

TERUGZOEKEN EN PRESENTATIE VAN GEGEVENS IN MedDRA®: PUNTEN OM TE OVERWEGEN

**Door de ICH onderschreven leidraad voor
MedDRA-gebruikers
over gegevensoutput**

Beknopte versie

2018

Vrijwaringsclausule en verklaring m.b.t. het auteursrecht

Het MedDRA®-handelsmerk is door IFPMA gedeponeerd namens de ICH

Dit document is door het auteursrecht beschermd en kan, met uitzondering van de MedDRA- en ICH-logo's, worden gebruikt, gereproduceerd, in andere werken verwerkt, aangepast, gemodificeerd, vertaald of onder een openbare vergunning gedistribueerd mits het auteursrecht van de ICH te allen tijde in het document wordt erkend. In geval van een aanpassing, modificatie of vertaling van het document moeten alle redelijke stappen worden ondernomen om in het originele document aangebrachte veranderingen of op het originele document gebaseerde wijzigingen duidelijk aan te duiden, te onderscheiden of anderszins te identificeren. Elke indruk dat de aanpassing, modificatie of vertaling van het originele document door de ICH is goedgekeurd of gesponsord, moet worden voorkomen.

Het document wordt zonder enigerlei garantie verstrekt 'zoals het is'. In geen geval zullen de ICH of de schrijvers van het originele document aansprakelijk zijn voor enige claim, schade of andere aansprakelijkheid die voortvloeit uit het gebruik van het document.

De bovenstaande toestemmingen gelden niet voor inhoud die door derden is verstrekt. Daarom moet goedkeuring voor reproductie van documenten waarvan het auteursrecht eigendom is van een derde, worden verkregen van de houder van dit auteursrecht.

Inhoudsopgave

DEEL 1 – INLEIDING	1
1.1 – Doelstellingen van dit document	2
1.2 – Redenen om MedDRA te gebruiken	2
1.3 – Hoe dit document te gebruiken	2
DEEL 2 – ALGEMENE PRINCIPES	3
2.1 – De kwaliteit van de brongegevens	3
2.1.1 Overwegingen m.b.t. gegevensconversie	3
2.1.2 Impact van de gegevensconversiemethode	4
2.2 – Documentatie van de praktijken voor gegevensretrieval en -presentatie.....	5
2.3 – MedDRA mag niet gewijzigd worden	5
2.4 – Eigenschappen van organisatiespecifieke gegevens	5
2.5 – Eigenschappen van MedDRA die impact hebben op gegevensretrieval en -analyse.....	6
2.5.1 Groeperingstermen (HLT's en HLTG's).....	6
2.5.2 Granulariteit.....	6
2.5.3 Multi-axialiteit.....	7
2.6 – Versiebeheer in MedDRA	8
DEEL 3 – ALGEMENE ZOEKOPDRACHTEN EN RETRIEVAL	9
3.1 – Algemene principes.....	9
3.2 – Algehele presentatie van veiligheidsprofielen	10
3.2.1 Overzicht volgens primaire klasse van orgaansystemen	11
3.2.2 Gerichte zoekbewerkingen.....	11
DEEL 4 – GESTANDAARDISEERDE MedDRA-ZOEKOPDRACHTEN	12
4.1 – INLEIDING	12
4.2 – Voordelen van SMQ's	12
4.3 – Beperkingen van SMQ's.....	13
4.4 – Modificaties van SMQ's en door organisaties samengestelde zoekopdrachten.....	13
4.5 – SMQ's en versiewijzigingen in MedDRA.....	13

4.6 – Technische tools voor SMQ's.....	14
4.7 – Toepassingen van SMQ's	14
4.7.1 Klinische onderzoeken	14
4.7.2 Post-marketing	14
4.8 – Opties voor zoekbewerkingen in SMQ's	15
DEEL 5 – SPECIALE ZOEKBEWERKINGEN	15
5.1 – Gemodificeerde MedDRA-zoekopdracht op basis van een SMQ	15
5.2 – Speciale zoekopdrachten	15
DEEL 6 – BIJLAGE	17
<u>6.1</u> – Koppelingen en literatuur	17

DEEL 1 - INLEIDING

De terminologie van de **Medical Dictionary for Regulatory Activities** (MedDRA) is opgezet voor het uitwisselen van regelgevingsinformatie voor door mensen gebruikte medische producten. De harmonisatie van de uitwisseling van gecodeerde gegevens in MedDRA is uitsluitend mogelijk als gebruikers consequent zijn in de toewijzing van termen voor verbatim meldingen van symptomen, tekenen, aandoeningen enz.

MedDRA is een grote terminologie met zeer specifieke ('granulaire') termen die termen van het laagste niveau (LLT's, lowest level terms) worden genoemd en die dienen om de woorden van de meldende nauwkeurig weer te geven (verbatim termen). LLT's zijn in het algemeen synoniemen gekoppeld aan hun moedertermen die voorkeustermen (PT's, preferred terms) worden genoemd. PT's zijn ook betrekkelijk specifiek en zijn talrijk.

Hoewel een in hoge mate granulaire terminologie zoals MedDRA de interpretatie bij de gegevensinvoer minder noodzakelijk maakt, heeft dit een impact op de procedures voor het terugzoeken, sorteren en presenteren van gegevens zoals vereist bij de ondersteuning van geneesmiddelontwikkeling, geneesmiddelbewaking en risicomanagement. De hiërarchische structuur van MedDRA faciliteert de gegevensretrieval door te voorzien in groeperingstermen (termen van het hoogste niveau [HLT's, high level terms] en termen van groepen van het hoogste niveau [HLGT's, high level group terms]) die de zeer specifieke termen die voor de codering worden gebruikt, in veelomvattender medische categorieën aggregeren. De multi-axialiteit van MedDRA (toewijzing van een PT aan meer dan één klasse van orgaansystemen [SOC, system organ class]) maakt flexibiliteit mogelijk bij gegevensretrieval via primaire en secundaire route. Hoewel groeperingstermen en de multi-axialiteit een redelijke eerste aanpak voor gegevensretrieval mogelijk maken, brengt de complexiteit van MedDRA de noodzaak tot het geven van leidraden met zich mee om de resultaten te optimaliseren.

Dit beknopte document *Terugzoeken en presentatie van gegevens: punten om te overwegen* (DRP:PTC, Data Retrieval and Presentation: Points to Consider) is een door de ICH onderschreven leidraad voor MedDRA-gebruikers. Het is gericht op de fundamentele principes van gegevensretrieval; voor uitgebreidere informatie en voorbeelden van verschillende opties voor gegevensretrieval en -presentatie moeten gebruikers het volledige DRP:PTC-document raadplegen. Het volledige DRP:PTC-document is in het Engels en het Japans beschikbaar, wordt in gelijke tred met nieuwe MedDRA-versies bijgewerkt en is een begeleidend document bij MedDRA. Dit beknopte DRP:PTC-document daarentegen wordt niet met elke MedDRA-versie bijgewerkt.

Zowel het volledige als het beknopte DRP:PTC-document is ontwikkeld en wordt onderhouden door een werkgroep die daartoe belast is door de ICH Management Committee. De werkgroep bestaat uit vertegenwoordigers van de met regelgeving belaste instanties van de ICH en vertegenwoordigers uit de industrie, de Wereldgezondheidsorganisatie, de MedDRA Maintenance and Support Services Organization (MSSO) en de Japanese Maintenance Organization (JMO).

De in dit document beschreven principes zijn zo effectief mogelijk als ze voor de gegevensinvoer (codering) worden gebruikt in combinatie met de principes beschreven in het document: *Selectie van termen in MedDRA: punten om te overwegen*. Dit beknopte

DRP:PTC-document vat opties voor het terugzoeken en presenteren van gegevens samen voor ofwel industriële of regelgevende doeleinden. Hoewel MedDRA over een aantal gegevensretrievaltools beschikt, gaat dit document in op gegevensretrieval in een bredere context.

De in dit document gegeven voorbeelden dienen om het inzicht van de lezer te vergroten en zijn **niet** bedoeld als om als regelgevingsvereisten te worden opgevat.

1.1 – Doelstellingen van dit document

De doelstelling van dit beknopte DRP:PTC-document is om aan te tonen hoe gegevensretrievalopties een impact hebben op de nauwkeurigheid en consequentheid van de gegevensoutput. Zo is er voor bepaalde geneesmiddelen of therapeutische gebieden voor gegevensuitvoer voor de gegevensinvoer (codering) nodig. Ook moeten in het document *Selectie van termen in MedDRA: punten om te overwegen* – of in organisatiespecifieke coderingsrichtlijnen – beschreven opties voor gegevensinvoer in overweging worden genomen.

Organisaties worden aangemoedigd om hun strategieën, methoden en kwaliteitsborgingsprocedures voor gegevensretrieval en gegevensuitvoer te documenteren in organisatiespecifieke coderingsrichtlijnen in lijn met dit beknopte DRP:PTC-document.

1.2 – Redenen om MedDRA te gebruiken

MedDRA wordt gebruikt om termen voor ongewenste reacties/ongewenste voorvallen (AR's/AE's) in verslagen van afzonderlijke gevallen te melden – zowel op papier als elektronisch. De structuur van MedDRA maakt de aggregatie van die gemelde termen in medisch betekenisvolle groeperingen mogelijk om de analyse van veiligheidsgegevens te faciliteren. MedDRA kan ook worden gebruikt om lijsten van AR/AE-gegevens te maken in verslagen (tabellen, opsommingen enz.), de frequentie van vergelijkbare AR's/AE's te berekenen en gerelateerde gegevens zoals productindicaties, onderzoeken, en medische en sociale voorgeschiedenis vast te leggen en te analyseren.

1.3 – Hoe dit document te gebruiken

Dit beknopte DRP:PTC-document gaat in op de fundamentele principes voor gegevensretrieval en vormt een kader om een **consequent** gebruik van MedDRA voor de analyse en presentatie van gegevens voor medisch betekenisvolle beoordeling en analyse van klinische gegevens te bevorderen. Het volledige DRP:PTC document geeft uitgebreidere informatie, waaronder voorbeelden en illustraties van de opties voor de retrieval en presentatie van gegevens.

De in dit document beschreven principes gelden voor alle met MedDRA gecodeerde gegevens, met een gerichtheid op geaggregeerde gegevens. Dit document gaat niet in op het gebruik van MedDRA voor het melden van afzonderlijke gevallen, informatie op het etiket, medische evaluaties en statistische methodologie.

Dit document benadrukt de impact van de structuur, regels en conventies van MedDRA op de gegevensoutput. Het dient niet om specifieke meldingsvereisten van regelgevende instanties te communiceren en gaat niet in op specifieke aangelegenheden m.b.t. de

database. Noch het beknopte noch het volledige DRP:PTC-document kan op elke situatie ingaan; daarom moet altijd een medisch oordeel worden toegepast.

Het document neemt niet de plaats in van een training in MedDRA. Het is van wezenlijk belang dat gebruikers kennis hebben van de structuur en inhoud van MedDRA. Voor een optimaal gebruik van MedDRA dient men het volledige DRP:PTC-document, de *MedDRA-inleiding*, de *Inleiding voor gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdrachten (SMQ's)* en het document *Selectie van termen in MedDRA: punten om te overwegen* te raadplegen. Voor nadere informatie kunt u ook het begeleidende MedDRA-document *Points to Consider (punten om te overwegen)* raadplegen; dit document geeft uitgebreide voorbeelden en leidraden voor onderwerpen van regelgevend belang (zie bijlage, paragraaf 6.1).

Gebruikers worden uitgenodigd met vragen of opmerkingen over dit beknopte DRP:PTC-document contact op te nemen met de [MSSO Help Desk](#).

Gebruikers zullen wellicht ook het CIOMS-verslag 'Ontwikkeling en rationeel gebruik van gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdrachten (SMQ's): geneesmiddelbijwerkingen terugzoeken met MedDRA' willen raadplegen voor aanvullende informatie over het doel en het juiste gebruik van SMQ's bij activiteiten op het gebied van veiligheidssurveillance. Bezoek de CIOMS-website voor nadere informatie over de tweede editie (2016) van dit verslag, ook bekend als het 'Rode Boekje'. Zie bijlage, paragraaf 6.1, Koppelingen en literatuur.

DEEL 2 – ALGEMENE PRINCIPES

2.1 – De kwaliteit van de brongegevens

Een hoogwaardige gegevensoutput vindt plaats wanneer de kwaliteit van de oorspronkelijk gemelde informatie in stand gehouden wordt met een consequente en juiste selectie van termen. Organisaties moeten ernaar streven altijd toe te zien op de kwaliteit van de gegevens. Aangelegenheden m.b.t. de kwaliteit van gegevens komen ook aan de orde in het document *De selectie van termen in MedDRA: punten om te overwegen*. [Voor nadere informatie kunt u ook deel 2 van het begeleidende MedDRA-document Points to Consider \(punten om te overwegen\) raadplegen; dit document geeft uitgebreide voorbeelden en leidraden voor gegevenskwaliteit \(zie bijlage, paragraaf 6.1\).](#)

2.1.1 Overwegingen m.b.t. gegevensconversie

In het bijzonder moet aandacht worden besteed aan de methode die gebruikt wordt om gegevens uit andere terminologieën in MedDRA om te zetten. De methoden die worden toegepast kunnen invloed uitoefenen op de strategieën voor retrieval en presentatie.

- Methode 1 – Gegevens van termen uit geërfde terminologieën omgezet in MedDRA
 - De resultaten weerspiegelen de specificiteit van de eerdere terminologie
 - De voordelen van de grotere specificiteit van MedDRA worden niet verwezenlijkt

Voorbeeld

Gemeld	Geërfde term	MedDRA-term
maagdarmschemie	maagdarmsstelselaandoening	maagdarmsstelselaandoening

- Methode 2 – Gegevens van oorspronkelijk gemelde termen (verbatim termen) omgezet in MedDRA-termen

Voorbeeld

Gemeld	Geërfde term	MedDRA-term
maagdarmschemie	maagdarmsstelselaandoening	maagdarmschemie

Documenteer de toegepaste gegevensconversiemethode, waaronder de datum van de conversie en de MedDRA-versie die gebruikt is.

2.1.2 Impact van de gegevensconversiemethode

Als de twee hierboven beschreven conversiemethoden worden gecombineerd, kan dit invloed uitoefenen op de interpretatie van de gegevensoutput.

Voorbeeld

Gegevensoutput met een combinatie van gegevensconversiemethoden
Als gegevens rechtstreeks van termen van een geërfde terminologie in MedDRA-termen worden omgezet (methode 1) en als pas verworven termen rechtstreeks van gemelde termen in MedDRA worden omgezet, kunnen de daarbij optredende verschillen in specificiteit de interpretatie bemoeilijken.

Bij het opzetten van een strategie voor zoekbewerkingen kan het nuttig zijn om de **gemelde termen** voor de met behulp van methode 1 omgezette gegevens te onderzoeken. Als de zoekbewerking op specifieke MedDRA-termen gebaseerd is, is het mogelijk dat gegevens die eerder volgens niet-specifieke termen gecodeerd zijn, anders over het hoofd worden gezien.

Voorbeeld

Impact van de conversie volgens methode 1 op de strategie voor zoekbewerkingen
Als een zoekbewerking met de PT <i>maagdarmschemie</i> van MedDRA wordt uitgevoerd, worden gevallen van maagdarmschemie die met de geërfde term <i>maagdarmsstelselaandoening</i> zijn gecodeerd, over het hoofd gezien. In dit geval is het belangrijk om de datum van de conversie van de geërfde gegevens en de gebruikte MedDRA-versie te weten.
van de conversie van de geërfde gegevens en de gebruikte MedDRA-versie te weten.

Voor het uitvoeren van een zoekbewerking waarbij dit niveau van gedetailleerdheid nodig is, kan het nodig zijn om de gemelde termen opnieuw te beoordelen of ze opnieuw te coderen. Bij geërfde gegevens is deze informatie mogelijk te vinden in andere velden dan die voor AR's/AE's.

2.2 – Documentatie van de praktijken voor gegevensretrieval en -presentatie

Het is belangrijk om de conventies voor het selecteren van MedDRA-termen, strategieën voor gegevensretrieval en gegevensoutput (waaronder SMQ's en andere zoekopdrachten) en kwaliteitsborgingsprocedures te documenteren. Organisatiespecifieke strategieën moeten overeenkomen met de documenten *Punten om te overwegen* en moeten het volgende omvatten:

- voor de zoekbewerking gebruikte MedDRA-versie
- methoden voor bij zoekbewerkingen toegepaste strategie (gedetailleerd genoeg om reproduceerbaar te zijn)
- processen voor het bijwerken van versies
- processen voor het aanmaken en onderhouden van speciale MedDRA-zoekbewerkingen

2.3 – MedDRA mag niet gewijzigd worden

MedDRA is een **gestandaardiseerde** terminologie met een voorafbepaalde hiërarchie van termen die niet mag worden gewijzigd. Gebruikers mogen niet gebruikmaken van *ad-hoc* structurele wijzigingen in MedDRA, zoals het wijzigen van de toewijzing aan de primaire SOC; dat zou de integriteit van deze norm namelijk in gevaar brengen.

2.4 – Eigenschappen van organisatiespecifieke gegevens

Hoewel MedDRA een gestandaardiseerde terminologie is, hebben verschillende organisaties deze op diverse wijzen geïmplementeerd. Het is belangrijk om inzicht te hebben in de eigenschappen van organisatiespecifieke gegevens en strategieën voor de implementatie.

- structuur van de database (hoe de MedDRA-hiërarchie opgeslagen en gebruikt wordt)
- gegevensopslag (bijv. niveau van term, synoniem/gemelde term)
- gegevensconversie van andere terminologieën (indien van toepassing)
- coderingspraktijken in de loop van de tijd
- tekortkomingen of beperkingen zoals niet in staat zijn om koppelingen aan secundaire SOC's weer te geven
- toegepaste principes voor de selectie van termen
 - Bij selectie van meer dan één term bij het coderen van een medische aandoening neemt de telling van termen toe.

- Bij selectie van alleen een term voor de diagnose (en niet termen voor tekenen en symptomen) neemt de telling van termen af.
- Het profiel van ongewenste voorvallen dat resulteert wanneer termen voor zowel de diagnose als tekenen/symptomen worden gecodeerd kan er anders uitzien dan wanneer alleen de diagnose wordt gecodeerd. Houd altijd rekening met de coderingsconventies van een organisatie bij het gebruik of de vergelijking van gegevens uit andere databases (bijv. van medeontwikkelings- of medemarketingpartners, regelgevende instanties).

2.5 – Eigenschappen van MedDRA die impact hebben op gegevensretrieval en -analyse

De structuur van MedDRA en de in MedDRA geldende regels en conventies zijn uiteengezet in de *MedDRA-inleiding*.

Houd rekening met de volgende MedDRA-eigenschappen bij gegevensretrieval en -presentatie:

2.5.1 Groeperingstermen (HLT's en HLTG's)

De HLT- en HLTG-niveaus zijn een extra tool voor gegevensanalyse en -retrieval, omdat zij klinisch relevante groeperingen van termen opleveren.

Voorbeeld

Hartritmestoornissen
<ul style="list-style-type: none"> HLGT <i>hartritmestoornissen</i> HLT <i>hartgeleidingsstoornissen</i> HLT <i>frequentie- en ritmeaandoeningen NEG</i> HLT <i>supraventriculaire aritmieën</i> HLT <i>ventriculaire ritmestoornissen en hartstilstand</i>

Voorbeeld uit MedDRA versie 19.0

Beoordeel de termen in de betreffende HLTG of HLT om er zeker van te zijn dat alle termen daarin geschikt zijn voor het doel van de output.

2.5.2 Granulariteit

In MedDRA zijn PT's meer specifiek ('granulair') dan vergelijkbare termen in andere terminologieën. Gerelateerde termen die in een andere terminologie mogelijk door een enkele term zijn vertegenwoordigd, zijn mogelijk door meer dan één PT vertegenwoordigd in MedDRA. Er moet rekening worden gehouden met de potentiële impact daarvan op de signaaldetectie.

2.5.3 Multi-axialiteit

Multi-axialiteit betekent dat een PT in meer dan één SOC kan voorkomen. Daardoor is het mogelijk termen op andere, maar medisch juiste, manieren te groeperen (bijv. volgens etiologie of orgaanstelsel). Elke PT wordt aan één primaire SOC toegewezen; alle andere toewijzingen aan SOC's voor die PT worden 'secundair' genoemd. Doordat er slechts één primaire SOC is, wordt voorkomen dat voorvallen dubbel worden geteld wanneer de gegevensoutput van alle SOC's wordt opgeleverd.

2.5.3.1 Regels voor de toewijzing aan een primaire SOC

De regels voor de toewijzing aan een primaire SOC staan beschreven in de MedDRA-*inleiding*. Omdat het bij deze regels mogelijk is dat termen in verband met een bepaalde medische aandoening in meer dan één SOC voorkomen, moeten gebruikers vertrouwd zijn met de algemene structuur en inhoud van alle MedDRA SOC's om er zeker van te zijn dat er geen gegevens over het hoofd worden gezien.

PT's die verband houden met ziekten of tekenen en symptomen worden toegewezen aan de SOC op de voornaamste plaats van manifestatie met de volgende uitzonderingen:

- Termen voor congenitale en erfelijke anomalieën worden toegewezen aan de SOC *Congenitale, familiale en genetische aandoeningen* als primaire SOC.
- Termen voor neoplasmata worden toegewezen aan de SOC *Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)* als hun primaire SOC. Dit geldt niet voor termen voor cysten en poliepen waarvan de primaire SOC de SOC is van de plaats van manifestatie.
- Termen voor infecties worden toegewezen aan de SOC *Infecties en parasitaire aandoeningen* als primaire SOC.

Als een PT aan meer dan een van deze drie SOC's 'met uitzonderingen' is gekoppeld, wordt de volgende prioriteit gebruikt om de primaire koppeling te bepalen:

- de SOC *Congenitale, familiale en genetische aandoeningen*
- de SOC *Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)*
- de SOC *Infecties en parasitaire aandoeningen*

2.5.3.2 Niet-multi-axiale SOC's

Termen in de volgende drie SOC's hebben geen multi-axiale koppelingen:

de SOC *Onderzoeken*

de SOC *Chirurgische en medische verrichtingen*

de SOC *Sociale omstandigheden*

Dit is belangrijk bij het opstellen van zoekopdrachten en andere retrievalstrategieën omdat men niet alleen op multi-axialiteit mag vertrouwen om alle belangwekkende termen in MedDRA op te sporen.

Voorbeeld

Termen voor testresultaten in de SOC Onderzoeken

Bij het uitvoeren van zoekopdrachten naar voorvallen of gevallen van leverafwijkingen in een database zijn gegevens die gecodeerd zijn aan PT's in de SOC *Lever- en galaandoeningen* een logisch beginpunt. Voorts kunnen gegevens die gecodeerd zijn aan termen in de SOC *Onderzoeken* – zoals de PT *leverfunctietest abnormaal* – en gegevens die gecodeerd zijn aan termen in de SOC Chirurgische en medische verrichtingen – zoals de PT *levertransplantaat* – ook belangwekkend zijn. Geen van deze PT's heeft een koppeling aan de SOC *Lever- en galaandoeningen*.

Het niet in overweging nemen van in niet-multi-axiale SOC's gecodeerde gegevens kan leiden tot een onvolledige analyse.

2.6 – Versiebeheer in MedDRA

MedDRA wordt tweemaal per jaar bijgewerkt. Versie 'X.0' bevat zowel eenvoudige als complexe wijzigingen; versie 'X.1' bevat uitsluitend eenvoudige wijzigingen.

Organisaties dienen zich bewust te zijn van de mogelijke impact op de gegevensoutput als gevolg van de soorten wijzigingen in MedDRA.

Zowel eenvoudige als complexe wijzigingen hebben een impact op de strategieën voor retrieval en presentatie. Gebruikers moeten de bij elke MedDRA-versie geleverde documentatie, vooral het document *Wat is nieuw*, lezen. De MSSO en de JMO bieden tools om de gebruiker te helpen de wijzigingen tussen MedDRA-versies te vergelijken. Het (door de MSSO en de JMO geleverde) versieverslag is een spreadsheet met een lijst van alle wijzigingen tussen de huidige versie van MedDRA en de eraan voorafgaande versie; dit spreadsheet wordt bij elke nieuwe versie van MedDRA meegeleverd. De MSSO levert ook de MedDRA-versieanalysetool (MVAT) die identificatie van en inzicht in de impact van wijzigingen tussen twee willekeurige MedDRA-versies (inclusief niet-opvolgende versies) faciliteert. Organisaties moeten hun strategie voor het omgaan met bijwerkingen van MedDRA-versies plannen en documenteren. Bij het plannen of uitvoeren van gegevensretrieval en -presentatie moet de gebruikte MedDRA-versie worden gedocumenteerd.

Vergeet niet dat wijzigingen in MedDRA invloed kunnen uitoefenen op eerdere manieren waarop gegevensretrieval is uitgevoerd en de resultaten daarvan, waaronder de frequenties van de voorvallen.

Voorbeeld

Impact van versiewijzigingen – Wijziging van toewijzing aan primaire SOC

In MedDRA-versie 18.0 had de PT *intra-abdominaal hematoom* een primaire koppeling aan de SOC *Bloedvataandoeningen* en een secundaire koppeling aan de SOC *Maagdarmstelselaandoeningen*. In versie 18.1 is de toewijzing aan de primaire SOC gewijzigd in die van de SOC *Maagdarmstelselaandoeningen* en de secundaire toewijzing in de SOC *Bloedvataandoeningen*. In de uitvoer van gegevens uit de primaire SOC lijkt het alsof de PT *intra-abdominaal hematoom* 'verdwenen' is uit de SOC *Bloedvataandoeningen*.

Impact van versiewijzigingen – Wijziging van toewijzing aan primaire SOC

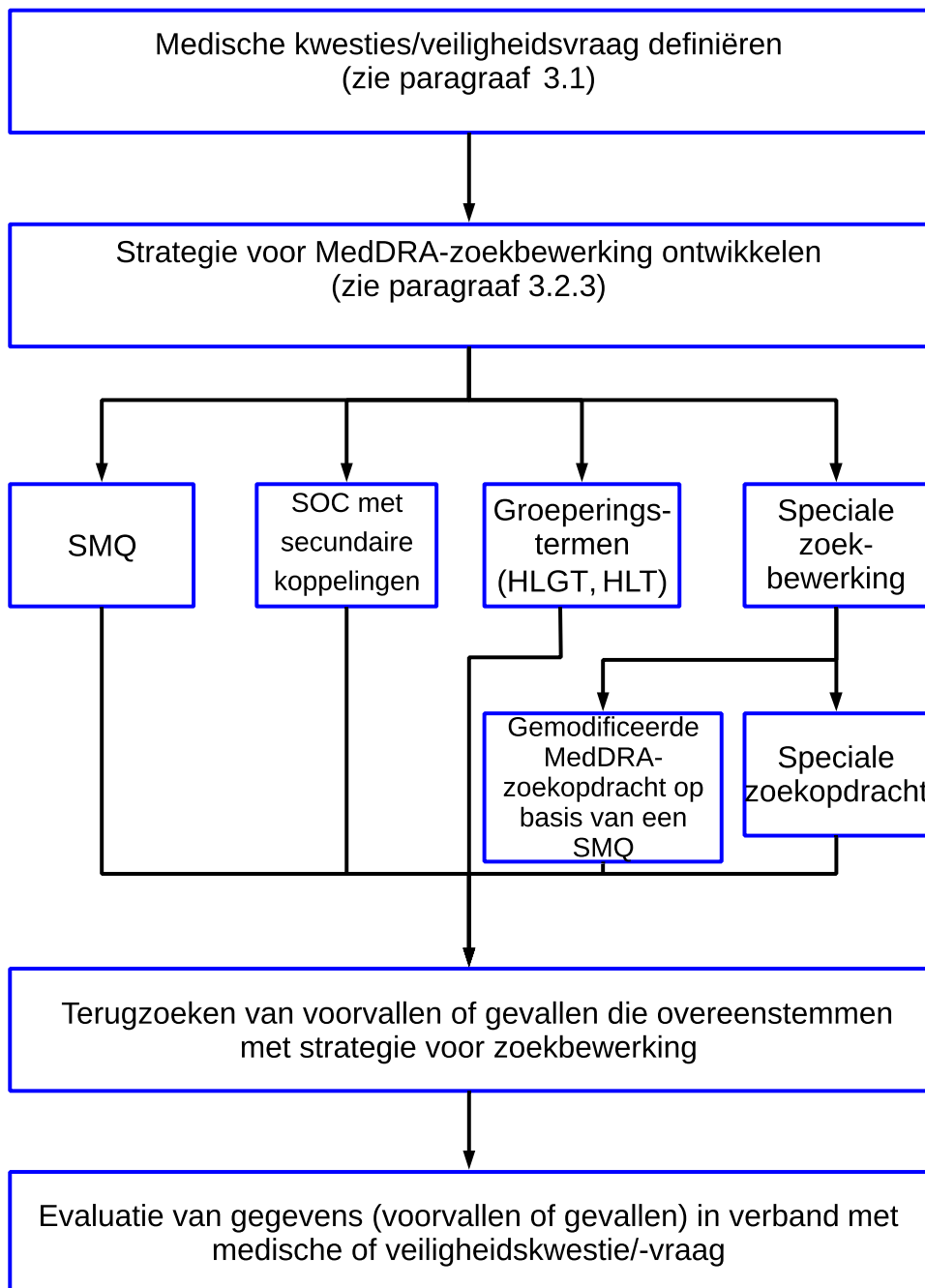
Voorbeeld uit MedDRA-versie 18.0 en 18.1

Termen die gebruikt worden om zoekopdrachten samen te stellen moeten dezelfde MedDRA-versie hebben als de gegevens van de zoekopdrachten. Advies voor de wijze waarop een organisatie moet omgaan met nieuwe MedDRA-versies valt niet binnen het kader van dit document (zie het beknopte document *Selectie van termen in MedDRA: punten om te overwegen*, bijlage 4.1). Raadpleeg ook de MedDRA-website voor de Beste praktijken in MedDRA voor nadere informatie over de versiebeheeropties voor gegevens uit klinische onderzoeken en post-marketinggegevens (zie bijlage, paragraaf 6.1).

DEEL 3 – ALGEMENE ZOEKOPDRACHTEN EN RETRIEVAL

3.1 – Algemene principes

Gegevensretrieval wordt uitgevoerd voor het samenvatten en analyseren van gegevens uit klinische onderzoeken, voor geneesmiddelbewaking, vragen over medische informatie en voor een aantal andere doelen. De strategieën, methoden en tools voor zoekbewerkingen die gebruikt worden voor het terugzoeken van gegevens kunnen verschillen afhankelijk van het beoogde gebruik van de output. Een algemene benadering voor gegevensretrieval is uiteengezet in de onderstaande tabel.



3.2 – Algehele presentatie van veiligheidsprofielen

De doelen van de algehele presentatie van een veiligheidsprofiel zijn om:

- de distributie van AR's/AE's markeren
- gebieden voor diepgaande analyse identificeren

Presenteer de gegevens op een manier die het mogelijk maakt patronen van termen die mogelijk verband houden met de relevante medische aandoeningen gemakkelijk te

herkennen. Er zijn diverse manieren om dit te doen, variërend van het maken van een volledige lijst met termen tot geavanceerde statistische aanpakken zoals datamining-technieken (zie voor informatie het document ICH E2E: Planning bij geneesmiddelbewaking op de ICH-website).

3.2.1 Overzicht volgens primaire klasse van orgaansystemen

Dit overzicht wordt aanbevolen als eerste stap bij gegevensretrieval en voor het plannen van nadere analyse.

Het weergeven van alle gegevens zorgt dat alle voorvallen te zien zijn en kan van nut zijn bij het identificeren van gegevensclusters volgens SOC. De weergave met primaire SOC's kan worden gebruikt voor standaardtabellen en opsommingen (gegevens van klinische onderzoeken en post-marketinggegevens) en voor cumulatieve samenvattingen (post-marketinggegevens). Afhankelijk van de reden voor de gegevensoutput kan het gunstig zijn om de weergave met primaire SOC's en PT's te gebruiken; voor grotere gegevenssets kan de voorkeur uitgaan naar een weergave volgens SOC **en** volgens groeperingstermen (HLGT's en HLT's).

De internationaal overeengekomen volgorde van SOC's is ontwikkeld ten behoeve van de consequentheid ongeacht taal of alfabet (zie de *MedDRA-inleiding* en de MedDRA ASCII-bestanden). De volgorde van de SOC's was gebaseerd op het relatieve belang van elke SOC in AR/AE-meldingen. Het gebruik van de internationaal overeengekomen volgorde is mogelijk van toepassing bij bepaalde regelgevingsfuncties, bijv. de richtlijn Samenvatting van producteigenschappen.

3.2.2 Gerichte zoekbewerkingen

Gerichte zoekbewerkingen kunnen nuttig zijn voor nader onderzoek van belangwekkende medische begrippen.

Hieronder zijn opties vermeld voor benaderingen voor gerichte zoekbewerkingen. De volgorde waarin deze benaderingen worden toegepast, kan afhangen van hulpbronnen, deskundigheid, systemen of andere factoren.

3.2.2.1 Gerichte zoekbewerkingen volgens de toewijzing aan de secundaire SOC

Deze gerichte zoekbewerking vergroot het Overzicht volgens primaire klasse van orgaansystemen (zie paragraaf 3.2.1) door zich te richten op de toewijzingen aan secundaire SOC's, waardoor een meer uitgebreid beeld van de gegevens wordt verkregen en er voordeel wordt behaald aan de multi-axialiteit van MedDRA.

De methode die wordt toegepast voor een gerichte zoekbewerking volgens toewijzing aan secundaire SOC's kan afhangen van de eigenschappen van de database van de organisatie en kan een programmering met opname van de toewijzingen aan secundaire SOC's in de weergave noodzakelijk maken. Het verdient vermelding dat deze methode om PT's weer te geven volgens de toewijzing zowel aan de primaire als de secundaire SOC's kan leiden tot het dubbel tellen van gevallen/voorvallen.

Voorbeeld

Een lijst met PT's in locaties van primaire en secundaire SOC's
<i>SOC Oogaandoeningen</i> <i>HLGT visusstoornissen</i> <i>HLT optische baanaandoeningen</i> <i>PT chiasmasyndroom</i> PT <i>nervus opticus compressie</i> (locatie in primaire SOC) PT <i>nervus opticus aandoening</i> (locatie in primaire SOC) PT <i>opticus neuropathie</i> (locatie in primaire SOC) PT <i>toxische opticus neuropathie</i> (locatie in primaire SOC) <i>PT optische schors atrofie</i> <i>PT optische banenaandoening</i>
3 van de 7 PT's zijn primair gekoppeld aan de SOC <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> <i>Voorbeeld uit MedDRA versie 19.0</i>

DEEL 4 – GESTANDAARDISEERDE MedDRA-ZOEKOPDRACHTEN

4.1 – INLEIDING

Gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdrachten (SMQ's) zijn samengesteld om de identificatie en retrieval van veiligheidsgegevens te standaardiseren.

SMQ's zijn een gezamenlijke inspanning van de Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) en de ICH (waaronder de MSSO en de JMO) die zowel de regelgevende instanties als de industrie vertegenwoordigen. Een SMQ is een groepering van termen uit een of meer SOC's die betrekking hebben op een gedefinieerde medische aandoening of gedefinieerd onderwerp. De opgenomen termen hebben betrekking op tekenen, symptomen, diagnoses, syndromen, fysieke bevindingen, laboratoriumgegevens en andere gegevens van fysiologische tests e.d. die verband houden met de medische aandoening of het betreffende onderwerp.

Gebruikers moeten de *Inleiding voor gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdrachten* (SMQ's) zorgvuldig lezen alvorens een SMQ toe te passen teneinde volledig inzicht te hebben in het kader van de SMQ en de opties voor zoekbewerkingen, zoals algoritmen en wegingsfactoren, op juiste wijze toe te passen.

4.2 – Voordelen van SMQ's

- toepassing bij meerdere therapeutische gebieden
- gevalideerde, herbruikbare redenering voor zoekbewerkingen

- gestandaardiseerde communicatie van veiligheidsinformatie
- consequente gegevensretrieval
- onderhoud door de MSSO en de JMO

4.3 – Beperkingen van SMQ's

- SMQ's gaan niet in op alle medische onderwerpen of veiligheidskwesties.
- SMQ's worden ontwikkeld en ondergaan nadere verfijning ook al zijn ze tijdens hun ontwikkeling niet getest.

4.4 – Modificaties van SMQ's en door organisaties samengestelde zoekopdrachten

Als de inhoud van termen of de structuur van een SMQ wordt gewijzigd, kan deze SMQ niet meer een 'SMQ' worden genoemd, maar moet 'een op een SMQ gebaseerde gemodificeerde MedDRA-zoekopdracht' worden genoemd. Zie paragraaf 5.1 voor nadere bijzonderheden over wijzigingen van SMQ's.

Onder geen beding mag een zoekopdracht die voor de specifieke behoeften van een organisatie is samengesteld, door de samensteller een 'SMQ' worden genoemd. Dit dient om te voorkomen dat er verwarring ontstaat met de door de ICH onderschreven SMQ's die door andere MedDRA-gebruikers worden toegepast. Een andere naam voor de door de organisatie samengestelde zoekopdracht is acceptabel mits uitgesloten wordt dat deze naam voor een door de ICH onderschreven SMQ wordt aangezien.

4.5 – SMQ's en versiewijzigingen in MedDRA

Elke SMQ is gerelateerd aan een specifieke MedDRA-versie. SMQ's maken deel uit van elke nieuwe MedDRA-versie, worden onderhouden door de MSSO en de JMO, en komen overeen met de termen die aanwezig zijn in die versie van MedDRA.

De MedDRA-versie van de SMQ en de gecodeerde gegevens die het onderwerp van de zoekbewerking zijn moeten hetzelfde zijn, omdat mismatches onverwachte resultaten tot gevolg kunnen hebben. Als een SMQ uit een oudere versie van MedDRA bijvoorbeeld wordt toegepast op gegevens die in een meer recente versie zijn gecodeerd, worden geen gegevens teruggezocht die gecodeerd zijn aan termen die niet in de oudere SMQ aanwezig zijn.

Voorbeeld

Gevolg van mismatch tussen versies van gecodeerde gegevens en de SMQ
De PT <i>eindstadium nierziekte</i> is in MedDRA-versie 19.0 aan de SMQ <i>Chronische nieraandoening</i> toegevoegd. Bij gebruik van versie 18.1 van deze SMQ – waarin deze PT niet voorkomt – zouden geen gevallen worden geïdentificeerd die met behulp van MedDRA versie 19.0 aan deze term zijn gecodeerd.

Voorbeeld uit MedDRA-versie 18.1 en 19.0

4.6 – Technische tools voor SMQ's

Via de browsers van de MSSO (de desktopbrowser en de webbrowser) kan de inhoud van SMQ's worden doorzocht en bekeken; deze browsers geven aanvullende bijzonderheden zoals de SMQ-beschrijving (definitie) en opmerkingen over de ontwikkeling. Bij de MSSO en de JMO is een Excel-spreadsheet verkrijgbaar waarin de termen voor elke SMQ in productie zijn opgenomen. Via dit spreadsheet kan een gebruiker SMQ-termen overbrengen naar de voor zoekopdrachten gebruikte tools.

4.7 – Toepassingen van SMQ's

SMQ's zijn ontwikkeld om om te gaan met de hoge mate van granulariteit en de unieke kenmerken van MedDRA en om de waarschijnlijkheid dat alle termen in verband met een specifieke belangwekkende medische aandoening worden geïdentificeerd.

De gebruiker moet eerst de lijst met beschikbare SMQ's doornemen om vast te stellen welke daarvan van toepassing op de gestelde vraag kunnen zijn. Als een SMQ van toepassing lijkt te zijn, moet de gebruiker de documentatie in de inleiding voor de SMQ's controleren om inzicht te krijgen in het doel en de definitie van de SMQ. De gebruiker zal waarschijnlijk ook de inhoud van de termen van de SMQ willen doornemen.

Nadat de geselecteerde SMQ op gecodeerde gegevens is toegepast, moeten de resultaten van de zoekbewerkingen (d.w.z. teruggezochte gegevens) vervolgens worden getoetst aan de oorspronkelijk gestelde vraag. De output van de zoekbewerking alleen is mogelijk niet voldoende voor een evaluatie van de gegevens (bijv. de frequentie van een aandoening). Definieer de criteria voor evaluatie van gevallen en documenteer deze.

In het algemeen worden als gevolg van 'ruis' meer gevallen/voorvallen teruggezocht dan uiteindelijk aan een analyse zullen worden onderworpen. Dit is in veel hogere mate een overweging bij 'veelomvattende' zoekbewerkingen, maar het geldt in principe tevens bij 'nauw begrensde' zoekbewerkingen.

4.7.1 Klinische onderzoeken

SMQ's kunnen worden toegepast in de context van klinische onderzoeken – met name bij geaggregeerde gegevens – waar het veiligheidsprofiel nog niet geheel is vastgesteld. In dit geval kunnen de meeste (zo niet alle) beschikbare SMQ's worden gebruikt, mogelijk op routinematige basis.

Anderszins kan een gebruiker voor nadere evaluatie een of meer SMQ's toepassen die verband houden met een eerder geïdentificeerd onderwerp (bijv. uit preklinische gegevens of gevolgcategorie).

4.7.2 Post-marketing

Er kan een specifieke SMQ of een selectie van SMQ's worden gebruikt om relevante gevallen terug te zoeken voor daaropvolgende medische beoordeling in een gerichte zoekbewerking naar eventuele veiligheidskwesaties.

Voor signaaldetectie kan de volledige groep SMQ's op de database worden toegepast. De gebruiker zal wellicht de nauw begrensde termen of meer specifieke niveaus van hiërarchische SMQ's (d.w.z. een SMQ van een lager niveau) willen gebruiken om verdunning van het signaal tot het minimum te beperken.

SMQ's kunnen ook worden gebruikt om een 'controlelijst' van waarschuwingen van afzonderlijke gevallen (bijv. een automatisch kennisgevingssysteem) samen te stellen om de gebruiker te attenderen op binnenkomende gevallen die dringend beoordeeld dienen te worden.

Voorts kunnen SMQ's helpen om relevante gevallen te aggregeren voor een lopende beoordeling van specifieke veiligheidskwesaties in periodieke veiligheidsverslagen. SMQ's kunnen ook worden gebruikt voor andere routinematige beoordelingen van geaggregeerde gegevens (bijv. meldingen van ontbreken van effectiviteit) in de context van een periodiek verslag.

4.8 – Opties voor zoekbewerkingen in SMQ's

Sommige SMQ's hebben opties die gebruikt kunnen worden om een bepaalde zoekbewerking nader te verfijnen. De meest veelvoorkomende optie is het gebruik van termen uit nauw begrensde en veelomvattende zoekbewerkingen. Per definitie omvat een veelomvattende zoekbewerking zowel nauw begrensde als veelomvattende termen.

Sommige SMQ's zijn hiërarchisch (d.w.z. bevatten een of meer ondergeschikte zoekbewerkingen). Andere SMQ's maken gebruik van algoritmen en in één geval (de SMQ *Systemische lupus erythematoses*) worden er wegingsfactoren aan bepaalde termen voor tekenen, symptomen en laboratoriumresultaten toegekend om gevallen te helpen identificeren.

DEEL 5 – SPECIALE ZOEKBEWERKINGEN

5.1 – Gemodificeerde MedDRA-zoekopdracht op basis van een SMQ

De inhoud van termen of de structuur van een SMQ mag niet worden gewijzigd tenzij er een dwingende reden is om dat te doen, omdat de SMQ 'niet-standaard' wordt als deze op enige wijze wordt gewijzigd. Als een SMQ op enige wijze wordt gewijzigd, moet hiernaar worden verwezen als '**gemodificeerde MedDRA-zoekopdracht op basis van een SMQ**'. Alle modificaties van de oorspronkelijke SMQ moeten worden gedocumenteerd.

Als een gemodificeerde MedDRA-zoekopdracht op basis van een SMQ voortdurend wordt gebruikt, zijn versiebijwerkingen en onderhoud van de zoekopdracht de verantwoordelijkheid van de organisatie die deze heeft samengesteld.

5.2 – Speciale zoekopdrachten

De volgende punten moeten in overweging worden genomen bij het opbouwen van een speciale zoekopdracht naar in MedDRA gecodeerde gegevens:

- Diegenen die verantwoordelijk zijn voor het opbouwen van een speciale zoekopdracht moeten:
 - over medische kennis beschikken
 - de structuur en de eigenschappen van MedDRA (bijv. hiërarchie, multi-axialiteit) en de algemene inhoud van MedDRA-groeperingen (SOC's, HLT's en HLT's) kennen
 - inzicht hebben in de eigenschappen en de structuur van de gegevens
- De specificiteit van de zoekbewerking moet worden gedefinieerd.
- De initiële gerichtheid moet de SOC's gelden die verband houden met de betreffende aandoening. Zo zou een speciale zoekbewerking naar een nieraandoening moeten beginnen met de SOC *Nier- en urinewegaandoeningen*.
- De niet-multi-axiale SOC's (de SOC *Onderzoeken*, de SOC *Chirurgische en medische verrichtingen* en de SOC *Sociale omstandigheden*) moeten altijd worden doorgenomen. Ook kan het nuttig zijn om termen in andere SOC's die geen orgaanstelsels betreffen (bijv. de SOC *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*, de SOC *Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties* en de SOC *Zwangerschap, perinatale periode en puerperium*) door te nemen.
- Het kan nuttig zijn om relevante termen in zoekopdrachten volgens de volgende methoden te identificeren:
 - een 'bottom-up'-onderzoek van MedDRA (aanvankelijk termen op het LLT- en PT-niveau)
 - een 'top-down'-onderzoek van MedDRA (te beginnen met het SOC-niveau en vervolgens omlaag gaand in de hiërarchie)
- Er kan worden overwogen naar secundaire koppelingen te kijken voor multi-axiale termen omdat er aanvullende relevante termen uit zoekopdrachten zouden kunnen worden gevonden. Zo is de PT *dyspneu* te vinden bij andere PT's voor ademhalings symptomen in zijn primaire SOC *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen* en is deze tevens te vinden bij gerelateerde cardiale symptomen in zijn secundaire SOC *Hartaandoeningen*.
- Indien mogelijk moeten groeperingstermen (HLGT's, HLT's) worden opgenomen.
- In het algemeen moeten zoekopdrachten uit PT's en groeperingstermen worden samengesteld. Tenzij uiterst specifieke begrippen (bijv. bacteriesoorten) nodig zijn, moet het gebruik van LLT's voor het opbouwen van zoekopdrachten worden vermeden.
- Het verdient overweging om de speciale zoekopdracht voor later gebruik te bewaren; bij MedDRA-versiewijzigingen is onderhoud nodig.
- Een speciale zoekopdracht die nuttig kan zijn voor andere MedDRA-gebruikers kan bij de MSSO als wijzigingsverzoek worden ingediend voor eventuele ontwikkeling als SMQ.

DEEL 6 – BIJLAGE

6.1 – Koppelingen en literatuur

De volgende documenten en tools zijn te vinden op de MedDRA-website: (www.meddra.org). De documenten zijn in alle ondersteunde MedDRA-talen beschikbaar tenzij anderszins aangegeven.

- Het document Selectie van termen in MedDRA: Punten om te overwegen (volledige versie beschikbaar in het Engels en het Japans); ook beschikbaar op de JMO-website: www.pmrj.jp/jmo/)
- Het document Terugzoeken en presentatie van gegevens in MedDRA: punten om te overwegen (volledige versie beschikbaar in het Engels en het Japans); ook beschikbaar op de JMO-website: www.pmrj.jp/jmo/)
- Het begeleidende MedDRA-document Punten om te overwegen (beschikbaar in het Engels en het Japans); ook beschikbaar op de JMO-website: www.pmrj.jp/jmo/)
- Het beknopte document Selectie van termen in MedDRA: punten om te overwegen
- MedDRA-inleiding
- Inleiding voor gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdrachten (SMQ's)
- Het document MedDRA Change Request Information (Informatie over wijzigingsverzoeken in MedDRA) (in het Engels)
- MedDRA-webbrowser *
- MedDRA-desktopbrowser
- MedDRA-versieverslag (vermeldt alle wijzigingen in de nieuwe versie) *
- MedDRA-versieanalysetool (vergelijkt twee willekeurige versies) *
- Beste praktijken met MedDRA
- Datum van overgang op de volgende MedDRA-versie
- Spreadsheet met SMQ's in productie *
- Lijst met systeemtools ter ondersteuning van de SMQ's

* Voor toegang zijn een gebruikers-ID en wachtwoord nodig

Het volgende document is te vinden op de ICH-website (www.ich.org):

- ICH E2E: Planning bij geneesmiddelenbewaking

Het volgende verslag is te vinden op de CIOMS-website (www.cioms.org):

- Ontwikkeling en rationeel gebruik van gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdrachten (SMQ's): Geneesmiddelbijwerkingen terugzoeken met MedDRA, tweede editie.