



OSVĚDČENÉ POSTUPY MedDRA®

**Organizace pro údržbu a podpůrné
služby MedDRA (MSSO)**

**Doporučení pro implementaci a
používání MedDRA**

2018

Zřeknutí se odpovědnosti a autorská poznámka

Obchodní známka MedDRA® je registrována International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations v zastoupení ICH.

Tento dokument je chráněn autorským právem a smí být s výjimkou loga MedDRA a ICH užíván, reprodukován, šířen, překládán, pozměňován, upravován nebo začleňován do jiných dokumentů na základě veřejné licence za předpokladu, že v takových dokumentech jsou vždy uznána autorská práva ICH. V případě jakýchkoli úprav, změn nebo překladů musí být provedena přiměřená opatření, aby bylo jasně označeno, odděleno nebo jinak identifikováno, že byly provedeny změny originálního dokumentu. Musí být jasně zamezeno jakémukoli dojmu, že úprava, změna nebo překlad originálního dokumentu jsou schváleny nebo podporovány ICH.

Tento dokument je poskytován „tak jak je“ bez jakéhokoli druhu záruky. V žádném případě nemohou být ICH ani autoři originálního dokumentu odpovědní za jakékoli škody, nároky či jiné typy odpovědnosti, vzniklé užíváním originálního dokumentu.

Výše uvedená licence se nevztahuje na obsah poskytnutý třetími stranami. Proto pro dokumenty, kde jsou autorská práva udělena třetí stranou, musí být práva pro šíření získána od příslušného držitele.

Obsah

1. ÚVOD.....	1
2. ALOKACE PRIMÁRNÍCH TŘÍD ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ (SOC) V MEDDRA. 2	2
2.1 ÚČEL	2
2.2 MEDDRA JAKO STANDARD ICH	2
2.3 SMYSL PRIMÁRNÍ SOC.....	3
2.4 MŮŽE BÝT SPOJENÍ NA PRIMÁRNÍ SOC ZMĚNĚNO?	3
3. ŘÍZENÍ POUŽÍVÁNÍ POLOLETNÍCH VERZÍ MEDDRA PRO HLÁŠENÍ JEDNOTLIVÝCH PŘÍPADŮ	5
3.1 ÚČEL	5
3.2 PŘEHLED	5
3.3 DOPORUČENÍ.....	5
4. IMPLENENTACE MEDDRA A METODIKA VERZÍ V KLINICKÝCH STUDÍÍCH....	7
4.1 ÚČEL	7
4.2 PŘEHLED	7
4.3 ZVAŽOVANÉ MOŽNOSTI	7
4.4 DOPORUČENÍ.....	9
5. METODIKA VYDÁVÁNÍ VERZÍ	10
5.1 ÚČEL	10
5.2 PŘEHLED	10
5.3 ZVAŽOVANÉ MOŽNOSTI	10
6. DOPORUČENÍ PRO IMPLEMENTACI DOPLNĚNÝCH TERMÍNŮ V MEDDRA..	12
6.1 ÚČEL	12
6.2 PŘEHLED	12
6.3 DOPORUČENÍ.....	12

SEZNAM TABULEK

Tabulka 5-1 Typy metodiky vydávání verzí	11
--	----

1. ÚVOD

Účelem tohoto dokumentu Osvědčené postupy MedDRA je poskytnout doporučení Organizace pro údržbu a podporu MedDRA (MSSO) pro implementaci a používání MedDRA. Jeho cílem je podporovat přesné a konzistentní používání MedDRA uživateli po celém světě.

Tento dokument poskytuje informace o osvědčených postupech v několika tématech týkajících se používání MedDRA. Neurčuje regulační požadavky ani se nezabývá problémy s databází. Organizacím se doporučuje, aby dokumentovaly vlastní osvědčené postupy ve směrnících pro konkrétní organizace, které by měly být v souladu s tímto dokumentem Osvědčené postupy MedDRA.

Dokument Osvědčené postupy MedDRA má pět oddílů:

- Alokace primárních tříd orgánových systémů (SOC) v MEDDRA
- Řízení používání pololetních verzí MedDRA pro hlášení jednotlivých případů
- Implementace MedDRA a metodika verzí v klinických studiích
- Metodika vydávání verzí
- Doporučení pro implementaci doplněných termínů v MedDRA

Doporučujeme uživatelům, aby se obrátili na MSSO Help Desk s libovolnými otázkami nebo připomínkami ohledně dokumentu Osvědčené postupy MedDRA.

2. ALOKACE PRIMÁRNÍCH TŘÍD ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ (SOC) V MedDRA

2.1 ÚČEL

Tento oddíl objasňuje princip zařazování do primárních SOC v MedDRA a vysvětlení, proč by primární SOC neměly být individuálně určovány uživateli MedDRA. To narušuje jednu z hlavních funkcí MedDRA jakožto regulačního standardu.

2.2 MedDRA JAKO STANDARD ICH

MedDRA byl vytvořen expertní pracovní skupinou ICH, aby vyřešil mnohá omezení starších terminologií pro nežádoucí účinky. Organizace užívající tyto terminologie si je v minulosti volně „upravovaly“ (např. přidávaly vlastní termíny), aby je přizpůsobily vlastním potřebám a překonaly jejich omezení. Výsledkem tehdy byl nedostatek jakékoli standardní terminologie pro hlášení nežádoucích účinků regulačním orgánům. Záměrem ICH při vývoji MedDRA bylo mít standardní, medicínsky precizní a dobře udržovanou terminologii k usnadnění komunikace.

Některá konkrétní použití MedDRA jsou:

- shromažďuje hlášené termíny v medicínsky smysluplných skupinách pro přehledy, analýzy a/nebo souhrny bezpečnostních dat
- usnadňuje určení běžných souborů dat pro vyhodnocení klinických a bezpečnostních informací
- usnadňuje konzistentní vyhledávání specifických případů nebo medicínských stavů v databázi
- zlepšuje konzistenci při porovnávání a chápání bezpečnostních signálů a shromážděných klinických dat
- usnadňuje elektronické sdílení bezpečnostních klinických informací

ICH též pověřila skupinu expertů na lékovou bezpečnost (z regulačních úřadů a průmyslu), aby navrhla dokument „*Výběr termínů MedDRA: body ke zvážení*“ (“*MedDRA Term Selection: Points to Consider*”) jako příručku pro uživatele MedDRA ke kódování nežádoucích účinků, osobní a sociální anamnézy a indikací. Tento dokument, schválený ICH, uvádí (**tučně** pro zdůraznění):

*„MedDRA je standardizovaná terminologie. Zásadně se neprovádějí strukturální změny v MedDRA ad hoc. **Přirazení termínů napříč SOC je v terminologii předurčeno a nemělo by být měněno uživateli.***

2.3 SMYSL PRIMÁRNÍ SOC

MedDRA je multi-axiální terminologie, což znamená, že preferovaný termín (PT) může být spojen s více než jednou SOC. Např. PT *Dyspnoe* je spojen s SOC *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy* (orgánový systém jeho manifestace) a s SOC *Srdeční poruchy* (kvůli jeho spojení se srdečním onemocněním). Každý PT má přiřazenu primární SOC, aby se zabránilo „dvojímu započítávání“ při získávání informací ze všech SOC (tj. kumulativní datový výstup SOC-by-SOC). Ostatní SOC, se kterými je multi-axiální PT spojen, se nazývají „sekundární“ SOC.

Ve většině případů je PT vztahující se k nemocem, příznakům a symptomům spojen primárně se SOC podle místa manifestace. Například pro PT *Dyspnoe* je primární SOC *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*. Nicméně pro tři typy termínů platí výjimka:

- Termíny pro vrozené a dědičné vady jsou primárně spojeny s SOC *Vrozené, familiární a genetické vady*
- Termíny pro benigní a maligní novotvary jsou primárně spojeny s SOC *Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*. Toto neplatí pro termíny cyst a polypů. Tyto termíny mají svou primární SOC podle místa manifestace.
- Termíny pro infekce jsou primárně spojeny se SOC *Infekce a infestace*.

Tato pravidla pro přiřazování primárních SOC byla zavedena, protože MedDRA byl vyvinut, aby určité kritické problémy (vrozené vady, novotvary a infekce) soustředil na specifická místa v MedDRA k usnadnění detekce bezpečnostních signálů. Všimněte si prosím, že napojení na primární SOC jsou napevno zakotvena v ASCII souborech MedDRA.

2.4 MŮŽE BÝT SPOJENÍ NA PRIMÁRNÍ SOC ZMĚNĚNO?

Ano, kterýkoli obecný nebo hlavní předplatitel ať komerční, neziskový/nekomerční nebo regulační může pro každý termín podat návrh na změnu přiřazení k primární SOC cestou obvyklého postupu Žádost o změnu. MSSO při zvážení požadavku předplatitele pečlivě přezkoumá navržené zdůvodnění s již zavedenými alokačními pravidly.

MSSO si je vědoma, že kódovací pracovníci a manažeři terminologie jsou někdy organizacemi žádání o přeřazení primárních SOC pro určité PT. Jak již zmíněno výše, MSSO velmi odrazuje od této praxe, protože věří, že to ohrožuje záměr MedDRA být standardní terminologií. Například hodnotitel regulačního úřadu by obtížně porovnával bezpečnostní data podobných přípravků ze dvou různých organizací, pokud by jedna

Alokace primárních tříd orgánových systémů v MedDRA

používala volné přiřazení PT do SOC dle vlastního výběru a druhá by používala standardní primární alokace SOC.

3. ŘÍZENÍ POUŽÍVÁNÍ POLOLETNÍCH VERZÍ MEDDRA PRO HLÁŠENÍ JEDNOTLIVÝCH PŘÍPADŮ

3.1 ÚČEL

Účelem tohoto oddílu je poskytnout doporučení MSSO týkající se problému vydávání verzí MedDRA a jejich implementace pro spontánní hlášení jednotlivých případů a hlášení jednotlivých případů před uvedením na trh.

3.2 PŘEHLED

Aktualizované verze MedDRA jsou jak silnou stránkou terminologie, tak i současně jednou z jejích největších problémů. Dřívější terminologie nebyly ani správně udržovány, ani neměly aktualizovaná vydání pro opravu chyb nebo zohlednění pokroků v medicíně. MSSO byla vytvořena, aby vyřešila oba tyto problémy. MedDRA je v současné době poskytován předplatitelům jako pololetní verze používající přísná medicínská a technická hodnocení všech Žádostí o změnu. Používání aktualizovaných verzí MedDRA přináší problémy při spontánních a pre-marketingových hlášeních jednotlivých případů. Na základě komentářů, které k tomuto problému obdržela MSSO od uživatelů této terminologie, vydává tato organizace následující doporučení. Tato doporučení by neměla být vnímána jako oficiální pokyny schválené regulačními úřady, nicméně MSSO doufá, že tato doporučení budou brána v potaz, až budou regulační úřady v budoucnu navrhovat pokyny týkající se tohoto problému.

3.3 DOPORUČENÍ

MedDRA MSSO vydává pro uživatele MedDRA následující doporučení ohledně spontánních a pre-marketingových hlášení jednotlivých případů:

- 1) MedDRA by měl být používán pro spontánní postmarketingová a pre-marketingová hlášení jednotlivých případů závažných nežádoucích účinků.
- 2) Všechna hlášení by měla být provedena pomocí nejnovější vydané verze MedDRA. Číslo verze vydání MedDRA použité pro kódování dat by mělo být součástí všech hlášení.
- 3) Rozhodnutí o překódování historických dat je ponecháno na uvážení jednotlivých organizací.

4) Nové vydání verze MedDRA by se mělo stát verzí pro hlášení první pondělí druhého měsíce po jejím vydání. Chcete-li synchronizovat tuto událost přes ICH regiony, MSSO doporučuje pro přepnutí půlnoc GMT, z neděle na pondělí. Například :

- 1. březen - vydán MedDRA X.0
- první pondělí v květnu - MedDRA X.0 se stává verzí pro hlášení

- 1. září - vydán MedDRA X.1

první pondělí v listopadu - MedDRA X.1 se stává verzí pro hlášení

Uvedená změna data a času se používá k tomu, aby měli uživatelé dost času k přípravě svých systémů k přechodu na novou verzi MedDRA.

Pro hlášení jednotlivých případů je třeba, aby byli odesílatel a příjemce dat synchronizováni s verzemi MedDRA. Uživatelé, kteří mohou rychle aktualizovat a ověřit své systémy s každým novým vydáním MedDRA, by si měli být vědomi, že pokud odešlou hlášení pomocí nové verze MedDRA před hromadným přechodem na novou verzi, může být hlášení zcela odmítnuto nebo přinejmenším vyhozeno z automatického zpracování do manuálního režimu, což zpomalí zpracování hlášení.

4. IMPLENENTACE MedDRA A METODIKA VERZÍ V KLINICKÝCH STUDIÍCH

4.1 ÚČEL

Účelem tohoto oddílu je poskytnutí doporučení MSSO k problematice verzí MedDRA a jejich implementace v klinických studiích.

4.2 PŘEHLED

Aktualizované verze MedDRA jsou jak silnou stránkou terminologie, tak i současně jednou z jejích největších problémů. Dřívější terminologie nebyly řádně udržovány, ani nebyly včas aktualizovány, aby mohly řešit chyby či reflektovat pokroky v medicíně. MSSO byla vytvořena, aby vyřešila oba tyto problémy. MedDRA je v současnosti poskytován předplatitelům jako pololetní verze používající přísná medicínská a technická hodnocení všech Žádostí o změnu. Problémem vydávání aktualizovaných verzí MedDRA je to, že většina klinických studií probíhá delší dobu (tj. více než 6 měsíců) a regulační hlášení také pokrývají delší období (např. Integrated Safety Summary).

4.3 ZVAŽOVANÉ MOŽNOSTI

Pro kódování v MedDRA u klinických studií je pochopitelné, že mnohé organizace nemusí chtít překódovávat data tak často, jako jsou dostupné aktualizace MedDRA. Předpokládá se, že projekt nebo studie jako taková “zamrzne” (tzn. využívá po celou dobu svého trvání stejnou verzi MedDRA) a teprve později v projektu/studii případně překóduje data.

Pro účely tohoto oddílu je projekt definován jako řada souvisejících individuálních klinických studií. Proto je-li v tomto oddílu použito slovo projekt, odkazuje tím na všechny související klinické studie jako celek.

Existuje několik možností pro zacházení s verzemi s relativními klady a zápory. Následuje stručný rozbor možností:

Možnost 1 - “Zamrznutí” na začátku na celou dobu projektu a hlášení ve stále stejné verzi MedDRA.

- všechny studie v rámci projektu budou kódovány ve stejné verzi MedDRA
- všechna hlášení budou generována ve stejné verzi MedDRA
- lepší konzistence kódování a analýzy v rámci souvisejících studií
- hlášení a provedené analýzy jsou prováděny v rámci stejné verze terminologie, ve které byla data kódována

Implementace MedDRA a metodika verzí v klinických studiích

- způsobuje problémy, zejména u dlouhodobějších projektů, kvůli aktualizaci označení, které bude používat nejnovější verzi MedDRA, jakož i neumožňuje využívat vylepšení v následujících verzích
- vyžaduje od organizace ukládání více verzí databáze MedDRA a pro každou verzi údržbu pravidel pro kódování

Možnost 2 – “Zamrznutí” v počátku projektu a hlášení podle nejnovější verze MedDRA

- všechny studie v rámci projektu budou kódovány ve stejné verzi MedDRA
- všechna hlášení budou generována ve stejné verzi MedDRA.
- lepší konzistence kódování a analýzy v rámci souvisejících studií
- nejnovější verze MedDRA bude užitá pro hlášení s použitím struktury nejnovější verze. Například pokud je PT přesunutý z jednoho HLT do jiného ve verzi použité pro hlášení, pak bude ve výstupu v odlišném HLT, než byl původně kódován
- v závislosti na délce studií nebo projektu by se rozdílly ve verzích použitých pro kódování a hlášení mohly stát ještě významnějšími

Možnost 3 - “Zamrznutí” v počátku každé studie v projektu a hlášení v nejnovější verzi MedDRA

- studijní data jsou kódována v nejnovější verzi MedDRA
- menší rozdíl v čase mezi významným objemem studijních dat (fáze III) a vývojem označení
- přináší výhodu ve vylepšeních MedDRA v následných verzích
- v závislosti na délce studií nebo projektu by rozdílly ve verzích použitých pro kódování a hlášení mohly být ještě významnější

Možnost 4 - počkat s kódováním do dokončení každé studie a použít nejnovější verzi MedDRA pro kódování a hlášení

- kódování by mohlo být více konzistentní
- přináší výrazné zvýšení pracovního stresu na konci každé studie
- neumožňuje žádnou analýzu kódovaných dat před ukončením studie

Možnost 5 - „Zamrznutí“ na začátku každé studie v rámci projektu a případné překódování dat podle nejnovější verze při ukončení studie podle kritérií definovaných v plánu projektu. Výstup dat je vždy podle nejnovější verze MedDRA.

- Podle zpracovaného plánu projektu zhodnotí organizace, zda soubor změn překročí únosnou míru. Jestliže existuje medicínský profit z překódování dat, budou data překódována do nejnovější verze MedDRA. Jinak bude hlášení rovnou generováno v nejnovější verzi MedDRA.
- dlouho trvající studie by byly aktualizované a lépe analyzované nejnovější verzí MedDRA
- menší rozdíl v čase mezi významným objemem studijních dat (fáze III) a vývojem označení
- hlášení na úrovni projektu by použilo aktuální verzi MedDRA

Možnost 6 – překódování dat všech studií v projektu průběžně v nejnovější verzi MedDRA

- všechna studijní data by byla aktualizována s každou verzí a byla by konzistentní pro hlášení
- odstraní se problém se sladěním postmarketingových dat, protože tato budou hlášena v nejnovější verzi MedDRA
- vyžaduje překódování všech studií do nejnovější verze MedDRA

4.4 DOPORUČENÍ

Pro data z klinických studií doporučuje MSSO možnost 5 nebo 6 (viz. výše). Tyto možnosti jsou z hlediska provedení schůdné a umožňují organizacím vybrat si nejlepší možnosti pro svůj proces.

5. METODIKA VYDÁVÁNÍ VERZÍ

5.1 ÚČEL

Účelem tohoto oddílu je popsat různé metodiky verzí, které mohou být aplikovány na data, když organizace zavádějí novou verzi MedDRA.

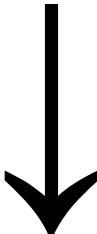

5.2 PŘEHLED

Každá organizace by měla mít strategii používání verzí, která by měla být zdokumentována. Strategie vydávání verzí se může lišit mezi bezpečnostními databázemi a databázemi klinických studií. Například nemusí být nutné aktualizovat údaje klinických studií ze starších studií, pokud se data v současné době nepoužívají nebo nebudou v budoucnu používat. Na druhou stranu mohou být vyžadovány postmarketingové bezpečnostní informace v aktuální verzi (nebo blízké verzi) MedDRA a poté se použijí v doporučení pro aktualizaci verze.

5.3 ZVAŽOVANÉ MOŽNOSTI

Uživatelé by měli zvolit neoptimálnější přístup založený na charakteristikách organizace. Volitelné metody popsané níže mohou být použity k dokumentaci v rozsahu, ve kterém organizace uplatnila novou verzi MedDRA. Tyto metody by neměly být interpretovány jako regulační požadavky, ale mohou být použity k efektivní komunikaci mezi organizacemi a v organizacích.

Následující tabulka shrnuje typy metodik vydávání verzí:

Metoda	Popis	Intenzita zdrojů	Přesnost dat
1	Začněte používat novou verzi pro kódování nových dat; žádné překódování stávajících dat	Nejméně	Nejméně
2	Identifikujte doslovné termíny spojené s neaktuálními LLT a překódujte stávající data		
3	Identifikujte doslovné termíny spojené s neaktuálními LLT a překódujte stávající data a Překódujte doslovné termíny do nových LLT, které mají přímou nebo lexikální shodu		
4	Identifikujte doslovné termíny spojené s neaktuálními LLT a překódujte stávající data a Překódujte doslovné termíny do nových LLT, které mají přímou nebo lexikální shodu a Překódujte doslovné termíny do nových LLT, které jsou přesnějšími termíny	Nejvíce	Nejvíce

Tabulka 5-1 Typy metodiky vydávání verzí

Tento seznam nemusí být kompletní; mohou být použity jiné metodiky vydávání verzí. V závislosti na tom, jak jsou data MedDRA uložena v databázi, mohou být potřebné další kroky, aby se zajistila konzistence při vyhledávání a hlášení dat, včetně medicínského hodnocení údajů po použití metodiky verze.

Pozn. Metoda 4 je nejnáročnější na zdroje a metoda 1 nejméně náročná. Existují další body, které je třeba zvážit: Překódování do LLT, které mají nové přímé shody nebo jsou přesnějšími termíny (metoda 4), poskytuje nejpresnější data ve srovnání s jinými metodami.

MSSO a Japonská organizace pro údržbu (JMO) poskytují nástroje, které pomáhají uživateli při porovnávání změn mezi verzemi MedDRA. The Version Report (poskytovaná MSSO a JMO) je tabulka obsahující seznam všech změn mezi aktuální verzí MedDRA a předchozí verzí; tato tabulka je dodávána s každým novým vydáním MedDRA. MSSO také poskytuje nástroj MedDRA Version Analysis Tool (MVAT) - pro analýzu verzí MedDRA, který usnadňuje identifikaci a porozumění dopadu změn mezi jakýmkoli dvěma verzemi MedDRA, včetně těch, které nejsou sousední.

6. DOPORUČENÍ PRO IMPLEMENTACI DOPLNĚNÝCH TERMÍNŮ V MedDRA

6.1 ÚČEL

Účelem tohoto oddílu je poskytnout doporučení MSSO týkající se problému užívání doplněných termínů MedDRA.

6.2 PŘEHLED

MSSO navrhla a zavedla údržbu MedDRA tak, aby poskytovala rychlou a přesnou odpověď na Žádosti o změnu od uživatelů. Po přijetí Žádosti o změnu obdrží uživatel od MSSO první potvrzení přijetí žádosti během 48 hodin od přijetí v MSSO. Žádost o změnu je pak zpracována mezinárodním lékařským týmem a konečný výsledek je uživateli zaslán do 7-10 kalendářních dnů od prvního přijetí v MSSO. Schválené Žádosti o změnu jsou označeny jako doplněné změny v MedDRA a jsou zveřejněny na webových stránkách MSSO na vědomí všech uživatelů. V původním plánu procesu Žádostí o změnu MedDRA se očekávalo, že může nastat situace, kdy po revizi terminologie před vydáním následující verze v ní může doplněný termín chybět; to se dosud nestalo. MSSO změnila tento proces tak, že pokud je přidán doplňkový termín, stává se součástí MedDRA terminologie a nebude vymazán.

Existuje však problém při používání doplněných MedDRA termínů. Doplněná vydání nejsou považována za „oficiální“ vydání MedDRA. Organizace, které doplněné termíny používají, činí tak s rizikem. To nespočívá v tom, že by termín nebyl zahrnut v příštím vydání MedDRA, ale v tom, že ne všechny organizace a regulační autority jsou schopné je přijímat jako platné termíny. Dle stanoviska regulační autority to může pro předkládající organizaci znamenat zpomalení zpracování, protože se na podání bude hledět jako na výjimku. Zpracování v režimu výjimky může být spojeno s ručním zadáváním nebo odmítnutím podání. Při stanovování pravidel pro užití doplněných MedDRA termínů při vyplňování elektronických podání je třeba vzít v úvahu validační procesy, které jsou součástí jejich akceptace.

6.3 DOPORUČENÍ

MSSO vydává následující doporučení:

1. Organizace by měly používat doplněné termíny interně podle svých obchodních potřeb.
2. Organizace, které sdílejí data s jinými organizacemi, musí mít jasnou představu o postoji ostatních organizací k používání doplněných termínů.
3. Organizace, které předkládají regulační hlášení, musí být informovány o postoji regulační autority, která hlášení přijímá, k používání doplněných termínů.
4. Pokud regulační autorita doplněné termíny nepoužívá, měla by organizace omezit jejich použití pro hlášení.

Doporučení pro implementaci doplněných termínů v MedDRA

5. Pokud je použití doplněných termínů nezbytné, měla by organizace jejich užití pro hlášení koordinovat s regulační autoritou.