

# **EXTRACTION ET PRÉSENTATION DES DONNÉES MedDRA® : POINTS À CONSIDÉRER**

**Guide approuvé par ICH  
pour les utilisateurs de MedDRA  
au sujet de l'extraction des données**

**Version condensée**

**2018**

## **Avis de responsabilité limitée et Copyright**

MedDRA® est une marque déposée par IFPMA pour le compte d'ICH

Ce document est protégé par copyright et peut (à l'exception des logos MedDRA et ICH) être utilisé, reproduit, incorporé dans d'autres travaux, adapté, modifié, traduit ou distribué sous licence publique à condition que le copyright d'ICH soit reconnu en toute circonstance. Dans le cas d'adaptation, modification ou traduction du document, des mesures raisonnables doivent être mises en place pour clairement étiqueter, marquer ou identifier les changements apportés au document original. Toute suggestion que l'adaptation, modification ou traduction du document original est avalisée ou sponsorisée par ICH doit être évitée.

Le document est fourni "tel quel" sans garantie d'aucune sorte. Dans aucune situation ICH ou les auteurs du document original ne pourront être les sujets de réclamation, dommages ou autre responsabilité résultant de l'utilisation du document.

Les permissions mentionnées ci-dessus ne s'appliquent pas au contenu apporté par des tiers. Par conséquent, pour les documents dont le copyright est conféré à un tiers, la permission de reproduction doit être obtenue auprès du détenteur de ce copyright. La première traduction française de MedDRA a été réalisée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

## Table des matières

<b>SECTION 1 – INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
1.1 – Objectifs de ce document.....	2
1.2 – Raisons d'utiliser MedDRA.....	2
1.3 – Comment utiliser ce document.....	2
<b>SECTION 2 – PRINCIPES GÉNÉRAUX</b> .....	<b>4</b>
2.1 – Qualité des données de base .....	4
2.1.1 Considérations sur la conversion de données .....	4
2.1.2 Conséquences de la méthode de conversion .....	4
2.2 – Documentation des pratiques d'extraction et de présentation des données .....	5
2.3 – Ne pas modifier MedDRA .....	5
2.4 – Caractéristiques des données spécifiques à l'organisation.....	6
2.5 – Caractéristiques de MedDRA ayant des conséquences sur l'extraction et l'analyse des données.....	6
2.5.1 Termes de Groupement (HLT and HLTG) .....	6
2.5.2 Granularité.....	7
2.5.3 Multiaxialité.....	7
2.6 – Mises à jour de MedDRA .....	8
<b>SECTION 3 - REQUÊTES D'ORDRE GÉNÉRAL ET EXTRACTION</b> .....	<b>9</b>
3.1 – Principes généraux .....	9
3.2 – Présentation du profil de sécurité général.....	10
3.2.1 Vue d'ensemble par SOC primaire ( <i>classification par discipline médicale primaire</i> ) .....	11
3.2.2 Recherches ciblées .....	11
<b>SECTION 4 - QUESTIONS MedDRA NORMALISÉES (SMQ)</b> .....	<b>12</b>
4.1 – Introduction .....	12
4.2 – Bénéfices des SMQ .....	12
4.3 – Limitations des SMQ .....	13
4.4 – Modifications de SMQ et requêtes construites par l'organisation .....	13
4.5 – Changement de version de MedDRA et SMQ .....	13

4.6 – Outils techniques applicables aux SMQ.....	13
4.7 – Applications des SMQ.....	14
4.7.1 Essais cliniques.....	14
4.7.2 Pharmacovigilance après mise sur le marché.....	14
4.8 – Options de recherche des SMQ.....	15
<b>SECTION 5 - RECHERCHES PERSONNALISÉES .....</b>	<b>15</b>
5.1 – Question MedDRA modifiée basée sur une SMQ.....	15
5.2 – Questions/requêtes personnalisées .....	15
<b>SECTION 6 - ANNEXE .....</b>	<b>17</b>
6.1 – Liens et références.....	17

## SECTION 1 – INTRODUCTION

La terminologie du Dictionnaire médical des affaires réglementaires (**Medical Dictionary for Regulatory Activities**, abrégé sous le sigle MedDRA) a été conçue pour partager les informations réglementées concernant les produits médicaux à usage humain. Afin que MedDRA harmonise l'échange des informations codées, les utilisateurs devront être systématiques dans le choix des termes correspondant au verbatim des rapports de symptômes, signes, maladies, etc.

MedDRA est une terminologie étendue comprenant des termes très spécifiques ("granularité") appelés termes de plus bas niveau (LLT, *Lowest Level Term*) qui servent à représenter précisément les mots du rapporteur (terme verbatim). Les LLT sont généralement des synonymes de leurs termes parents nommés termes préférés (PT, *Preferred Term*). Les PT sont également relativement spécifiques et en grand nombre.

La haute granularité d'une terminologie comme MedDRA réduit le besoin d'interprétation lors de la saisie des données, mais elle a des conséquences sur les processus d'extraction, de tri et de présentation des données liées au développement des médicaments, à la pharmacovigilance et au management du risque. La structure hiérarchique de MedDRA facilite l'extraction des données en fournissant des termes de groupement (termes de haut niveau [HLT, *High Level Term*] et termes de très haut niveau [HLGT, *High Level Group Term*]) qui regroupent les termes très spécifiques utilisés pour le codage en catégories médicales plus larges. La multiaxialité de MedDRA (l'attribution d'un PT à plus d'une discipline médicale [SOC, *System Organ Class*]) donne de la flexibilité en permettant l'extraction des données par SOC primaire ou secondaire. Les termes de groupement et la multiaxialité sont les concepts de base à exploiter pour l'extraction des données, mais d'autres recommandations sont à suivre pour prendre en compte la complexité de MedDRA, et optimiser les résultats.

Ce document condensé "*Extraction et présentation des données MedDRA : points à considérer*" (EPDM:PAC) est un guide, approuvé par l'ICH, pour les utilisateurs de MedDRA. Il est axé sur les principes fondamentaux de l'extraction des données ; des informations plus détaillées et des exemples d'options d'extraction des données et de leur présentation sont disponibles dans le document complet EPDM:PAC. Le document complet EPDM:PAC est disponible en anglais et en japonais, il est un document d'accompagnement mis à jour en même temps que chaque nouvelle version de MedDRA. Par contre, le document condensé EPDM:PAC n'est pas mis à jour avec chaque nouvelle version de MedDRA.

Les documents EPDM:PAC, aussi bien le complet que le condensé, ont été développés et sont maintenus par un groupe de travail désigné par le Comité de Direction de l'ICH. Le groupe de travail comprend des représentants des autorités réglementaires et des industries qui sont membres d'ICH, des représentants de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ainsi que de l'Organisation des Services de Maintenance et d'Assistance (MSSO) et de L'Organisation de Maintenance Japonaise (JMO).

Les principes décrits dans ce document sont plus efficaces lorsqu'ils sont utilisés conjointement avec les principes décrits dans le document concernant l'entrée des données (codage), *Sélection de terme MedDRA : points à considérer*. Ce document

condensé EPDM:PAC résume les options d'extraction et de présentation pour répondre aux besoins de l'industrie et des autorités réglementaires. Bien que MedDRA inclue certains outils pour l'extraction des données, ce document aborde l'extraction des données dans un contexte plus large.

Les exemples dans ce document sont choisis pour faciliter la compréhension du lecteur et n'ont **pas** vocation à impliquer des exigences réglementaires.

### **1.1 – Objectifs de ce document**

Les objectifs de ce document condensé EPDM:PAC sont de montrer les conséquences des différentes options d'extraction de données sur la précision et la cohérence des résultats. Par exemple, certains médicaments ou domaines thérapeutiques peuvent nécessiter une approche particulière pour l'extraction des données. Les options pour l'entrée des données décrites dans *Sélection de terme MedDRA: points à considérer* - ou dans les instructions de codage spécifiques à chaque organisation - devront être également prises en considération.

Les organisations sont encouragées à documenter leurs stratégies d'extraction des données, leurs méthodes et processus d'assurance de qualité dans des instructions spécifiques à l'organisation, qui devront être cohérentes avec ce document condensé EPDM:PAC.

### **1.2 – Raisons d'utiliser MedDRA**

MedDRA est utilisé pour rapporter les termes d'évènement/réaction indésirable (EI/RI) dans les notifications de cas individuels - à la fois sur papier et électroniquement. Sa structure permet le regroupement de ces termes rapportés en groupements médicalement significatifs pour faciliter l'analyse des données de sécurité. MedDRA peut aussi être utilisé pour créer des listes de données (EIs/RIs) dans les rapports (tableaux, listings, etc.), calculer la fréquence d'EIs/RIs similaires, saisir et analyser des données associées, telles que les indications du produit, les investigations, les antécédents médicaux et sociaux.

### **1.3 – Comment utiliser ce document**

Ce document condensé EPDM:PAC aborde les principes fondamentaux d'extraction des données et fournit un cadre de travail pour promouvoir une utilisation **standardisée** de MedDRA lors de l'extraction et la présentation des données cliniques, permettant une revue et une analyse médicalement pertinente. Le document complet EPDM:PAC fournit plus d'informations détaillées, incluant des exemples et des illustrations d'options d'extraction de données et de présentation.

Les principes décrits dans ce document s'appliquent à toutes les données codées avec MedDRA avec une attention particulière concernant le regroupement de données. Ce document n'aborde pas l'utilisation de MedDRA dans les notifications de cas individuel, la rédaction des caractéristiques du produit, l'évaluation médicale ou la méthodologie statistique.

Ce document met en exergue les conséquences de la structure, des règles et des conventions de MedDRA sur l'extraction de données. Il n'a pas vocation à communiquer des obligations réglementaires concernant les rapports ni à aborder des problèmes spécifiques de base de données. Les documents EPDM:PAC, complet ou condensé, ne peuvent pas aborder chaque situation. En conséquence, un jugement médical devra toujours être appliqué.

Ce document n'est pas un substitut à la formation à MedDRA. Il est essentiel que les utilisateurs aient connaissance de la structure et du contenu de MedDRA. Pour une utilisation optimale de MedDRA, se référer au document EPDM:PAC complet, au *Guide d'introduction à MedDRA*, au *Guide d'introduction aux questions MedDRA normalisées (SMQ)* et au document *Sélection de terme MedDRA : points à considérer*. Pour des informations plus complètes, veuillez consulter aussi le document complémentaire (en anglais) *MedDRA Points to Consider Companion Document*, qui fournit des exemples détaillés et des recommandations sur des sujets importants d'un point de vue réglementaire (voir l'annexe, Section 6.1).

Les utilisateurs sont invités à contacter le service d'assistance de la MSSO pour toute question ou commentaire sur ce document condensé EPDM:PAC.

Les utilisateurs peuvent également se référer au rapport CIOMS "*Development and Rational Use of Standardised MedDRA Queries (SMQ): Retrieving Adverse Drug Reactions with MedDRA*" pour plus d'informations sur le but et l'utilisation appropriée des SMQ dans les activités de surveillance de sécurité. Se référer au site internet du CIOMS pour plus d'informations sur la seconde édition (2016) de ce rapport, également connu comme le "*Red Book*". Voir Annexe, Section 6.1, Liens et références.

## SECTION 2 – PRINCIPES GÉNÉRAUX

### 2.1 – Qualité des données de base

Une extraction de données de bonne qualité n'est possible que lorsque la qualité de l'information analysée est assurée, en particulier par la sélection précise et standardisée des termes. Les organisations devront surveiller en permanence la qualité des données. Les problèmes de qualité des données sont également abordés dans le document *Sélection de terme MedDRA : points à considérer*. Pour plus d'information, veuillez aussi consulter la section 2 du document complémentaire *MedDRA Points to Consider Companion Document* (en anglais), qui fournit des exemples détaillés et des recommandations concernant la qualité des données (voir annexe, section 6.1).

#### 2.1.1 Considérations sur la conversion de données

La méthode utilisée pour convertir des données provenant d'autres terminologies vers MedDRA devra être prise en compte. Les méthodes utilisées peuvent avoir des conséquences sur les stratégies d'extraction et de présentation.

- Méthode 1 – Données converties à partir de la terminologie héritée vers MedDRA
  - Les résultats reflèteront la spécificité de la terminologie précédente
  - On ne bénéficiera pas de la plus grande spécificité de MedDRA

Exemple

Rapporté	Donnée Héritée	Terme MedDRA
Ischémie gastro-intestinale	Trouble gastro-intestinal	Trouble gastro-intestinal

- Méthode 2 – Données converties à partir des termes originaux rapportés (termes verbatim) vers des termes MedDRA

Exemple

Rapporté	Donnée Héritée	Terme MedDRA
Ischémie gastro-intestinale	Trouble gastro-intestinal	Ischémie gastro-intestinale

La méthode de conversion utilisée devra être documentée, y compris la date de conversion et la version de MedDRA utilisée.

#### 2.1.2 Conséquences de la méthode de conversion

La combinaison des deux méthodes de conversion décrites ci-dessus peut avoir des répercussions sur l'interprétation des données extraites.

## Exemple

<b>Extraction des données en combinant les méthodes de conversion</b>
Si certaines données ont été converties directement à partir des termes de la terminologie héritée vers des termes MedDRA (Méthode 1), alors que des données nouvelles sont codées directement avec MedDRA à partir des termes rapportés, les différences en spécificité qui en résultent pourraient rendre l'interprétation difficile.

Lors de la conception de la stratégie de recherche, il peut être utile d'examiner les **termes rapportés** pour les données qui ont été converties en utilisant la méthode 1. Si la recherche a été basée sur des termes MedDRA spécifiques, les données codées précédemment avec des termes non spécifiques peuvent avoir été omises.

## Exemple

<b>Conséquence de la méthode de conversion 1 sur la stratégie de recherche</b>
Si la recherche était faite avec le PT MedDRA <i>Ischémie gastro-intestinale</i> , les cas d'ischémie gastro-intestinale codés avec le terme de la terminologie héritée <i>Trouble gastro-intestinal</i> ne seraient pas inclus. Dans ce cas, il serait important de connaître la date de conversion des données héritées et la version de MedDRA utilisée.

Pour conduire une recherche demandant ce niveau de détail, il peut être nécessaire de vérifier le codage et éventuellement de recoder à partir des termes rapportés. Pour les données héritées, cette information peut être trouvée dans des champs autres que ceux des EIs/RIs.

## 2.2 – Documentation des pratiques d'extraction et de présentation des données

Il est important de documenter les conventions de sélection des termes et les stratégies de recherche et d'extraction des données (y compris les SMQ et autres requêtes) ainsi que les procédures d'assurance de qualité. Les stratégies spécifiques à l'organisation devront être cohérentes avec les documents *Points à considérer* et devront inclure :

- La version de MedDRA utilisée pour la recherche
- Les stratégies de recherche (suffisamment détaillées pour être reproductibles)
- Les procédés de mise à jour de version
- les procédés de création et de maintenance des recherches MedDRA propres à l'organisation.

## 2.3 – Ne pas modifier MedDRA

MedDRA est une terminologie **standardisée** avec une hiérarchie des termes prédéfinie qui ne doit pas être modifiée. Les utilisateurs ne doivent pas faire de changements structurels *ad hoc* de MedDRA, y compris en changeant l'attribution de la SOC primaire ; le faire compromettrait l'intégrité de cette standardisation.

## 2.4 – Caractéristiques des données spécifiques à l'organisation

Bien que MedDRA soit une terminologie standardisée, elle est implémentée de diverses façons selon les organisations. Il est important de comprendre les caractéristiques des données et les stratégies d'implémentation spécifiques à l'organisation.

- Structure de la base de données (comment la hiérarchie de MedDRA est stockée et utilisée)
- Stockage des données (par exemple, le niveau du terme : synonyme/terme rapporté)
- Conversion des données provenant d'autres terminologies (s'il y a lieu)
- Consignes de codage au fil du temps
- Limitations ou restrictions telles que l'impossibilité d'afficher les liens aux SOC secondaires
- Principes de sélection de terme utilisés
  - La sélection de plus d'un terme lors du codage d'un état pathologique augmente le nombre de termes.
  - La seule sélection du terme reflétant le diagnostic (et non de termes pour les signes et symptômes) réduit le nombre de termes.
  - Le profil d'évènements indésirables résultant du codage du diagnostic et des signes et/ou symptômes peut apparaître différent de celui résultant du codage du seul diagnostic. On devra toujours considérer les conventions de codage de l'organisation lorsqu'on compare les données provenant de bases de données différentes (par exemple, partenariats de co-développement ou de co-marketing, autorités réglementaires).

## 2.5 – Caractéristiques de MedDRA ayant des conséquences sur l'extraction et l'analyse des données

La structure, les règles et les conventions de MedDRA sont détaillées dans le *Guide d'introduction à MedDRA*.

On gardera en mémoire les caractéristiques suivantes de MedDRA pour l'extraction et la présentation des données :

### 2.5.1 Termes de Groupement (HLT and HLTG)

Les niveaux HLT et HLTG sont des outils additionnels pour l'extraction et l'analyse des données car ils permettent des groupements de termes pertinents sur le plan clinique.

## Exemple

<b>Arythmies Cardiaque</b>
HLGT <i>Troubles du rythme cardiaque</i>
HLT <i>Troubles de la conduction cardiaque</i>
HLT <i>Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque NCA</i>
HLT <i>Arythmies supraventriculaires</i>
HLT <i>Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque</i>

Exemple provenant de la version 19.0 de MedDRA

On passera en revue le contenu du HLGТ ou HLT concerné pour s'assurer que tous les termes inclus conviennent aux besoins de la recherche.

### 2.5.2 Granularité

Les PT de MedDRA sont plus spécifiques ("granularité") que les termes comparables d'autres terminologies. Des événements apparentés qui peuvent avoir été représentés par le même terme dans une autre terminologie peuvent être représentés par plusieurs PT dans MedDRA. Les conséquences potentielles sur la détection de signal doivent être gardées à l'esprit.

### 2.5.3 Multiaxialité

La multiaxialité signifie qu'un PT peut être présent dans plus d'une SOC. Ceci permet à des termes d'être groupés de façons différentes mais pertinentes sur le plan médical (par exemple par étiologie ou par discipline médicale). Chaque PT se voit attribuer une SOC primaire ; toutes les autres attributions de SOC pour ce PT sont appelées "secondaires". Avoir une seule SOC primaire évite le double comptage des événements lors de l'extraction des données de toutes les SOC.

#### 2.5.3.1 Règles d'attribution de la SOC primaire

Les règles de l'attribution de la SOC primaire sont décrites dans le *Guide d'introduction à MedDRA*. Ces règles permettent à des termes relevant d'une même maladie de se trouver dans plus d'une SOC : pour être certains de ne pas omettre de données, les utilisateurs devront être familiarisés avec la structure générale et le contenu de toutes les SOC de MedDRA.

Les PT relatifs aux maladies, signes et symptômes sont assignés à la SOC du site de la manifestation primaire, sauf pour les exceptions suivantes :

- Les termes pour les anomalies congénitales ou héréditaires ont pour SOC primaire *Affections congénitales, familiales et génétiques*.
- Les termes pour les tumeurs ont pour SOC primaire *Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)*. Ceci ne s'applique pas aux kystes et polypes qui ont comme SOC primaire la SOC du lieu de leur manifestation primaire.
- Les termes pour les infections ont pour SOC primaire *Infections et infestations*.

Si un PT est lié à plus d'une de ces trois SOC "d'exception", la priorité suivante est utilisée pour déterminer la SOC primaire:

- SOC *Affections congénitales, familiales et génétiques*
- SOC *Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)*
- SOC *Infections et infestations*

#### 2.5.3.2 SOC non multiaxiales

Les termes dans les trois SOC suivantes n'ont pas de liens multiaxiaux :

SOC *Investigations*

SOC *Actes médicaux et chirurgicaux*

SOC *Caractéristiques socio-environnementales*

Ceci est important lors de la conception des requêtes et autre stratégies d'extraction car l'on ne peut pas se reposer sur la multiaxialité pour localiser tous les termes intéressants dans MedDRA.

Exemple

<b>Termes pour les résultats de tests dans la SOC <i>Investigations</i></b>
<p>Lors de l'interrogation d'une base de données à la recherche d'évènements ou de cas d'anomalies hépatiques, les données codées dans la SOC <i>Affections hépatobiliaires</i> sont un point de départ logique, mais insuffisant. En complément, des données codées par des termes de la SOC <i>Investigations</i> – tel que le PT <i>Test hépatique anormal</i> – et des données codées par des termes de la SOC <i>Actes médicaux et chirurgicaux</i> - tel que le PT <i>Transplantation hépatique</i> – pourraient être pertinents. Aucun de ces PT n'a un lien à la SOC <i>Affections hépatobiliaires</i>.</p> <p><b>L'analyse risque d'être incomplète si on ne tient pas compte des données codées dans les SOC non multiaxiales.</b></p>

## 2.6 – Mises à jour de MedDRA

MedDRA est mis à jour deux fois par an. La version "X.0" contient des changements simples et complexes ; la version "X.1" ne contient que des changements simples.

Les organisations devront être conscientes des types de changements dans MedDRA et des conséquences possibles sur les données extraites.

Les changements simples et les changements complexes affectent les stratégies d'extraction et de présentation. Les utilisateurs devront lire la documentation fournie avec chaque version de MedDRA, en particulier le document *Nouveautés dans MedDRA*. La MSSO et la JMO fournissent des outils pour aider l'utilisateur à identifier les changements entre différentes versions de MedDRA. Le rapport de version "*Version Report*" (fourni par la MSSO et la JMO) est un tableau énumérant tous les changements entre la version en

cours de MedDRA et la précédente ; ce tableau est fourni avec chaque nouvelle version de MedDRA. La MSSO fournit également l'outil d'analyse des versions de MedDRA (*MedDRA Version Analysis Tool* [MVAT]) qui facilite l'identification et la compréhension de l'effet des changements entre deux versions de MedDRA, même s'il ne s'agit pas de deux versions consécutives. Les organisations devront planifier et documenter leur stratégie de gestion des mises à jour de MedDRA. La version de MedDRA utilisée devra être indiquée dans les plans et les documents concernant l'extraction et la présentation des données.

On gardera à l'esprit que les changements dans MedDRA peuvent affecter les approches et les résultats d'extractions précédentes, y compris la fréquence des événements.

Exemple

<b>Conséquence des changements de version – Changement d'attribution de la SOC primaire</b>
Le PT <i>Hématome intra-abdominal</i> avait un lien primaire vers la SOC <i>Affections vasculaires</i> et un lien secondaire vers la SOC <i>Affections gastro-intestinales</i> dans la Version 18.0 de MedDRA. Dans la Version 18.1, l'attribution de la SOC primaire a été changée vers la SOC <i>Affections gastro-intestinales</i> et l'attribution secondaire vers la SOC <i>Affections vasculaires</i> . Dans l'extraction des données par SOC primaire, le PT <i>Hématome intra-abdominal</i> semblera avoir "disparu" de la SOC <i>Affections vasculaires</i> .

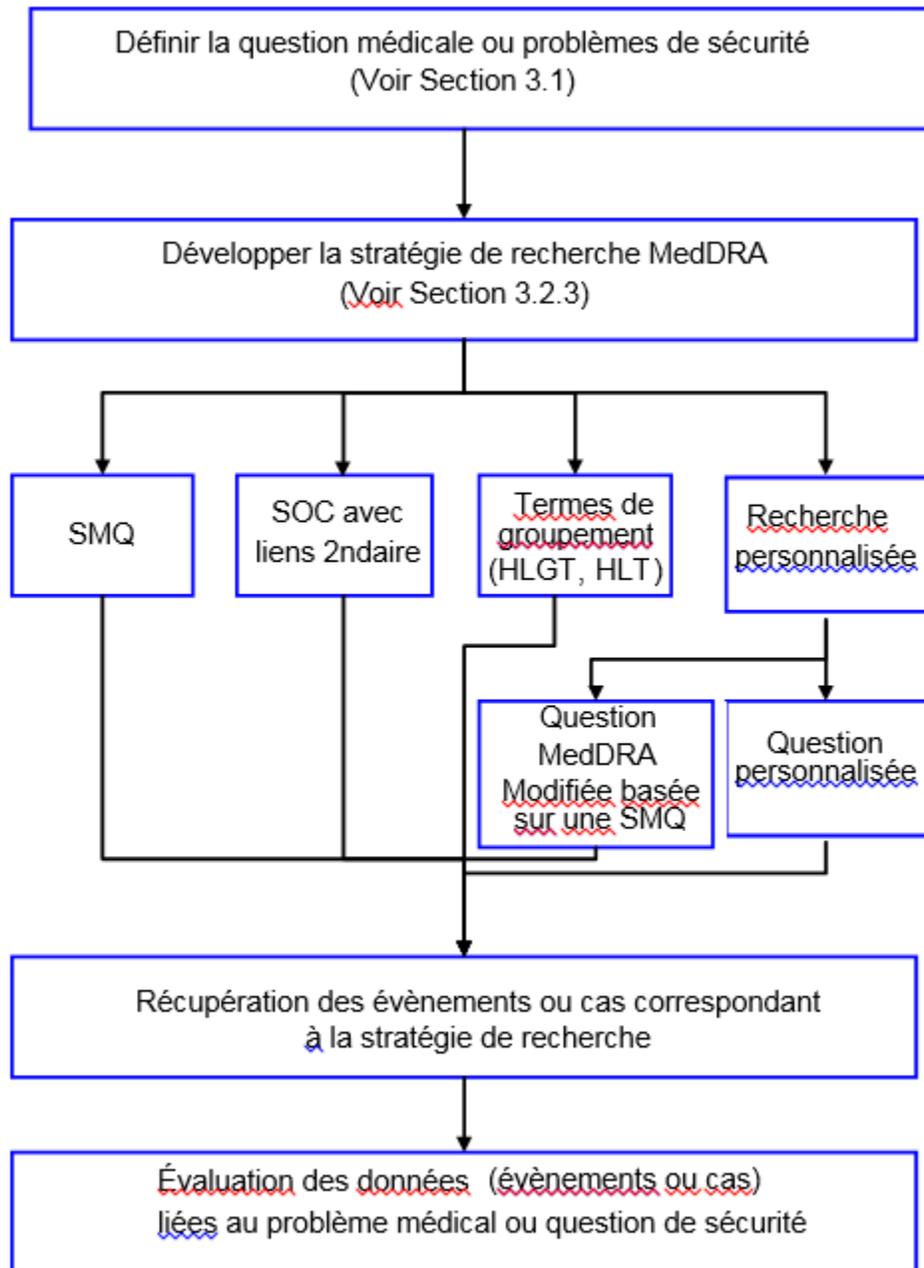
Exemple provenant des Version 18.0 et 18.1 de MedDRA

Les termes utilisés pour construire des requêtes devront être ceux de la même version de MedDRA que les données interrogées. Le présent document n'inclut pas de conseil aux organisations sur la stratégie d'implémentation des nouvelles versions (voir le document condensé *Sélection de terme MedDRA : points à considérer*, Annexe 4.1). Se référer également au site internet de MedDRA pour plus d'informations sur les options de mise à jour des données des essais cliniques et de pharmacovigilance, dans le document "MedDRA Best Practices" (voir Annexe, Section 6.1).

## **SECTION 3 – REQUÊTES D'ORDRE GÉNÉRAL ET EXTRACTION**

### **3.1 – Principes généraux**

L'extraction des données est effectuée pour résumer et analyser les données d'essais cliniques, de pharmacovigilance, répondre aux demandes d'information médicale et dans de nombreux autres buts. Les stratégies de recherche, méthodes et outils utilisés peuvent différer en fonction de l'utilisation prévue des données extraites. Une approche générale pour l'extraction des données est exposée sur le graphique ci-dessous.



### 3.2 – Présentation du profil de sécurité général

Le profil de sécurité général est présenté pour :

- Mettre en évidence la distribution des EIs/RIs
- Identifier les domaines justifiant une analyse plus approfondie

On présentera les données de façon à faciliter la mise en évidence de profils d'évènements potentiellement liés à des pathologies pertinentes pour le projet. Il existe différentes présentations possibles, allant d'une liste de tous les termes à des approches d'analyse statistique sophistiquées telles que les techniques d'extraction des données (pour référence, voir *ICH E2E: Pharmacovigilance Planning Document* sur le site internet d'ICH).

### **3.2.1 Vue d'ensemble par SOC primaire** (*classification par discipline médicale primaire*)

Cette vue d'ensemble est recommandée comme première étape dans l'extraction des données et pour guider l'analyse ultérieure.

L'affichage de toutes les données garantit que tous les évènements seront visibles et peut être utile à l'identification de groupes de données par SOC. La SOC primaire peut être utilisée pour des tableaux standards et des listes (données d'essais cliniques et de pharmacovigilance après mise sur le marché) ainsi que pour les résumés cumulatifs (pharmacovigilance après mise sur le marché). En fonction de l'objectif de l'extraction des données, il peut être bénéfique d'utiliser la présentation par SOC primaire et PT ; pour des grandes bases de données, la présentation par SOC **et** par termes de groupement (HLGT et HLT) peut être préférable.

L'ordre international agréé des SOC a été développé pour des raisons de standardisation quel que soit la langue ou l'alphabet utilisé (Voir le *Guide d'introduction à MedDRA* et les fichiers ASCII). L'ordre des SOC a été basé sur l'importance relative de chaque SOC dans les rapports d'ElS/RI. La présentation selon l'ordre international agréé peut être un impératif réglementaire, comme par exemple dans la recommandation concernant le résumé des caractéristiques du produit (*Summary of Product Characteristics*).

### **3.2.2 Recherches ciblées**

Les recherches ciblées peuvent être utiles pour investiguer plus avant des concepts médicaux pertinents.

Différentes approches de recherche ciblées sont énumérées. L'ordre d'application de ces approches peut dépendre des ressources disponibles, de l'expertise, des systèmes informatiques ou d'autres facteurs.

#### **3.2.2.1 Recherches ciblées utilisant les SOC secondaires**

Cette recherche ciblée étend la vision d'ensemble que fournit la classification par discipline médicale (SOC) primaire (voir Section 3.2.1) : la prise en compte des SOC secondaires fournit une vision plus complète des données en exploitant la multiaxialité de MedDRA.

La méthode utilisée pour une recherche ciblée par SOC secondaire dépend des caractéristiques de la base de données de l'organisation ; elle peut nécessiter une programmation. On notera que cette méthode de présentation par SOC primaire et par SOC secondaire(s) pourrait entraîner un double comptage des évènements/cas.

## Exemple

<b>Programmation d'une liste de PT dans leur SOC primaire ou secondaire</b>
<p>SOC <i>Affections oculaires</i></p> <p>HLGT <i>Troubles visuels</i></p> <p>HLT <i>Anomalies des voies optiques</i></p> <p>PT <i>Syndrome du chiasma</i></p> <p><b>PT <i>Compression du nerf optique</i> (SOC primaire)</b></p> <p><b>PT <i>Atteinte du nerf optique</i> (SOC primaire)</b></p> <p><b>PT <i>Neuropathie optique</i> (SOC primaire)</b></p> <p><b>PT <i>Neuropathie optique toxique</i> (SOC primaire)</b></p> <p>PT <i>Atrophie de l'aire visuelle</i></p> <p>PT <i>Atteinte des voies visuelles</i></p> <p><b>la SOC <i>Affections du système nerveux</i> est la SOC primaire de 3 des 7 PT</b></p> <p><i>Exemple provenant de la version 19.0 de MedDRA</i></p>

## SECTION 4 – QUESTIONS MedDRA NORMALISÉES (SMQ)

### 4.1 – Introduction

Les Questions MedDRA Normalisées (SMQ) ont été créées pour standardiser l'identification et l'extraction des données de sécurité.

Les SMQ sont le résultat d'un effort commun du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS) et d'ICH (y compris la MSSO et la JMO) représentant à la fois l'industrie et les autorités de régulation. Une SMQ est un groupement de termes, d'une ou plusieurs SOC, qui se rapportent à une pathologie ou à un domaine d'intérêt défini. Les termes inclus représentent des signes, symptômes, diagnostics, syndromes, constatations d'examen physique, tests de laboratoire et autres tests physiologiques, etc. qui sont liés à la pathologie ou au domaine d'intérêt.

Les utilisateurs devront lire attentivement le *Guide d'introduction aux questions MedDRA normalisées (SMQ)* avant d'appliquer une SMQ de façon à bien comprendre son domaine d'application et à appliquer correctement les options de recherche telles que les algorithmes et le facteur de pondération des termes.

### 4.2 – Bénéfices des SMQ

- Applicables à de multiples domaines thérapeutiques
- Logique de recherche validée et réutilisable
- Communication standardisée d'information de sécurité
- Extraction reproductible des données

- Maintenance par la MSSO et la JMO

#### 4.3 – Limitations des SMQ

- Les SMQ ne couvrent pas tous les sujets médicaux ou problèmes de sécurité
- Les SMQ évoluent et sont sujettes à des améliorations même si elles ont été testées pendant leur développement

#### 4.4 – Modifications de SMQ et requêtes construites par l'organisation

Si des modifications sont apportées au contenu ou à la structure d'une SMQ, elle ne peut plus être appelée une "SMQ" mais devra alors être appelée "question MedDRA modifiée basée sur une SMQ". Voir Section 5.1 pour plus de détails sur la modification de SMQ.

**En aucun cas, une requête construite pour le besoin spécifique d'une organisation ne devra être nommée "SMQ" par son créateur.** Ceci vise à éviter toute confusion avec les SMQ approuvées par ICH, qui sont utilisées par d'autres utilisateurs de MedDRA. Tout autre nom donné à une requête créée par une organisation est acceptable tant que cette appellation ne prête pas à confusion avec celle d'une SMQ avalisée par ICH.

#### 4.5 – Changement de version de MedDRA et SMQ

Chaque SMQ correspond à une version spécifique de MedDRA. Les SMQ font partie de chaque nouvelle version de MedDRA ; elles sont maintenues par la MSSO et la JMO et correspondent à des termes présents dans la dite version de MedDRA.

La version de MedDRA de la SMQ et la version avec laquelle les données ont été codées doivent être la même, sinon des discordances pourraient produire des résultats inattendus. Par exemple, si une SMQ d'une version ancienne de MedDRA était appliquée à de données codées avec une version plus récente, les données codées par des termes qui n'existaient pas dans la version plus ancienne ne seraient pas retrouvés.

Exemple

<b>Conséquence du décalage de version entre les données codées et une SMQ</b>
Le PT <i>Maladie rénale terminale</i> a été ajouté à la SMQ <i>Maladie rénale chronique</i> dans la Version 19.0 de MedDRA. Utiliser la Version 18.1 de cette SMQ – qui ne contenait pas ce PT – n'identifierait pas les cas codés avec ce terme dans une base de données utilisant la Version 19.0 de MedDRA.

Exemple provenant des Versions 18.1 et 19.0 de MedDRA

#### 4.6 – Outils techniques applicables aux SMQ

Les navigateurs de la MSSO (le navigateur de bureau et le navigateur en ligne) permettent de chercher et de visualiser les contenus des SMQ et incluent des détails additionnels tels que la description des SMQ (définition) et des notes de développement. Un tableau Excel contenant les termes de toutes les SMQ en production est disponible sur le site de la MSSO et sur celui de la JMO. Ce tableau permet aux utilisateurs de transférer les termes d'une SMQ dans leurs outils de recherche.

## 4.7 – Applications des SMQ

Les SMQ ont été développées pour obtenir les meilleures chances d'identifier tous les termes liés à une pathologie spécifique, en tenant compte de la haute granularité et des caractéristiques uniques de MedDRA.

L'utilisateur devra commencer par consulter la liste des SMQ disponibles pour choisir celles qui peuvent être appliquées à la question posée. Si une SMQ semble applicable, l'utilisateur devra consulter le "guide d'introduction aux SMQ" pour vérifier si le but et la définition de cette SMQ sont bien pertinents. L'utilisateur pourra aussi passer en revue la liste des termes contenus dans la SMQ.

Après l'application de la SMQ sélectionnée sur les données codées, les résultats de la recherche (c'est à dire les données retrouvées) devront être évalués par rapport à la question posée. Le résultat seul de la recherche peut ne pas être suffisant pour évaluer les données (par exemple la fréquence d'une pathologie). Les critères retenus pour l'évaluation des cas devront être définis et documentés.

Généralement, il y aura plus d'évènements/cas retrouvés que de cas finalement inclus dans l'analyse, en raison du "bruit". Cela s'observe en particulier pour les recherches "larges" (*broad*) mais le principe peut également s'appliquer aux recherches "étroites" (*narrow*).

### 4.7.1 Essais cliniques

Les SMQ peuvent être utilisées dans le contexte des essais cliniques – particulièrement pour les données agrégées – lorsque le profil de sécurité n'est pas encore complètement établi. Dans ce cas, la plupart des SMQ disponibles (voire toutes) peuvent être utilisées, éventuellement de façon routinière.

Une autre option est d'appliquer une SMQ (ou des SMQ) se rapportant à un risque précédemment identifié (par exemple, par les données précliniques ou connu pour la classe pharmacologique) pour l'évaluer.

### 4.7.2 Pharmacovigilance après mise sur le marché

Une SMQ spécifique ou une sélection de SMQ peut être utilisée pour retrouver les cas pertinents pour une revue médicale lors d'une recherche ciblée de problèmes de sécurité potentiels. L'ensemble des SMQ peut être utilisé sur une base de données pour détecter un signal. Pour minimiser la dilution du signal, on peut utiliser les termes de la liste étroite ou des niveaux spécifiques de la hiérarchie des SMQ (c'est à dire une SMQ de domaine plus réduit).

Les SMQ peuvent également être utilisées pour créer une "liste de surveillance" dans un système d'alerte sur les cas individuels (par exemple, un système de notification automatique) afin d'alerter l'utilisateur de l'arrivée de cas nécessitant un examen urgent.

De plus, les SMQ peuvent aider au regroupement de cas pertinents pour la surveillance régulière de problèmes spécifiques de sécurité dans les rapports de sécurité périodiques. Les SMQ peuvent aussi être utilisées pour d'autres revues régulières de données

agrégées (par exemple, des cas de manque d'efficacité) dans le contexte d'un rapport périodique.

#### 4.8 – Options de recherche des SMQ

Certaines SMQ comportent des options qui peuvent être utilisées pour affiner une recherche particulière. L'option la plus fréquente est l'utilisation des recherches étroites ou larges de termes. Par définition, une recherche large inclut à la fois la liste les termes de recherche étroite et ceux de recherche élargie.

Certaines SMQ sont hiérarchisées (c'est à dire, contenant une ou plusieurs recherches plus restreintes). D'autres SMQ utilisent des algorithmes, et dans un cas (la SMQ *Lupus érythémateux systémique (SMQ)*), un facteur de pondération est attribué à certains termes décrivant des signes, symptômes et résultats de laboratoire pour aider à identifier les cas.

### SECTION 5 – RECHERCHES PERSONNALISÉES

#### 5.1 – Question MedDRA modifiée basée sur une SMQ

On ne doit pas modifier pas les termes contenus ni la structure d'une SMQ à moins d'un besoin incontestable, car toute modification la rendrait non-standard. Si une SMQ était modifiée de quelque façon que ce soit, elle devrait être appelée "**Question MedDRA modifiée sur la base d'une SMQ**". Toutes les modifications apportées à la SMQ originale devront être documentées.

Si une question MedDRA modifiée sur la base d'une SMQ doit être utilisée de façon régulière, les mises à jour et la maintenance sont de la responsabilité de l'organisation qui l'a créée.

#### 5.2 – Questions/requêtes personnalisées

Lors de la construction d'une question/requête personnalisée devant être appliquée à des données codées avec MedDRA, les points suivants doivent être pris en considération :

- Les responsables de la construction d'une question/requête personnalisée devront
  - Posséder des connaissances médicales
  - Connaître la structure et les caractéristiques de MedDRA (par exemple, la hiérarchie, la multiaxialité) ainsi que le contenu des groupements dans MedDRA (SOC, HLG et HLT)
  - Comprendre la structure et les caractéristiques des données
- La spécificité de la recherche devra être définie.
- L'attention initiale devra se porter sur la SOC liée à la pathologie considérée. Par exemple, une recherche personnalisée pour une pathologie rénale devra commencer par la SOC *Affections du rein et des voies urinaires*.

- Les SOC non multiaxiales (*SOC Investigations*, *SOC Actes médicaux et chirurgicaux* and *SOC Caractéristiques socio-environnementales*) devront toujours être passées en revue. Il peut aussi être utile de passer en revue les termes d'autres SOC qui ne sont pas des disciplines médicales (par exemple, *SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration*, *SOC Lésions, intoxications et complications d'interventions* et *SOC Affections gravidiques, puerpérales et périnatales*).
- On peut identifier les termes appropriés pour la requête en suivant les approches suivantes :
  - Une recherche dans MedDRA "de bas en haut" (en commençant par les LLT et les PT)
  - Une recherche dans MedDRA "de haut en bas" (en commençant par le niveau SOC puis en descendant dans la hiérarchie)
- On prendra en compte les liens secondaires des termes multiaxiaux car cela permet de trouver des termes pertinents dans leur voisinage. Par exemple, le PT *Dyspnée* peut être trouvé avec d'autres symptômes respiratoires dans sa SOC primaire *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*, mais peut également être trouvé avec des symptômes cardiaques apparentés dans sa SOC secondaire *Affections cardiaques*.
- On inclura les termes de groupement (HLGT, HLT) lorsque cela est possible.
- En général, les requêtes devront être construites au niveau PT et au niveau des termes de groupement. À moins que des concepts très spécifiques (par exemple, les espèces bactériennes) soient recherchés, on évitera l'utilisation des LLT lors de la construction des requêtes.
- On sauvegardera les questions/requêtes personnalisées pour une future réutilisation ; leur maintenance est nécessaire lors des mises à jour de MedDRA.
- Une question/requête personnalisée susceptible d'être utile à d'autres utilisateurs de MedDRA peut être soumise à la MSSO comme "demande de changement" pour un éventuel développement comme SMQ.

## SECTION 6 – ANNEXE

### 6.1 – Liens et références

Les documents et outils suivants peuvent être trouvés sur le site internet de MedDRA ([www.meddra.org](http://www.meddra.org)). Les documents sont disponibles dans toutes les langues de MedDRA sauf mention contraire.

- MedDRA Term Selection: Points to Consider document (version complète disponible en anglais et japonais ; disponible aussi sur le site web de la JMO : [www.pmrj.jp/jmo/](http://www.pmrj.jp/jmo/))
- MedDRA Data Retrieval and Presentation: Points to Consider document (version complète disponible en anglais et japonais ; disponible aussi sur le site web de la JMO : [www.pmrj.jp/jmo/](http://www.pmrj.jp/jmo/))
- MedDRA Points to Consider Companion Document (document complémentaire, disponible en anglais et japonais ; disponible aussi sur le site web de la JMO : [www.pmrj.jp/jmo/](http://www.pmrj.jp/jmo/))
- Sélection de terme MedDRA : points à considérer, version condensée
- Guide d'introduction à MedDRA
- Guide d'Introduction aux Questions MedDRA Normalisées (SMQ)
- Document d'information sur les demandes de changements à MedDRA (*Change Request Information* document en anglais)
- Navigateur en ligne MedDRA (*MedDRA Web-Based Browser*) \*
- Navigateur de bureau MedDRA (*MedDRA Desktop Browser*)
- Rapport de version MedDRA (*MedDRA Version Report* - liste tous les changements dans la nouvelle version) \*
- Outil d'analyse de versions (*MedDRA Version Analysis Tool [MVAT]* - compare deux versions quelconques) \*
- Bonnes pratique MedDRA
- Date de transition pour la prochaine version de MedDRA (*Transition Date for the Next MedDRA Version*)
- Tableau des SMQ en production (*Production SMQ spreadsheet*) \*
- Liste des systèmes commerciaux qui prennent en compte les SMQ (*List of system tools that support SMQ*)

\* L'accès nécessite l'identifiant (*user ID*) et le mot de passe de l'utilisateur

Le document suivant peut être trouvé sur le site internet d'ICH ([www.ich.org](http://www.ich.org)):

- *ICH E2E: Pharmacovigilance Planning*

Le rapport suivant peut être trouvé sur le site internet CIOMS ([www.cioms.ch](http://www.cioms.ch))

- *Development and Rational Use of Standardised MedDRA Queries (SMQ): Retrieving Adverse Drug Reactions with MedDRA. Second edition.*