версии 23.0

2.5.2 Степень детализации

PT MedDRA являются более специфичными («детальными»), чем сопоставимые термины из других терминологий. На Рисунке 1 показано, как данные, закодированные одной концепцией в другой терминологии, могут быть закодированы в несколько PT в MedDRA.

Связанные явления, которые могут быть представлены одним термином в другой терминологии, могут быть представлены несколькими PT MedDRA. Следует помнить о возможном влиянии этой особенности на обнаружение сигнала.

2.5.3 Многоосность

Многоосная структура подразумевает, что PT может существовать в нескольких SOC. Это позволяет группировать термины разными, но обоснованными с медицинской точки зрения, образами (например, по этиологии или по системе органов). Каждый PT закрепляется за одним первичным SOC; все остальные SOC, за которыми закрепляется этот PT, называются «вторичными». Наличие одного первичного SOC предотвращает двойной подсчет явлений при выводе данных из всех SOC. Не все возможные связи/закрепления за вторичными SOC для индивидуального PT могут быть в MedDRA. Однако, новые или пересмотренные закрепления за SOC могут быть созданы по рассмотрению заявки на изменение.

2.5.3.1 Правила закрепления за первичным SOC

Правила закрепления за первичным SOC описаны во *Вводном руководстве MedDRA*. Эти правила определяют расположение термина в MedDRA и где термин будет отображаться при выводе данных. Поскольку эти правила допускают присутствие терминов, связанных с индивидуальным медицинским состоянием, в нескольких SOC, пользователи должны знать общую структуру и содержание всех SOC MedDRA, чтобы не пропускать данные.

Пример

Тип нарушения	Правило для первичного SOC	Пример	Комментарий
Врожденные	Все термины для врожденных нарушений закрепляются за первичным SOC <i>Врожденные, семейные и генетические нарушения</i>	РТ <i>Отсутствие желчных протоков (врожденное)</i> первично закреплен за SOC <i>Врожденные, семейные и генетические нарушения</i> и вторично закреплен за SOC <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Для данного термина закрепление за вторичным SOC происходит за SOC «по месту проявления»
Новообразования	Все термины для злокачественных и доброкачественных новообразований (за исключением кист и полипов) закрепляются за первичным SOC <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы)</i>	РТ <i>Рак кожи</i> первично закреплен за SOC <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы)</i> и вторично закреплен за SOC <i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	Термины для кист и полипов являются исключением из этого правила. Термины для кист и полипов первично закрепляются за SOC «места проявления», и вторично закрепляются за SOC <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы)</i>
Инфекции	Все термины для инфекционных заболеваний закрепляются за первичным SOC <i>Инфекции и инвазии</i>	РТ <i>Инфекционный энтероколит</i> первично закреплен за SOC <i>Инфекции и инвазии</i> и вторично закреплен за SOC <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	/Такие термины вторично закреплены за SOC «места проявления»

Если РТ закреплен за несколькими из этих трех SOC «исключения», следующий порядок приоритетности используется для определения первичного SOC.

- SOC *Врожденные, наследственные и генетические нарушения*
- SOC *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы)*
- SOC *Инфекции и инвазии*

2.5.3.2 Не-многоосные SOC

Термины из следующих трех SOC не имеют многоосных связей:

Это важно при разработке запросов и других стратегий извлечения данных, поскольку нельзя полагаться на многоосную структуру для того, чтобы найти все термины, представляющие интерес, в MedDRA.

SOC Лабораторные и инструментальные данные

SOC Хирургические и медицинские процедуры

SOC Социальные обстоятельства

Пример

Влияние терминов из не-многоосных SOC на запросы данных
<p>При поиске в базе данных явлений или случаев тромбоцитопении, логическим началом поиска является извлечение соответствующих РТ из SOC <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>. Дополнительно, такие термины из SOC <i>Лабораторные и инструментальные данные</i>, как РТ <i>Снижение числа тромбоцитов</i>, и термины из SOC <i>Хирургические и медицинские процедуры</i>, такие как РТ <i>Переливание тромбоцитов</i>, могут представлять интерес для случаев тромбоцитопении. Ни один из перечисленных РТ не относится к SOC <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>.</p> <p>Пропуск данных, содержащих термины, закрепленные за не-многоосными SOC, может привести к дефектному анализу случаев тромбоцитопении</p>

Как указано выше, термины для результатов исследований в SOC *Лабораторные и инструментальные данные* не имеют многоосных связей с терминами соответствующих медицинских состояний. Это следует учитывать при анализе таблиц и списков данных, закодированных с MedDRA.

Пример

Термины для обозначения результатов исследований в SOC «Лабораторные и экспериментальные данные»
<p>При поиске в базе данных явлений или случаев нарушений со стороны печени логическим началом поиска является извлечение соответствующих РТ, из SOC <i>«Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей»</i>. Кроме того, также могут представлять интерес термины из SOC <i>«Лабораторные и инструментальные данные»</i>, например РТ <i>«Отклонение от нормы показателей функциональных проб печени»</i>, а также термины из SOC <i>«Хирургические и медицинские процедуры»</i>, например, РТ <i>«Трансплантат печени»</i>. Ни у одного из этих РТ нет связи с SOC <i>«Гепатобилиарные нарушения»</i>.</p> <p>Пропуск данных, содержащих термины, закрепленные за не-многоосными SOC, может привести к дефектному анализу.</p>

На Рисунке 2 показано влияние данных, закодированных как результаты исследований по сравнению с соответствующим медицинским состоянием.

2.5.3.3 Клинически связанные РТ

Клинически связанные РТ могут быть пропущены или не распознаны как взаимосвязанные, потому что могут быть сгруппированы в различные группы в одном SOC или могут быть расположены более чем в одном SOC (см. Раздел 2.5.3)

Пример

Сходные состояния со стороны кожи сгруппированы в различные группы
<p>HLGT <i>Состояния дермы и эпидермиса НКДР</i></p> <p>HLT <i>Буллезные состояния</i></p> <p>РТ <i>Стивенса-Джонсона, синдром</i></p> <p>РТ <i>Токсический эпидермальный некролиз</i></p> <p>HLT <i>Эксфолиативные состояния</i></p> <p>РТ <i>Дерматит эксфолиативный</i></p> <p>РТ <i>Дерматит, эксфолиативный генерализованный</i></p> <p>РТ <i>Симптом Никольского</i></p> <p>РТ <i>Эксфолиация кожи</i></p>

Примеры из MedDRA версии 23.0

Частота встречаемости медицинской концепции/состояния может быть занижена при непринятии во внимание вышеперечисленных пунктов, и может повлиять на интерпретацию данных (см. Раздел 3.2)

SOC MedDRA группируют термины по системам органов, этиологии с специальным целям. Данные могут быть закодированы с использованием терминов из SOC, которые пользователь не ожидает увидеть. Следует учитывать потенциальное влияние многоосности на частоту встречаемости медицинского состояния, представляющего интерес.

Пример

Предпочтительный термин	Первичный SOC
Послепроцедурное кровотечение	Травмы, интоксикации и осложнения процедур
Боль в грудной клетке	Общие нарушения и реакции в месте введения

2.6 КОНТРОЛЬ ВЕРСИЙ

MedDRA обновляется два раза в год. В версии «X.0» содержатся как простые, так и сложные изменения, а в версии «X.1» — только простые изменения.

Организации должны знать типы изменений в MedDRA для оценки их возможного влияния на вывод данных.

Типы изменений MedDRA	
Простые изменения	Комплексные изменения
Добавлен РТ (новая медицинская концепция)	Добавлены или изменены многоосные связи
Существующий РТ перемещен из одного HLT в другой	Добавлены новые групповые термины
Понижение РТ до уровня LLT	Объединены существующие групповые термины
Добавлена или удалена связь с существующим РТ	Изменена структура SOC
Существующий LLT перемещен из одного РТ в другой	Добавлен новый SOC
*LLT повышен до уровня РТ	
Действительный LLT сделан недействительным и недействительный LLT стал действительным	
Изменено закрепление за первичной SOC	
Изменения в SMQ	

Как простые, так и сложные изменения влияют на стратегии извлечения и представления данных. Пользователи должны знать документацию, предоставляемую с каждым выпуском MedDRA, документ «Что нового». MSSO и JMO предоставляют пользователю инструменты, помогающие продемонстрировать изменения между версиями MedDRA. Отчет о версии (предоставляемый MSSO и JMO) представляет собой электронную таблицу с перечнем всех изменений между актуальной и предыдущей версиями MedDRA. Эта электронная таблица предоставляется с каждым новым выпуском MedDRA. MSSO также предоставляет средство анализа версий MedDRA (MedDRA Version Analysis Tool, MVAT), которое облегчает идентификацию и оценку влияния изменений между любыми двумя версиями MedDRA, в том числе непоследовательными (см. Приложение, Раздел 6.1

данного документа, и также см. Раздел 4.1.1. документа Выбор термина MedDRA: Важные аспекты.

Организации должны планировать и документировать свою стратегию работы с обновлениями MedDRA. При планировании или выполнении извлечения и представления данных используемая версия MedDRA должна быть документально зафиксирована.

Следует помнить, что изменения в MedDRA могут влиять на ранее используемые подходы к извлечению данных и их результаты, в том числе на частоту явлений.

Пример

Влияние изменений версии – Понижение РТ
<p>РТ <i>Перелом седалищной кости</i> был включен в запрос, в котором при разработке использовались термины MedDRA версии 22.1. Если делать «прогон» запроса в с использованием MedDRA версии 23.0, такие явления не будут выявляться на уровне РТ, потому что РТ <i>Перелом седалищной кости</i> был понижен до LLT и закреплен за РТ <i>Перелом костей таза</i>.</p> <p>См. Рисунок 3.</p>

Примеры из версий MedDRA 22.1 и 23.0

Пример

Влияние изменений версии – Изменения закрепления за SOC
<p>РТ <i>Когнитивное нарушение сосудистого генеза</i> был первично закреплен за SOC <i>Психические расстройства</i> и вторично закреплен за SOC <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> и SOC <i>Нарушения со стороны сосудов</i> в MedDRA версии 22.1. В версии 23.0, первичное закрепление за SOC было изменено на SOC <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> и вторичное закрепление стало за SOC <i>Психические расстройства</i> и SOC <i>Нарушения со стороны сосудов</i>. При выводе данных по первичным SOC, будет казаться, что РТ <i>Когнитивное нарушение сосудистого генеза</i> «исчез» из SOC <i>Психические расстройства</i>.</p>

Примеры из версий MedDRA 22.1 и 23.0

Термины, используемые для составления запросов, должны относиться к той же версии MedDRA, что и данные, в которых производится «прогон» запроса. Исторические данные организации могут быть закодированы более чем в одной версии MedDRA. MedDRA. Новые термины могут быть включены в новые запросы, разработанные в новых версиях MedDRA, и, в зависимости от контроля версий в организации, в прежних данных может не быть новых терминов. Это может привести к дефицитному поиску.

Поиск, составленный из терминов более ранних версий MedDRA (например, которые использовались ранее для уже закрытого исследования) может не

идентифицировать все релевантные данные для интегрированного резюме данных по безопасности (integrated safety summary (ISS)), которые были закодированы с использованием более поздних версий MedDRA. Запросы, хранящиеся в системах организации, должны быть обновлены до соответствующей версии MedDRA перед «прогоном» новых данных с использованием запросов.

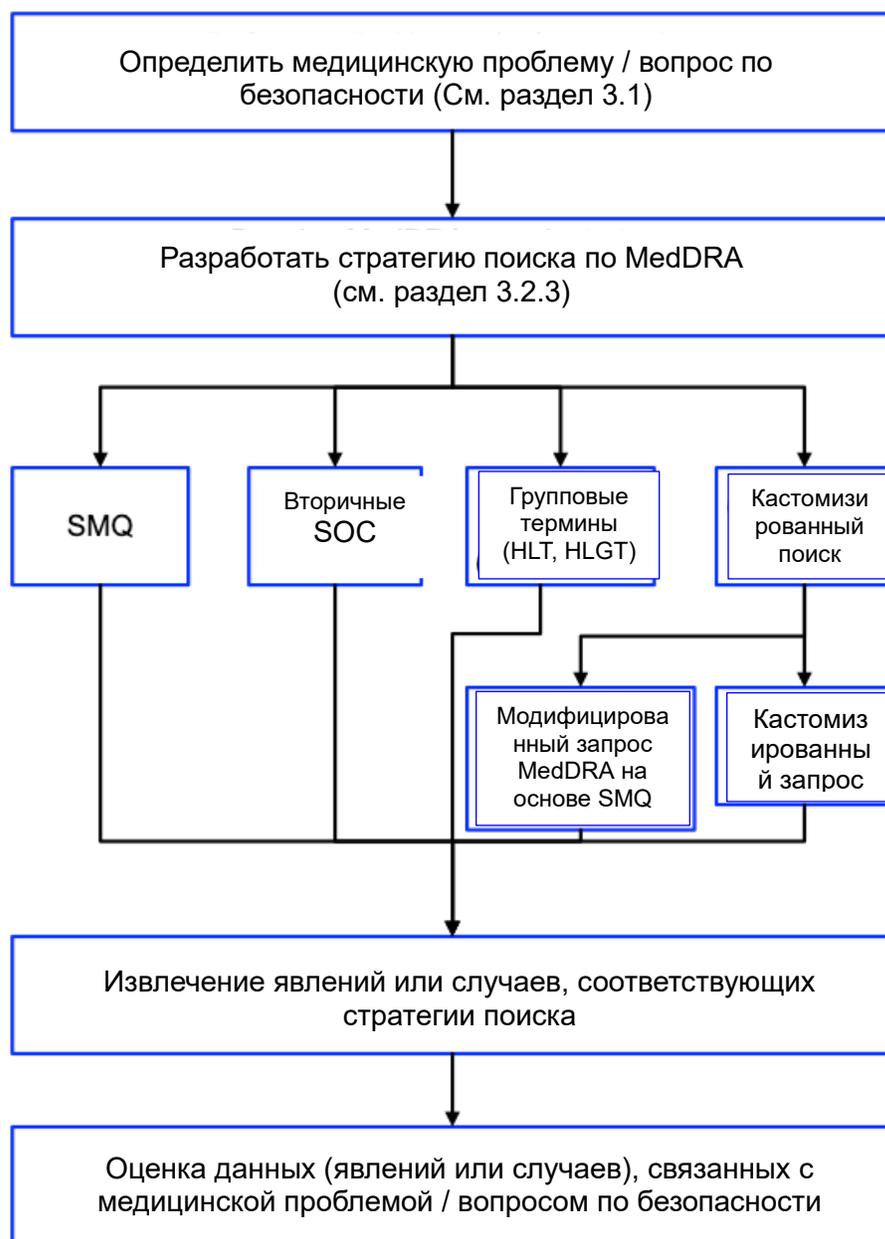
Рекомендации о том, как организация должна работать с новыми версиями MedDRA, не являются предметом данного руководства (см. руководство *Выбор терминов MedDRA: важные аспекты*, Приложение 4.1). Некоторые базы данных могут содержать данные различных исследований, закодированные в различных версиях MedDRA. Это может влиять на агрегирование таких данных (например, в ISS). За дополнительной информацией о контроле версий для клинических исследований и постмаркетинговых данных следует обращаться к Практическим рекомендациям по использованию MedDRA (см. Приложение, Раздел 6.1) на веб-сайте MedDRA.

3. ОБЩИЕ ЗАПРОСЫ И ИЗВЛЕЧЕНИЕ ДАННЫХ

3.1 ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Извлечение данных выполняется для краткого обзора и анализа данных клинических исследований, фармаконадзора, запросов медицинской информации и для множества других целей. Стратегии поиска, методы и инструменты, используемые для поиска данных, могут отличаться в зависимости от целей использования выводимых данных.

Общий подход к извлечению данных обозначен на приведённой ниже схеме.



Возможно, до начала извлечения данных, имеется известная или потенциальная проблема по безопасности. На основании информации из доклинических исследований, клинических исследований и постмаркетингового наблюдения, о класс-эффектах лекарственного препарата и запросов регуляторных органов могут быть идентифицированы области направленности поиска, и такие сведения влияют на стратегию агрегирования терминов для поиска, и на способ представления данных.

Следует учитывать характеристики базы данных, согласованные практики организации для ввода данных, источники данных, размер базы данных и версию MedDRA, использовавшуюся для кодирования данных. Если имеются архивированные поисковые запросы, особенно те, которые использовались для

целей фармаконадзора, то они могут быть пригодны для использования после обновления.

При презентации данных о нежелательных явлениях, важно выводить и группировать родственные явления (то есть, явления, которые соответствуют представляющему интерес состоянию) для того, чтобы истинная частота встречаемости явлений не была искажена. **Стратегии поиска должны быть документированы.** Вывод результатов поиска сам по себе не может являться оценкой данных (например, частоты встречаемости состояния).

Сортировка родственных явлений по категориям может потребовать особого подхода. Узкий поиск может не охватить потенциально релевантные явления, слишком широкий поиск может затруднить обнаружение тренда или сигнала. Требуется тщательная интерпретация при группировке терминов, соответствующих анализируемому потенциальному медицинскому состоянию или явлению (вне зависимости, является ли это синдромом или нет). Целью (сортировки) является идентификация трендов, которые в дальнейшем следует проанализировать, включая анализ индивидуальных случаев. Для сложных запросов, создание плана анализа данных включает определение представляющего интерес медицинского состояния. Возможно, будет полезно междисциплинарное обсуждение для идентификации наиболее подходящих методов и инструментов, релевантных для запроса.

Такие принципы могут быть применимы к типам поисков, перечисленных в таблице ниже.

Примеры

Типы поисков – Применимость общих принципов
Обзор профиля безопасности в кумулятивном отчете, периодическом отчете о безопасности препарата (PSUR), интегрированное резюме данных по безопасности
Сравнение частоты НР/НЯ (частота спонтанных сообщений или встречаемость в исследовании)
Анализ специфичной проблемы по безопасности
Идентификация субпопуляции пациентов группы риска (поиск в медицинском анамнезе)

3.1.1 Графическое представление информации

Графическое представление информации может быть особенно полезно в больших базах данных. Такое представление позволяет быстро визуализировать потенциальный сигнал. Организациям рекомендуется использовать графические средства представления информации. Гистограммы (столбчатые и полосовые диаграммы), круговые/секторные диаграммы, а также более сложные статистически обоснованные способы представления данных (например, алгоритм интеллектуального анализа данных) могут быть полезны. Примеры таких типов представления данных находятся в Приложении, Разделе 6.2.

3.1.2 Субпопуляции пациентов

Для извлечения данных о специфических субпопуляциях, например, по полу или по возрасту, следует обращаться к полям для демографических данных в индивидуальной базе данных.

3.2 ОБЩЕЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ

Цели общего представления профиля безопасности:

- Отметить распределение НР/НЯ;
- Идентифицировать области для более детального анализа.

Представляйте данные таким образом, который обеспечит быстрое распознавание закономерностей распределения терминов, потенциально связанных с релевантными медицинскими состояниями. Существуют различные способы сделать это, начиная с создания полного списка терминов и заканчивая сложными статистическими методами, такими как методы интеллектуального анализа данных (т.е. “data mining”, для справки см. ICH E2E: Планирование деятельности по фармаконадзору; также Приложение, раздел 6.1).

Исторически, стандартным способом было представление данных по системам органов (или Системно-Органым Классам) и соответствующим предпочтительным терминам (РТ) из SOC MedDRA. Вследствие уникальных характеристик MedDRA (многоосность, специфичность), такой РТ-SOC подход может быть дополнен другими способами вывода данных (например, по вторичным SOC, представление по групповым терминам [HLT, HLG], и так далее), в зависимости от цели вывода данных. Например, если большое количество сообщений описывают сходное медицинское состояние, их можно представить следующими способами:

- Множеством различных РТ («размывание» сигнала)
- Различными способами группировки терминов
- Представлением в различных SOC

В SOC, где пользователи интуитивно не ожидают обнаружить термины из сообщений, например, SOC *Общие нарушения и реакции в месте введения*, SOC *Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния*, SOC *Травмы, интоксикации и осложнения процедур*, SOC *Инфекции и инвазии*). См. примеры в таблице ниже:

PTs из первичного SOC <i>Общие нарушения и реакции в месте введения и вторичного SOC <i>Нарушения со стороны сердца</i></i>
PT <i>Чувство дискомфорта в груди</i>
PT <i>Боль в грудной клетке</i>
PT <i>Периферический отек</i>
PT <i>Внезапная смерть</i>
PT <i>Локальный отек</i>
PT <i>Отек вследствие заболеваний сердца</i>
PT <i>Периферический отек у новорожденного</i>
PT <i>Сердечная смерть</i>

Примеры из MedDRA версии 23.0

3.2.1 Обзор по первичному системно-органному классу

Рекомендуется выполнять этот обзор в качестве первого этапа извлечения данных и для планирования дальнейшего анализа.

Представление всех данных обеспечивает возможность просмотра всех явлений; оно может быть полезным для идентификации кластеров данных по SOC. При представлении иерархии, кластеры можно выявить на уровнях HGLT или HLT.

- Цели:
 - Включение всех явлений (ни одно не пропущено)
 - Представление данных в полном соответствии с иерархией MedDRA.
- Метод:

Просмотр по первичному SOC, включая HGLTs, HLTs и PTs, может использоваться для стандартных таблиц (данные клинических исследований и постмаркетинговые данные), а также для кумулятивных кратких обзоров (постмаркетинговые данные) может быть представлен по первичным SOC и PT. В зависимости от цели для вывода данных, может быть полезно использовать представление первичного SOC и PT; для больших массивов данных может быть предпочтительным представление по SOC и по групповым терминам (HGLT и HLT).

Согласованный на международном уровне порядок SOC был разработан для обеспечения единообразия, независимо от используемых языка и алфавита (См. Рисунок 5). Порядок SOC основан на относительной важности каждого SOC в сообщениях о НР/НЯ (см. *Вводное руководство MedDRA* и *Файлы ASCII MedDRA*). Использование согласованного на международном уровне порядка может быть уместно для некоторых регуляторных функций, например, для «Общей характеристики лекарственного препарата». Организациям следует согласовать порядок SOC при подготовке данных для представления, если организации совместно используют данные.

Представление данных в виде таблиц или в графическом виде может способствовать пониманию со стороны пользователя. На рисунках 6, 7 и 8 представлены примеры такого представления.

На рисунках 9a и 9b показаны данные применения одного препарата у двух популяций пациентов. Для каждой популяции пациентов, сообщения разбиты на группы по SOC и по источнику сообщения. Верхняя полоса в каждой паре показывает количество сообщений от потребителей (синий), а нижняя полоса показывает сообщения от специалистов здравоохранения (красная).

При необходимости дальнейшей детализации информации, нежелательные явления можно представить по РТ с убывающей частотой встречаемости.

Для более детального анализа требуется медицинская экспертиза для определения, какие термины следует сгруппировать для анализа.

➤ **Достоинства:**

- Позволяет анализировать распределение данных, помогает идентифицировать области специального интереса для более детального анализа.
- Группировка терминов выявляет родственные РТ, способствует идентификации представляющего интерес медицинскому состоянию
- Один РТ отображается только один раз, что предотвращает двойной счет.
- Обзор по первичному SOC может быть единственным и достаточным для небольших наборов данных.

➤ **Ограничения:**

- Поскольку метод основан на закреплении РТ за первичным SOC, может быть неточной группировка терминов, связанных с медицинским состоянием или синдромом, поскольку такие термины могут находиться в разных SOC.
- Пользователь может не обнаружить явления там, где он ожидает их найти из-за правил MedDRA для расположения терминов.
- При применении в больших базах данных возможен вывод большого объема данных

3.2.2 Общее представление небольших наборов данных

Если профиль безопасности состоит из короткого списка РТs (например, на ранних стадиях клинической разработки), представление таких РТs может быть адекватным. На Рисунке 10 приведен такой пример.

3.2.3 Целенаправленный поиск

Целенаправленный поиск может быть полезным для дальнейшего изучения представляющих интерес медицинских концепций. Например, целенаправленный поиск можно использовать для определения количества представляющих интерес случаев или явлений для ответа на запрос регуляторного органа.

В некоторых ситуациях, таких как перечисленных ниже (заметьте, список не является исчерпывающим), пользователи могут разработать специфический поиск в дополнение к обзору по первичному системно-органному классу (см. Раздел 3.2.1).

- Дальнейшего исследования кластера, выделенного в выводе по первичному SOC
- Ранее идентифицированных проблем безопасности (например, известные класс-эффекты, результаты токсикологических и доклинических исследований и т.д.)
- Мониторирования явлений специального интереса
- Ответов на запросы регуляторных органов

Ниже перечисляются подходы к целенаправленному поиску. Порядок применения этих подходов может зависеть от ресурсов, экспертных знаний, систем и других факторов.

3.2.3.1 Целенаправленный поиск по вторичным SOC

Такой целенаправленный поиск дополняет обзор по первичному системно-органному классу (см. раздел 3.2.1), рассматривая распределения по вторичным SOC и обеспечивая таким образом более полное представление данных, которое достигается за счет возможностей многоосной структуры MedDRA.

➤ **Метод:**

Метод, используемый для целенаправленного поиска по вторичным SOC, может зависеть от особенностей базы данных организации. Возможные опции включают:

- Запрос по SOC, HLGТ и HLT уровням с включением связей как с первичными, так и с вторичными связями с SOC при представлении.
- Вывод PTs по вторичным SOC с помощью алгоритма (см. Рисунок 11)
- Если в базе данных невозможно сделать вывод данных по вторичным SOC, выполните запрос с использованием имеющихся средств (например, программируя список всех индивидуальных PTs с закреплением за первичным и вторичными SOC.
- Браузеры MSSO (десктопный и веб-браузер) имеют опции для представления терминов по закреплению за вторичными SOC при экспорте из корзины/накопителя результатов поиска, или терминов, выбранных и загруженных в корзину/накопитель при анализе иерархии. Такие свойства браузеров позволяют пользователям просматривать и экспортировать термины с закреплением за вторичными SOC в табличном формате без использования специальных программ.

Пример

Программирование списка PT по первичному и вторичным SOC	
	SOC <i>Нарушения со стороны органа зрения</i>
	HLGT <i>Нарушения зрения</i>
	HLT <i>Патология зрительных путей</i>
	PT <i>Хиазмальный синдром</i>
	PT <i>Компрессия зрительного нерва (первичный SOC)</i>
(первичный SOC)	PT <i>Нарушения со стороны зрительного нерва</i>
	PT <i>Нейропатия зрительного нерва» (первичный SOC)</i>
(первичный SOC)	PT <i>Токсическая нейропатия зрительного нерва</i>
	PT <i>Атрофия зрительной коры головного мозга</i>
	PT <i>Поражение зрительного пути</i>
Для 3 из 7 PT первичным является SOC «Нарушения со стороны нервной системы»	

Пример из версии MedDRA 23.0

➤ Достоинства:

Многоосные связи дополняют возможности использования групповых терминов. Данный метод компенсирует ограничения вывода данных по первичному SOC, описанное в Разделе 3.2.1.

➤ Ограничения:

- Может отображать только термины, представленные в одном SOC или HLGT/HLT, которые могут не содержать все термины, связанные с медицинским состоянием.
- Метод представления PTs как по первичному, так и по вторичным SOC может привести к двойному подсчету случаев/событий.

4. СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЕ ЗАПРОСЫ MedDRA

4.1 ВВЕДЕНИЕ

Стандартизированные запросы MedDRA (SMQ) созданы для стандартизации идентификации и извлечения данных по безопасности.

С 2003 года SMQ совместно разрабатывались Советом международных научных-медицинских организаций (CIOMS) и ICH (в том числе MSSO и JMO), представляющих как индустрию, так и регуляторные органы. SMQ — это группа терминов из одного или нескольких SOC, которые относятся к определенному медицинскому состоянию или области интереса. Термины, включенные в SMQ,

относятся к признакам, симптомам, диагнозам, синдромам, физикальным данным, данным лабораторных и других исследований и т. п., которые ассоциированы с медицинским состоянием или областью интереса.

В 2020 году, рабочая группа (РГ) CIOMS по разработке SMQ завершила работу над последним SMQ из заранее запланированных тем, и количество SMQs, разработанных РГ, достигло 107. Начиная с COVID-19 (SMQ) в MedDRA версии 23.1, MedDRA MSSO является ответственной за *ad hoc* разработку новых тем SMQ совместно с международными экспертами из регуляторных органов и индустрии

Перед использованием SMQ пользователи должны внимательно прочитать «Вводное руководство по стандартизированным запросам MedDRA (SMQ)», чтобы хорошо понимать область применения SMQ и корректно использовать опции поиска, такие как алгоритмы и значимость термина в алгоритме.

4.2 ДОСТОИНСТВА SMQ

Как и для всех типов запросов MedDRA, пользователям SMQ следует помнить о нескольких факторах, которые могут влиять на извлечение данных, включая характеристики базы данных, процессы преобразования данных и контроля версий MedDRA. См. Раздел 3.1 для более детальной информации.

➤ Достоинства SMQ включают:

- Применение во множестве терапевтических областей
- Валидированную логику поиска, пригодную для многократного использования
- Стандартизированный обмен информацией по безопасности
- Единообразное извлечение данных
- Поддержание со стороны MSSO и JMO

4.3 ОГРАНИЧЕНИЯ SMQ

- SMQ не охватывают все медицинские аспекты или проблемы безопасности
- SMQ изменяются и совершенствуются после разработки, в период использования в реальной практике.

4.4 МОДИФИКАЦИИ SMQ И ЗАПРОСЫ, СОЗДАННЫЕ В ОРГАНИЗАЦИИ

В случае внесения каких-либо изменений в содержание терминов или структуру SMQ, запрос больше не может называться «SMQ», а вместо этого должен называться «модифицированный запрос MedDRA на основе SMQ» («modified MedDRA query based on an SMQ»). См. раздел 5.1 для получения более подробной информации о модификации SMQ.

Ни в коем случае запрос, созданный для удовлетворения специфической потребности организации, не должен называться «SMQ» своим создателем. Это необходимо для того, чтобы не возникало путаницы с SMQ, одобренными ICH,

которые применяются другими пользователями MedDRA. Допускается любое альтернативное название запроса, созданного организацией, при условии отсутствия возможности спутать его с SMQ, одобренным ICH.

4.5 SMQ И ОБНОВЛЕНИЯ ВЕРСИЙ MedDRA

Каждый SMQ связан со специфической версией MedDRA. SMQ являются частью каждого нового выпуска MedDRA, поддерживается MSSO и JMO, а также соответствует терминам из соответствующей версии MedDRA.

Как и для любого поиска в MedDRA, обязательно надо документировать использованную при поиске версию MedDRA (и SMQ).

Изменения SMQ, которые имеются в каждой новой версии MedDRA, включают (но не ограничиваются) следующим:

- Добавлением PTs
- Удалением PT из SMQ (инактивацией PT)
- Изменением области применения термина в поиске (например, термин узкого поиска стал термином широкого поиска)
- Реструктуризацией SMQ (например, изменением позиции SMQ в иерархии)
- Создание нового SMQ

Полное описание типов изменений SMQ, ознакомьтесь с документом MedDRA «Информация о заявках на изменение» (см. Приложение, Раздел 6.1). Изменения, вошедшие в каждую новую версию, описываются в документе «Что нового в MedDRA» для каждой версии (Кумулятивные изменения находятся в файлах ASCII в полях с названиями “Term_addition_version” и “Term_last_modified_version”).

Версии запроса SMQ и закодированных данных, в которых производится поиск, должны совпадать, поскольку несоответствие может привести к непредсказуемым результатам. Например, если SMQ из старой версии MedDRA используется для данных, закодированных в более поздней версии, не будут извлечены данные, закодированные в термины, которые отсутствуют в SMQ более ранней версии.

Пример

Последствия несовпадения версий закодированных данных и SMQ
<p>PT <i>Гормон-рецептор-положительный рак молочной железы</i> был добавлен к SMQ <i>Злокачественные опухоли молочной железы</i> в версии MedDRA 23.0.</p> <p>Использование версии 22.1 этого SMQ, которая не содержит указанный PT, не позволит идентифицировать случаи, закодированные в этот термин в базе данных с помощью версии MedDRA 23.0.</p>

Пример из версий MedDRA 22.1 и 23.0

4.6 SMQs – ВЛИЯНИЕ КОНВЕРТАЦИИ ИСТОРИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Метод конвертации данных, закодированных в других терминологиях (например, COSTART), также влияет на применение и вывод данных с помощью SMQ. См. Раздел 2.1.2, *Влияние метода конвертации данных*

4.7 ЗАПРОС НА ИЗМЕНЕНИЕ SMQ

Пользователям рекомендуется подавать заявки на изменение в MSSO и JMO для улучшения практической ценности и функциональности SMQs. При подаче заявки на изменение следует представить обоснование (и, возможно, результаты тестирования). Возможно, MSSO потребует больше времени для оценки запроса на изменение SMQ, чем на обычный запрос.

До подачи заявки на изменение SMQ пользователю следует ознакомиться с документами об SMQ в отношении критериев включения и исключения.

4.8 ТЕХНИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ SMQ

Браузеры MSSO (как десктопный браузер, веб-браузер и мобильный браузер) обеспечивают поиск и просмотр содержания SMQ, а также отображают дополнительную информацию, такую как описание SMQ (определение) и примечания, о разработке этого SMQ. В дополнение, десктопный и веб-браузер позволяют загружать для анализа набор закодированных данных и «прогонять» данные по SMQs.

У MSSO и JMO можно получить электронную таблицу Excel, содержащую термины каждого активного SMQ (См. Приложение, Раздел 6.1). Эта электронная таблица позволяет пользователю переносить термины SMQ в средства для создания запросов. Спецификация для связанных с SMQ файлов находится в документе «Формат дистрибутивных файлов MedDRA», предоставляемый в каждой версии MedDRA.

На вебсайте MedDRA имеется список служебных программ для технической поддержки SMQs (См. Приложение, Раздел 6.1).

4.9 ПРИМЕНЕНИЕ SMQ

SMQ были разработаны, чтобы учесть высокую степень детализации и уникальные особенности MedDRA, а также для максимального повышения вероятности выявления всех терминов, связанных со специфическим представляющим интерес медицинским состоянием.

Пользователь должен сначала изучить список имеющихся SMQ, чтобы определить, какие из них можно применить к представляющему интерес вопросу. Если SMQ может быть применим, пользователь должен изучить документацию во Вводном руководстве по SMQ, чтобы понять назначение и определение SMQ. Дополнительно для определения применимости SMQ пользователь может изучить, какие термины в нем содержатся.

После применения выбранного SMQ к закодированным данным необходимо выполнить оценку результатов поиска (т.е. извлеченных данных) на соответствие представляющему интерес вопросу. Одних только результатов вывода данных может быть недостаточно для оценки данных (например, частоты возникновения заболевания). Определите и задокументируйте критерии для оценки (извлеченных) случаев.

Как правило, извлекается больше случаев/явлений, чем в конечном итоге будет проанализировано из-за присутствия «шума». Эта свойство имеет большее значение для «широких» поисков, но, в принципе, также влияет на «узкие» поиски.

4.9.1 Клинические исследования

SMQ могут использоваться для клинических исследований, когда профиль безопасности еще не полностью установлен, особенно для агрегированных данных. В этом случае большинство имеющихся SMQ (если не все) могут использоваться, возможно, на регулярной основе.

В качестве альтернативы пользователь может использовать один или несколько SMQ, которые относятся к предварительно идентифицированной области интереса (например, на основе доклинических данных или класс-специфического эффекта) для дальнейшей оценки.

Пример

Целенаправленные исследования безопасности
При разработке плана анализа данных для целенаправленного исследования безопасности, учитывайте использование терминов узкого поиска из SMQ для агрегации представляющих интерес явлений.

4.9.2 Постмаркетинг

4.9.2.1 Целенаправленные поиски

Специфический SMQ или избранные SMQ могут использоваться для извлечения релевантных случаев для дальнейшего медицинского анализа.

Пример

Новый сигнал по безопасности
Компания заподозрила новый сигнал о панкреатите в связи с новым продуктом для лечения ВИЧ. Для анализа данных следует использовать SMQ <i>Острый панкреатит</i>

4.9.2.2 Выявление сигнала

Полный набор SMQ может использоваться в базе данных для обнаружения сигналов. Пользователь может использовать узкие термины или более специфичные

уровни иерархических SMQ (т.е. SMQ нижнего уровня), чтобы свести к минимуму ослабление/размывание сигнала.

4.9.2.3 Оповещение об индивидуальном случае

SMQ также могут использоваться для создания «списка наблюдения» (то есть автоматической системы уведомления) для оповещения пользователя о поступающих случаях, которые необходимо срочно проанализировать.

Пример

Оповещение об индивидуальном случае
О представляющей интерес медицинской проблеме необходимо сообщать в уполномоченный орган в соответствии с одобренным планом управления рисками. Узкий поиск соответствующего SMQ или специфичный уровень иерархического SMQ могут быть применены для идентификации представляющих интерес случаев.

4.9.2.4 Периодические отчеты

SMQ могут помочь агрегировать релевантные случаи для непрерывного анализа специфических проблем по безопасности для периодических отчетов по безопасности. Также SMQ могут использоваться для других рутинных анализов агрегированных данных (например, сообщений об отсутствии эффекта) для периодических отчетов.

4.10 ОПЦИИ ДЛЯ ПОИСКА В SMQ

У некоторых SMQ есть опции, которые могут использоваться для совершенствования специфического поиска. Наиболее часто используемыми опциями являются широкие и узкие поисковые запросы. По определению, широкий поисковый запрос включает в себя как термины как узкого, так и широкого поисковых запросов.

Некоторые SMQ являются иерархическими (т.е. содержат один или несколько субзапросов/субпоисков). В других SMQ используются алгоритмы, а в одном запросе (SMQ «Системная красная волчанка») специфическим терминам для признаков, симптомов и результатов лабораторных исследований присваивается коэффициент значимости, чтобы облегчить идентификацию случаев.

4.10.1 Широкий и узкий поиски

Большинство SMQ имеют PTs и узкого, и широкого поисковых запросов. Узкие PTs с большей вероятностью будут идентифицировать только представляющие интерес явления (высокая специфичность), в то время как широкий поисковый запрос предназначен для идентификации дополнительных возможных явлений (высокая чувствительность). Некоторые явления, извлеченные с помощью широкого

поискового запроса, при дальнейшем анализе могут быть не связаны с представляющим интерес состоянием. Пользователю следует выбрать тип поискового запроса (узкий или широкий), более пригодный для изучаемого вопроса. На Рисунке 12 приведен пример вывода данных при узком и широком поисковых запросах.

Если препарат находится на ранних стадиях клинической разработки или недавно вышел в обращение, рекомендуется использовать широкий поиск.

Пример

Использование широкого поиска
При оценке нового сигнала о лактацидозе при использовании SMQ <i>Лактацидоз</i> , узкие термины могут применяться для идентификации явлений, когда был сообщен специфический диагноз; однако, при этом не извлекаются явления, когда были сообщены признаки и симптомы. Если дополнительно требуется найти случаи без специфического диагноза (но с сообщенными признаками или симптомами), тогда следует применить широкий поисковый запрос (то есть комбинацию терминов узкого и широкого поисковых запросов)

4.10.2 Иерархические SMQs

Несколько SMQ имеют иерархическую структуру (один или более уровней субзапросов с возрастающей специфичностью). Пользователь может выбрать поисковый запрос, наиболее применимый к изучаемому вопросу или комбинацию субзапросов SMQ при необходимости.

Вводное руководство по SMQ содержит примечания для оптимального использования каждого иерархического SMQ. Пример иерархического SMQ приведен ниже (SMQ *Гематопозитические цитопении*)



Пример

Использование иерархии в SMQ
Представляющее интерес медицинское состояние – тромбоцитопения. SMQ <i>Гемопозитическая цитопения</i> может быть излишне «широким», поскольку содержит субзапросы для снижения других клеток крови (например, SMQ <i>Гемопозитическая лейкопения</i>). Пользователь может выбрать только один субзапрос SMQ <i>Гемопозитическая тромбоцитопения</i> в таком случае.

4.10.3 Алгоритмические SMQ

Алгоритм представляет собой комбинацию терминов, которая, если присутствует в одном случае, с большей вероятностью идентифицирует представляющий интерес случай, чем изолированный термин из широкого поискового запроса (см. таблицу ниже). Широкие термины алгоритмического SMQ подразделяются на **категории**, которые объединяют орган-специфические признаки или симптомы, термины результатов исследований и так далее. (Заметьте: категории терминов в широком поиске помечены B, C, D и так далее). Применение алгоритма может уменьшить уровень «шума» (то есть, нерелевантных случаев).

Использование алгоритмического SMQ без применения алгоритма (то есть использование только узкого и широкого поисковых запросов) приведет к отличию от результатов, полученных с применением алгоритма.

Пример

Алгоритмический SMQ (SMQ Анафилактическая реакция)*		
Категория B - Верхние дыхательные пути	Категория C - Ангioneвротический отек/ крапивница и т.д.	Категория D - Сердечно- сосудистые заболевания/гипотензия
Острая респираторная недостаточность	Аллергический отёк	Снижение артериального давления
Астма	Ангиоотёк	Снижение диастолического артериального давления
Отек бронхов	Эритема	Снижение систолического артериального давления
Алгоритм: <ul style="list-style-type: none">• Случай = A (Узкий термин – не включен в таблицу)• Или термины из категории B и категории C• Или термин или из категории B или из категории C плюс термин из категории D		

* Не все термины из указанных категорий перечислены в таблице

SMQ *Системная красная волчанка* является алгоритмическим SMQ с присвоенной значимостью для включенных в него PTs (например, PT Плевральный выпот = 3);

при этом суммарный балл терминов в одном случае более 6 означает, что случай может представлять интерес.

Не стоит предполагать, что все программы поддерживают алгоритмические SMQ.

4.11 SMQ И ГРУППОВЫЕ ТЕРМИНЫ MEDDRA

Извлечение данных с использованием групповых терминов MedDRA может отличаться от извлечения данных с использованием соответствующего SMQ.

Пример

Сравнение – SMQ и групповые термины
Подозреваемой проблемой являются Сердечные аритмии (например, по результатам вывода данных по первичному SOC). Если сравнить случаи, извлеченные с HLGT <i>Нарушения сердечного ритма</i> , со случаями, извлеченными с SMQ <i>Нарушения сердечного ритма (аритмии сердца)</i> , с SMQ будет извлечено большее количество случаев, потому что он включает дополнительные термины из других SOC, такие как SOC <i>Лабораторные и инструментальные данные</i> .

5. КАСТОМИЗИРОВАННЫЕ ПОИСКИ

При использовании MedDRA возможно множество опций для поиска, описанных выше. Однако могут возникнуть ситуации, когда необходим кастомизированный поиск.

5.1 МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ПОИСК MedDRA НА ОСНОВЕ SMQ

Изменяйте содержание терминов или структуру SMQ, только если для этого существуют веские основания, поскольку любые изменения делают его нестандартным (см. Раздел 4.4).

В случае любых изменений SMQ он должен именоваться как «модифицированный запрос MedDRA на основе SMQ». Все изменения оригинального SMQ должны быть задокументированы.

Если модифицированный запрос MedDRA на основе SMQ планируется использовать на регулярной основе, обновления версий и техническое обслуживание запроса являются ответственностью организации, которая его создала.

Пример

Модифицированный запрос MedDRA на основе SMQ	
Нужны дополнительные PTs	Продукт исследуется на предмет возможного сигнала безопасности «деменция», пользователь решил использовать SMQ <i>Деменция</i> . Для такого специфического продукта может потребоваться PT <i>Нарушение внимания</i>
Исключение PTs	При изучении возможного удлинения интервала QT для антипсихотического препарата известно, что препарат вызывает гипотензию и обморок. При использовании SMQ <i>Полиморфная желудочковая пароксизмальная тахикардия или удлинение интервала QT</i> (широкий поиск), пользователь решил исключить PT <i>Синкопе</i> во избежание чрезмерного «шума» при извлечении данных
Изменение области применения термина SMQ (широкий или узкий поиск)	При изучении возможной гипергликемии и сахарного диабета для продукта в SMQ <i>Гипергликемия или впервые выявленный сахарный диабет</i> имеется PT <i>Увеличенная потребность в инсулине</i> в широком поиске. Для такого запроса может быть полезным включение PT <i>Увеличенная потребность в инсулине</i> в узкий поиск.

5.2 КАСТОМИЗИРОВАННЫЕ ЗАПРОСЫ

Учитывайте следующие аспекты при создании кастомизированного запроса для данных, закодированных с MedDRA.

- Лица, ответственные за создание нестандартного запроса, должны:
 - обладать медицинскими знаниями;
 - знать структуру и характеристики MedDRA (например, иерархию, многоосность) и общее содержание групп MedDRA (SOC, HGLT и HLT);
 - понимать характеристики и структуру данных.
- Должна быть определена специфичность поиска.
- На начальном этапе основной фокус направлен на SOC, связанный с представляющим интерес состоянием. Например, кастомизированный поиск для выявления патологии почек должен начинаться с SOC «Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей».
- Всегда должны анализироваться одноосные SOC (SOC Лабораторные и инструментальные данные, SOC Хирургические и медицинские процедуры и SOC Социальные обстоятельства). Также может быть полезно просмотреть термины в других SOC, которые не относятся к системам органов (например, SOC Общие нарушения и реакции в месте введения, SOC Травмы, отравления и осложнения процедур и SOC Беременность, послеродовые и перинатальные состояния).

- Может быть полезно идентифицировать релевантные термины для запросов, используя следующие подходы:
 - просмотр MedDRA «снизу вверх» (сначала термины на уровнях LLT и PT);
 - просмотр MedDRA «сверху вниз» (начиная с уровня SOC и спускаясь вниз по иерархии).
- Рассмотрите вторичные связи многоосных терминов, поскольку так могут быть найдены дополнительные релевантные термины для запроса. Например, PT Одышка можно найти с другими PT для обозначения респираторных симптомов в его первичном SOC Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, а также его можно найти вместе с другими сердечными симптомами в его вторичном SOC Нарушения со стороны сердца.
- Включайте групповые термины (HGLT, HLT), если возможно (но помните о предостережениях, описанных в Разделе 2.5.1).
- В целом, запросы должны строиться из PT и групповых терминов. Избегайте использования LLT для построения запросов, если только не требуются очень специфичные концепции (например, виды бактерий).
- Учитывайте необходимость сохранения кастомизированного запроса для дальнейшего использования; при изменении версий MedDRA запрос надо будет поддерживать/обновлять.
- Кастомизированный запрос, который может быть полезен другим пользователям MedDRA, можно подать в MSSO в виде заявки на внесение изменений для возможной разработки SMQ.

6. ПРИЛОЖЕНИЕ

6.1 ССЫЛКИ И РЕФЕРЕНСЫ

На веб-сайте MedDRA (www.meddra.org) можно найти следующие документы и инструменты:

- Руководство «Выбор термина MedDRA: важные аспекты» (также находится на вебсайте JMO: www.pmrj.jp/jmo/)
- Краткое руководство «Выбор термина MedDRA: важные аспекты»
- Краткое руководство «Извлечение и представление данных MedDRA: важные аспекты»
- MedDRA «Важные аспекты: Сопутствующий документ», (также находится на вебсайте JMO: www.pmrj.jp/jmo/)
- Вводное руководство по MedDRA
- Вводное руководство по стандартизированным запросам MedDRA (SMQ)
- Информационный документ «Запрос на внесение изменений в MedDRA»
- Веб-браузер MedDRA *
- Мобильный браузер MedDRA*
- Desktopный браузер MedDRA
- Отчет о версии MedDRA (с указанием всех изменений в новой версии) *
- Средство анализа версий MedDRA (сравнивает любые две версии) *
- Практические рекомендации по использованию MedDRA
- Даты перехода на новые версии MedDRA
- Таблица активных SMQ*
- Список служебных программ, поддерживающих SMQ

* Требуется ID и пароль для доступа

На веб-сайте ICH (<http://www.ich.org>) можно найти следующие документы:

- ICH E2E: Планирование деятельности по фармаконадзору

На веб-сайте CIOMS (www.cioms.ch) можно найти следующие документы:

- Разработка и рациональное использование стандартизированных запросов MedDRA (SMQs): извлечение нежелательных лекарственных реакций с MedDRA. Второе издание.

6.2 РИСУНКИ

ДРУГАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ ТЕРМИНЫ	№ СЛУЧАЕВ	MedDRA версия 23.0 ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ ТЕРМИНЫ	№ СЛУЧАЕВ
Инфекция	15	Инфекция верхних дыхательных путей Назофарингит Инфекция Инфекция нижних дыхательных путей Кожная инфекция	7 2 1 4 1
Боль в животе	9	Боль в животе Боль в верхних отделах живота Болезненность живота	4 3 2
Случайная травма	4	Повреждение Глубокий порез кожи Растяжение связки Травма в области спины	1 1 1 1

Рисунок 1 – Как данные, закодированные одной концепцией в другой терминологии, могут быть выражены несколькими PTs в MedDRA. Пример из MedDRA версии 23.0.

Сообщенное явление (% пациентов)	ДРУГАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ		MedDRA версия 23.0	
	Закодировано (термин) (% пациентов)	Система органов/SOC (% пациентов)	PT (% пациентов)	SOC (% пациентов)
Гипергликемия (4.1)	Гипергликемия (10.5)	Нарушение метаболизма и питания (10.5)	Гипергликемия (4.1)	Нарушение метаболизма и питания (4.1)
Повышение уровня сахара в крови (2.7)				
Повышение глюкозы (2.2)			Повышение уровня глюкозы в крови (6.4)	Лабораторные и инструментальные данные (6.4)
Высокая глюкоза крови (1.0)				
Повышенная глюкоза (0.5)				

Рисунок 2 – Множество терминов MedDRA могут быть использованы для кодирования сходных медицинских состояний из SOC с «нарушением» и ассоциированные лабораторные находки из SOC Лабораторные и инструментальные данные. Пример из MedDRA версии 23.0.

Предпочтительный термин	Явления/случаи		Комментарий
	MedDRA Версия 22.1	MedDRA Версия 23.0	
Перелом седалищной кости	15	0 (больше не является PT)	В MedDRA версии 22.1, <i>Перелом седалищной кости</i> был PT, а в версии 23.0 от был понижен до LLT в PT <i>Перелом костей таза</i>
<i>Перелом костей таза</i>	5	20	

Рисунок 3 – Влияние изменений версий MedDRA – понижение PT

Пример из MedDRA версии 23.0.

SOC (System Organ Class)		Number of all reactions*	Number of reactions* where outcome of report was fatal
HLGT	PT		
Nervous system disorders			
Mental impairment disorders			
Mental impairment (excl dementia and memory loss)	Disturbance in attention	1	0
Movement disorders (incl parkinsonism)			
Dyskinesias and movement disorders NEC	Psychomotor hyperactivity	2	0
Tremor (excl congenital)	Tremor	3	0
Neurological disorders NEC			
Disturbances in consciousness NEC	Somnolence	1	0
Neurological signs and symptoms NEC	Dizziness	1	0
Seizures (incl subtypes)			
Seizures and seizure disorders NEC	Convulsion	2	0
<i>Nervous system disorders SOC Total</i>		10	0
Psychiatric disorders			
Anxiety disorders and symptoms			
Anxiety symptoms	Activation syndrome	1	0
	Agitation	2	0
	Anxiety	2	0
	Stress	1	0
Depressed mood disorders and disturbances			
Depressive disorders	Depression	1	0
Disturbances in thinking and perception			
Thinking disturbances	Thinking abnormal	1	0
Schizophrenia and other psychotic disorders			
Psychotic disorder NEC	Psychotic disorder	1	0
Sleep disorders and disturbances			
Disturbances in initiating and maintaining sleep	Insomnia	1	0
<i>Psychiatric disorders SOC Total</i>		10	0

Рисунок 4 – Построчный список вывода данных по первичным SOC, MedDRA версия 17.1 – пример. Заметьте, что часть PT являются многоосными, однако, цифры показывают только закрепление за первичным SOC.

Алфавитный порядок SOC (английский алфавит)	Международно согласованный порядок SOC
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Инфекции и инвазии
Нарушения со стороны сердца	Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы)
Врожденные, семейные и генетические нарушения	Нарушения со стороны крови и лимфатической системы
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нарушения со стороны иммунной системы
Эндокринные нарушения	Эндокринные нарушения
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения метаболизма и питания
Желудочно-кишечные нарушения	Психические расстройства
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нарушения со стороны нервной системы
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушения со стороны органа зрения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта
Инфекции и инвазии	Нарушения со стороны сердца
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Нарушения со стороны сосудов
Лабораторные и инструментальные данные	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
Нарушения метаболизма и питания	Желудочно-кишечные нарушения
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы)	Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки
Нарушения со стороны нервной системы	Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния	Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Алфавитный порядок SOC (английский алфавит)	Международно согласованный порядок SOC
Проблемы с продуктом	Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния
Психические расстройства	Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Врожденные, семейные и генетические нарушения
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Общие нарушения и реакции в месте введения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Лабораторные и инструментальные данные
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Травмы, интоксикации и осложнения процедур
Социальные обстоятельства	Хирургические и медицинские процедуры
Хирургические и медицинские процедуры	Социальные обстоятельства
Нарушения со стороны сосудов	Проблемы с продуктом

Рисунок 5 – Алфавитный порядок SOC (английский алфавит) и международно согласованный порядок SOC. Пример из MedDRA версии 23.0.

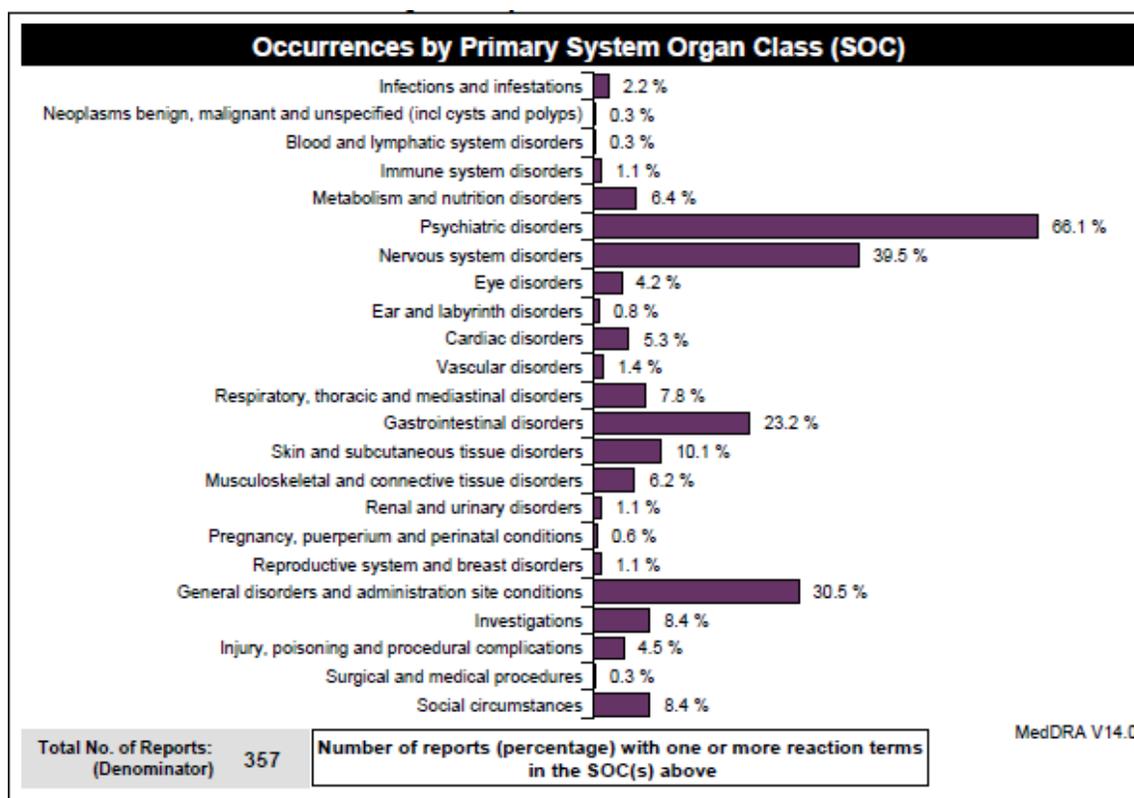


Рисунок 6 – Пример графического представления данных (частота встречаемости по первичному SOC)

Figure 2
Relative frequency of events per primary [1] and per secondary [2] SOC

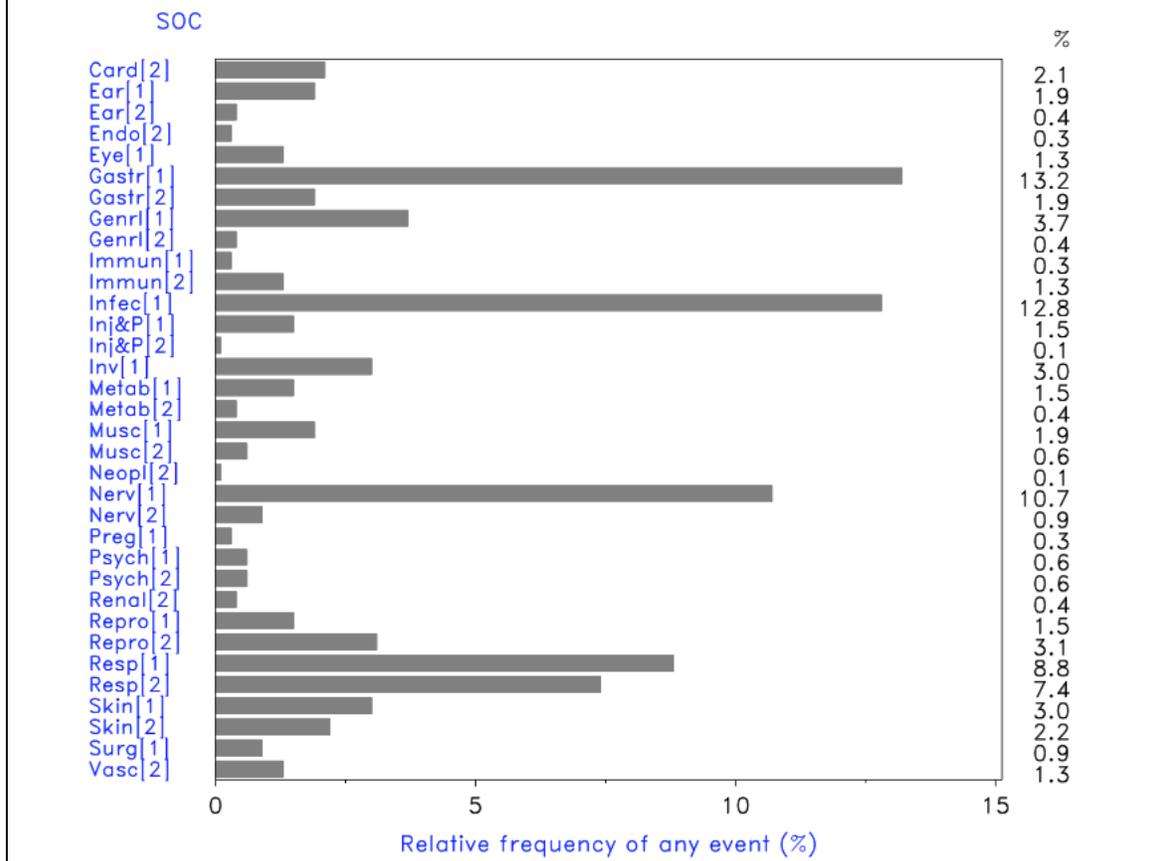


Рисунок 7 – Пример графического представления данных (частота встречаемости по первичному и вторичному SOC).

System Organ Class	Number of All Reactions*	Reactions* (% of total)	Number of Reactions* where outcome of AR report was fatal
Gastrointestinal disorders	1	1.92 %	0
General disorders and administration site conditions	10	19.23 %	0
Hepatobiliary disorders	2	3.85 %	0
Immune system disorders	1	1.92 %	0
Infections and infestations	1	1.92 %	0
Investigations	7	13.46 %	0
Metabolism and nutrition disorders	1	1.92 %	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	1.92 %	0
Nervous system disorders	10	19.23 %	0
Psychiatric disorders	10	19.23 %	0
Renal and urinary disorders	2	3.85 %	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	3.85 %	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	7.69 %	0
Total Number of Reactions:	52	100.00 %	0

Пример 8 – Пример табличного представления данных (частота встречаемости по первичному SOC)

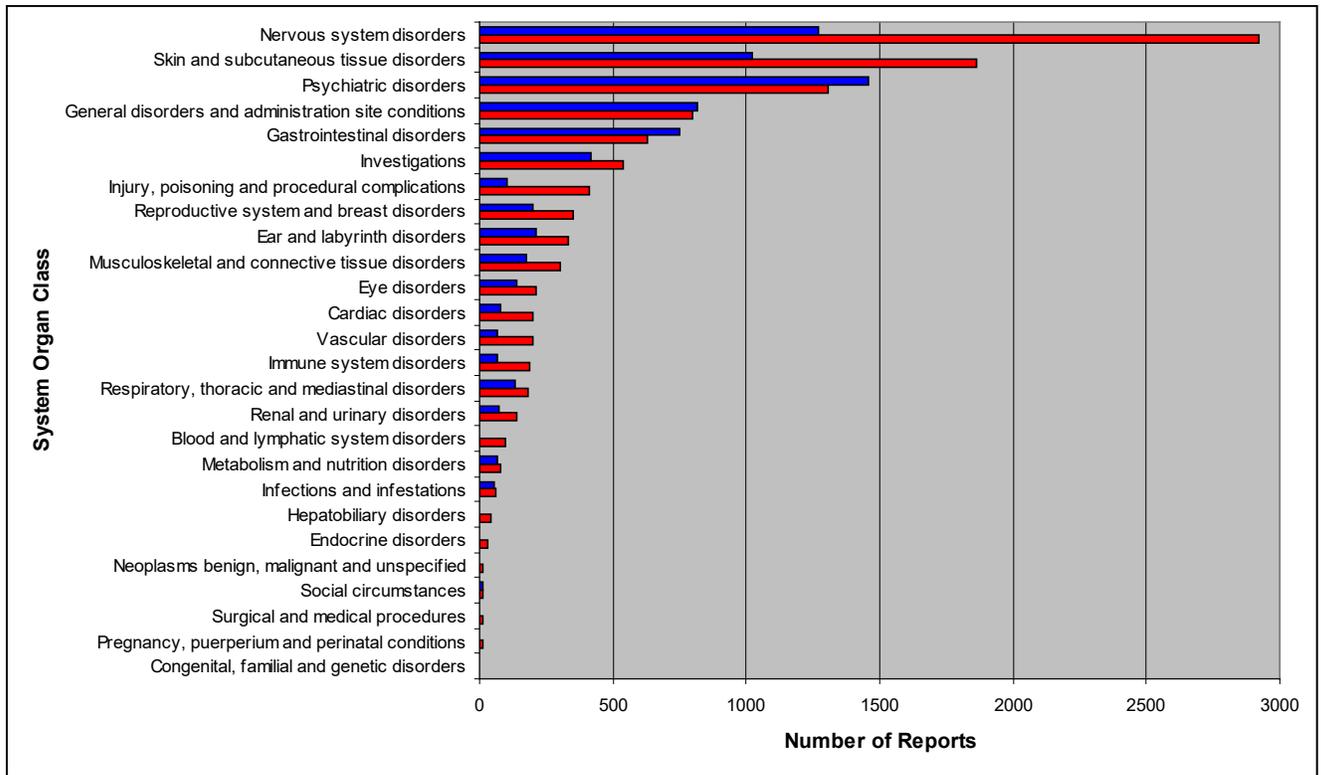


Рисунок 9а – Верхняя полоса в каждой паре показывает количество сообщений от потребителей (синий цвет), и нижняя полоса показывает сообщения от специалистов здравоохранения (красный цвет) (Группа 1).

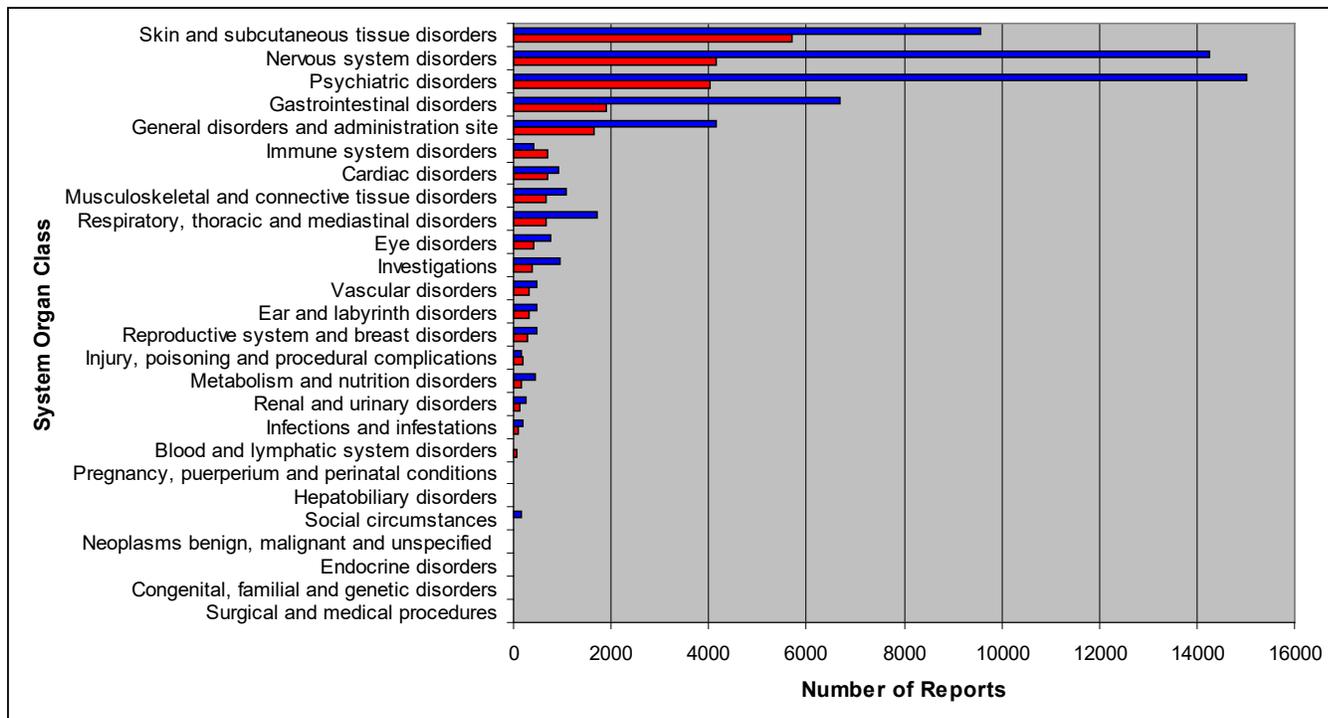


Рисунок 9b – Верхняя полоса в каждой паре показывает количество сообщений от потребителей (синий цвет), и нижняя полоса показывает сообщения от специалистов здравоохранения (красный цвет) (Группа 2)

Most Frequent On-Therapy Adverse Events
 PTs sorted by relative risk

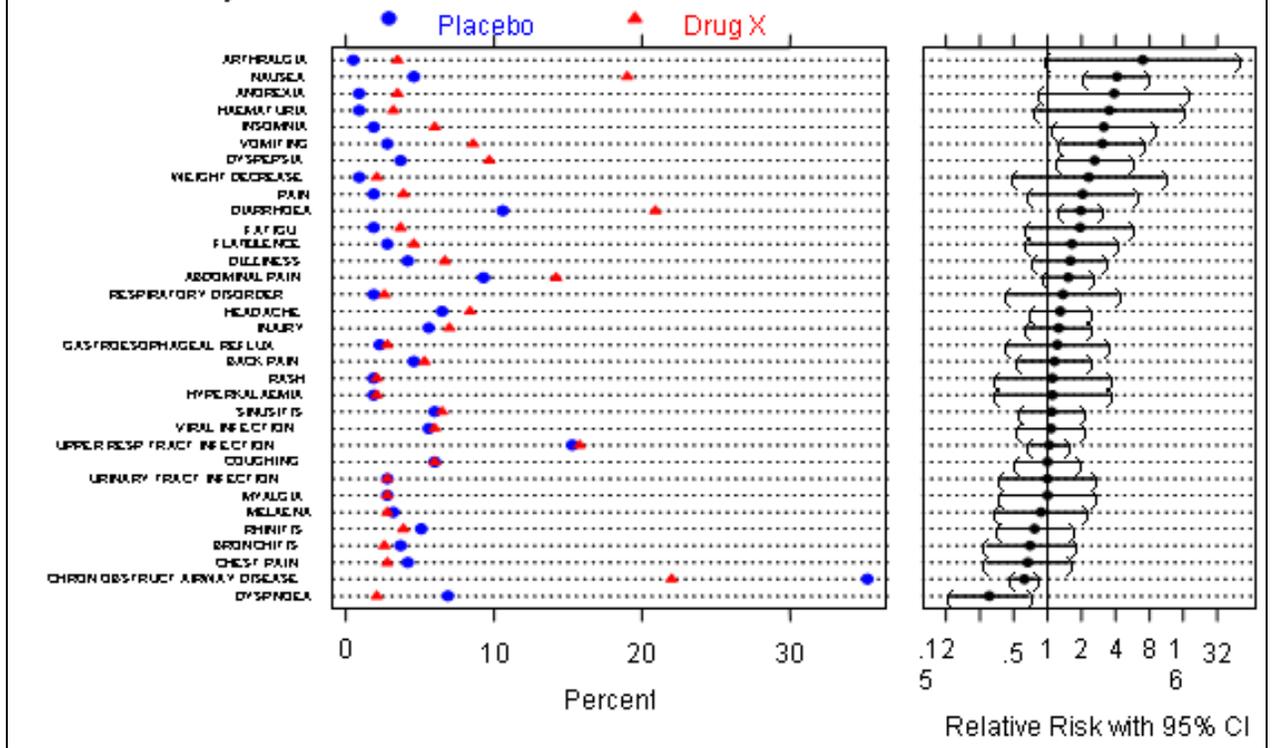


Рисунок 10 – Для небольших объемов данных, представление PTs может быть достаточным и адекватным.

SOC Инфекции и Инвазии

Анализ по первичному SOC

Нежелательные явления (MedDRA v23.0)	25 мг Исцелин (N=44)	Плацебо (N=15)
<i>SOC Инфекции и Инвазии</i>	14 (31.8%)	4 (26.7%)
<i>PT Инфекция верхних дыхательных путей</i>	5	2
<i>PT Синусит</i>	3	0
<i>PT Инфекция мочевыводящих путей</i>	2	1
<i>PT Ушная инфекция</i>	2	0
<i>PT Вирусная инфекция</i>	2	0
<i>PT Бронхит</i>	1	0
<i>PT Грипп</i>	1	0
<i>PT Местная инфекция</i>	0	1
<i>PT Инфекция нижних дыхательных путей</i>	1	0
<i>PT Пневмония</i>	1	0
<i>PT Зубной абсцесс</i>	1	0

Пример из MedDRA версии 23.0

Анализ по вторичным SOC (те же самые данные, что и выше)

Нежелательные явления (MedDRA v23.0)	25 mg Исцелин (N=44)	Плацебо (N=15)
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
PT <i>Инфекция верхних дыхательных путей</i>	5	2
PT <i>Синусит</i>	3	0
PT <i>Бронхит</i>	1	0
PT <i>Грипп</i>	1	0
PT <i>Инфекция нижних дыхательных путей</i>	1	0
PT <i>Пневмония</i>	1	0
<i>SOC Инфекции и инвазии</i>		
PT <i>Вирусная инфекция</i>	2	0
PT <i>Местная инфекция</i>	0	1
<i>SOC Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		
PT <i>Инфекция мочевыводящих путей</i>	2	1
<i>SOC Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>		
PT <i>Ушная инфекция</i>	2	0
<i>SOC Желудочно-кишечные нарушения</i>		
PT <i>Зубной абсцесс</i>	1	0

Пример из MedDRA версии 23.0

Рисунок 11 – Запрограммированный вывод по первичному и вторичным SOC

Бронхиальная астма или бронхоспазм (SMQ) Случаи – Узкий поиск (с 1-JAN-2008)			
ID	MedDRA_PT	ДОСЛОВНО_СООБЩЕНО	ДАТА_СОЗДАНИЯ
045	Астма	Приступ астмы	01-APR-2008
063	Астма	Тяжелая астма	10-JUN-2008
060	Астма, провоцируемая физической нагрузкой	Астма при нагрузке	30-MAY-2008
091	Бронхоспазм	Спазм бронхов	12-AUG-2008
074	Бронхоспазм	Бронхоконстрикция	03-JUL-2008
100	Гиперреактивность бронхов	Гиперреактивность дыхательных путей	20-SEP-2008
069	Гиперреактивность бронхов	Повышенная чувствительность бронхов	21-JUN-2008

Бронхиальная астма или бронхоспазм (SMQ) Случаи – Широкий поиск (с 1-JAN-2008)			
ID	MedDRA_PT	ДОСЛОВНО_СООБЩЕНО	ДАТА_СОЗДАНИЯ
023	Аллергическое респираторное заболевание	Респираторная аллергия	18-FEB-2008
045	Астма	Приступ астмы	01-APR-2008
063	Астма	Тяжелая астма	10-JUN-2008
060	Астма, провоцируемая физической нагрузкой	Астма при нагрузке	30-MAY-2008
016	Бронхиальная обструкция	Бронхиальная обструкция	16-JAN-2008
039	Бронхиальная обструкция	Бронхиальная обструкция	14-MAR-2008
091	Бронхоспазм	Спазм бронхов	12-AUG-2008
074	Бронхоспазм	Бронхоконстрикция	03-JUL-2008
100	Гиперреактивность бронхов	Гиперреактивность дыхательных путей	20-SEP-2008
069	Гиперреактивность бронхов	Повышенная чувствительность бронхов	21-JUN-2008
088	Обструктивное нарушение дыхательных путей	Обструкция дыхательных путей	29-JUL-2008
049	Обструктивное нарушение дыхательных путей	Обструкция дыхательных путей	20-APR-2008
022	Свистящее дыхание	Свист в легких	16-FEB-2008
031	Свистящее дыхание	Свист в легких	02-MAR-2008
106	Свистящее дыхание	Свистящие хрипы	28-SEP-2008
046	Свистящее дыхание	Приступ свистящего дыхания	06-APR-2008

Рисунок 12 – Результаты узкого и широкого поисков SMQ