

RECUPERO E PRESENTAZIONE DEI DATI MedDRA®: PUNTI DA PRENDERE IN CONSIDERAZIONE

**Guida approvata dall'ICH per gli utenti MedDRA
sui dati di output**

Versione sintetizzata

2018

Dichiarazione di responsabilità e copyright

MedDRA® è il marchio registrato da IFPMA per conto di ICH

Questo documento è protetto da copyright e può, ad eccezione dei loghi di MedDRA e ICH, essere usato, riprodotto, incorporato in altri lavori, adattato, modificato, tradotto e distribuito in base a un'autorizzazione pubblica concessa a condizione che nel documento sia sempre riconosciuto il copyright dell'ICH. In caso di adattamenti, modifiche o traduzioni del documento, ci si deve ragionevolmente impegnare a etichettare, demarcare o altrimenti identificare chiaramente che i cambiamenti sono stati eseguiti o basati sul documento originale. Evitare di dare l'impressione che l'ICH supporti o sponsorizzi qualsiasi adattamento, modifica o traduzione del documento originale.

Il documento viene fornito "così com'è" senza garanzia di alcun tipo. In nessun evento l'ICH o gli autori del documento originale saranno ritenuti responsabili di qualsiasi reclamo, danno o altra responsabilità risultante dall'uso del documento.

I permessi summenzionati non si applicano al contenuto fornito da terze parti. Quindi per i documenti il cui copyright è posseduto da terze parti, il permesso per la riproduzione deve essere ottenuto da coloro che possiedono il copyright.

Indice

SEZIONE 1 – INTRODUZIONE	1
1.1 – Obiettivi del documento.....	2
1.2 – Motivi per usare MedDRA	2
1.3 – Come usare questo documento	2
SEZIONE 2 – PRINCIPI GENERALI	3
2.1 – Qualità dei dati di origine.....	3
2.1.1 Considerazioni sulla conversione dei dati	3
2.1.2 Impatto del metodo di conversione dei dati.....	4
2.2 – Documentazione per le pratiche di recupero e presentazione dei dati	4
2.3 – I termini MedDRA non possono essere alterati.....	5
2.4 – Caratteristiche dei dati specifici alle organizzazioni	5
2.5 – Caratteristiche di MedDRA che hanno un impatto sul recupero e sull'analisi dei dati	5
2.5.1 Termini di gruppo (HLT e HLGT).....	6
2.5.2 Granularità.....	6
2.5.3 Multiassialità.....	6
2.6 – Controllo versione in MedDRA.....	8
SEZIONE 3 – Query generali e recupero dei dati	9
3.1 – Principi generali.....	9
3.2 – Presentazione generale dei profili di sicurezza.....	10
3.2.1 Quadro generale per Classificazione per organi e sistemi primaria	10
3.2.2 Ricerche mirate	10
SEZIONE 4 – QUESITI STANDARDIZZATI MedDRA.....	11
4.1 – Introduzione	11
4.2 – Vantaggi degli SMQ	12
4.3 – Limitazioni degli SMQ	12
4.4 – Modifiche degli SMQ e query programmate dalle organizzazioni	12
4.5 – SMQ e modifiche delle versioni MedDRA	12
4.6 – Strumenti tecnici per gli SMQ.....	13

4.7 – Applicazioni degli SMQ	13
4.7.1 Studi clinici	13
4.7.2 Post-marketing	14
4.8 – Opzioni di ricerca per gli SMQ	14
SEZIONE 5 – RICERCHE PERSONALIZZATE	14
5.1 – Query modificate MedDRA basate su un SMQ.....	14
5.2 – Query personalizzate	14
SEZIONE 6 – APPENDICE	16
6.1 – Link e bibliografia	16

SEZIONE 1 – INTRODUZIONE

La terminologia del **Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)** è stata creata per condividere le informazioni normative di prodotti medici ad uso umano. Per armonizzare lo scambio di dati codificati in MedDRA, coloro che lo usano devono essere coerenti nell'assegnazione dei termini a segnalazioni testuali di sintomi, segni, malattie, ecc.

MedDRA è un'ampia terminologia con termini molto specifici ("granulari") chiamati Termini di Livello più Basso (LLT) che servono a riportare le parole specifiche della persona che segnala il termine (termine testuale). Gli LLT sono generalmente dei sinonimi collegati a termini superiori chiamati Termini Preferiti (PT). I PT sono anche relativamente specifici e anch'essi numerosi.

Una terminologia altamente granulare come MedDRA riduce la necessità di interpretazione al momento dell'immissione dei dati, ma ha un certo impatto sulle procedure di recupero, ordinamento e presentazione dei dati necessari per supportare lo sviluppo di un farmaco, la farmacovigilanza e la gestione del rischio. La struttura gerarchica di MedDRA facilita il recupero dei dati fornendo termini collettivi (Termini di alto livello - HLT e termini di gruppo di alto livello - HLG) che raggruppano i termini molto specifici usati per la codificazione in categorie mediche più ampie. La multiassialità di MedDRA (assegnazione di un PT a più di una Classificazione per organi e sistemi - SOC) permette di avere flessibilità nel recupero dei dati attraverso percorsi primari e secondari. Nonostante i termini collettivi e la multiassialità consentano un primo approccio ragionevole al recupero dei dati, la complessità di MedDRA richiede indicazioni e assistenza per ottimizzare i risultati.

Questo documento sintetizzato *Recupero e presentazione dei dati: punti da prendere in considerazione (Data Retrieval and Presentation: Points to Consider [DRP:PTC])* è una guida approvata dall'ICH per gli utenti di MedDRA. Enfatizza i principi fondamentali del recupero dei dati; per informazioni più dettagliate ed esempi di opzioni diverse di recupero e presentazione dei dati, gli utenti devono fare riferimento al documento completo DRP:PTC. Il documento completo DRP:PTC è disponibile in inglese e in giapponese, è aggiornato in fasi con le nuove versioni di MedDRA ed è un documento allegato a MedDRA. Al contrario questo DRP:PTC sintetizzato non è aggiornato con ogni pubblicazione di MedDRA.

Entrambi i documenti DRP:PTC completo e sintetizzato sono sviluppati e mantenuti da un gruppo di lavoro incaricato dal Comitato di gestione ICH. Il gruppo di lavoro include rappresentanti di membri del settore e di enti normativi ICH, dell'Organizzazione mondiale della sanità, del MedDRA Maintenance and Support Services Organization (MSSO) e del Japanese Maintenance Organization (JMO).

I principi descritti in questo documento sono più efficaci se applicati insieme ai principi descritti nel documento *Selezione dei termini MedDRA: punti da prendere in considerazione* per l'immissione dei dati (codificazione). Questo documento sintetizzato DRP:PTC presenta un riepilogo delle opzioni di recupero e presentazione dei dati a fini relativi al settore e alla regolamentazione. Sebbene MedDRA includa strumenti per il

recupero di alcuni dati, questo documento riguarda il recupero di dati in un contesto più ampio.

Gli esempi mostrati in questo documento intendono facilitare la comprensione dei lettori e **non** intendono implicare requisiti normativi.

1.1 – Obiettivi del documento

L'obiettivo di questo documento DRP:PTC è di dimostrare in che modo le opzioni di recupero dei dati influenzano l'accuratezza e la coerenza dei dati di output. Ad esempio, alcuni farmaci o aree terapeutiche possono richiedere un approccio personalizzato per i dati di output. Dovrebbero anche essere prese in considerazione le opzioni per i dati di output descritte nel documento *Selezione dei termini MedDRA: punti da prendere in considerazione* - o nelle linee guida per la codificazione specifica all'organizzazione.

Le organizzazioni sono esortate a documentare le loro strategie, i metodi e le procedure di garanzia della qualità per il recupero dei dati e per l'output dei dati, in linee guida specifiche per l'organizzazione che devono essere in linea con questo documento DRP:PTC sintetizzato.

1.2 – Motivi per usare MedDRA

MedDRA viene utilizzato per riportare termini di reazioni avverse/eventi avversi (AR/AE) in segnalazioni di casi individuali - sia per iscritto che elettronicamente. La sua struttura consente di raggruppare i termini segnalati in gruppi significativi dal punto di vista medico per facilitare l'analisi dei dati di sicurezza. MedDRA può essere usato per elencare i dati di AR/AE nei rapporti (tabelle, liste, ecc.), calcolare le frequenze di AR/AE simili e raccogliere e analizzare dati correlati come indicazioni di prodotti, analisi e anamnesi medica e sociale.

1.3 – Come usare questo documento

Questo documento riguarda i principi fondamentali del recupero dei dati. Fornisce una struttura che promuove l'uso **coerente e costante** di MedDRA al fine di analizzare e presentare i dati per un esame significativo dal punto di vista medico e per l'analisi dei dati clinici. Il documento DRP:PTC completo fornisce informazioni più dettagliate, inclusi esempi e figure che illustrano le opzioni di recupero e presentazione dei dati.

I principi descritti in questo documento si applicano a tutti i dati codificati di MedDRA con enfasi sui dati aggregati. Questo documento non riguarda l'uso di MedDRA per la segnalazione di casi singoli, la documentazione normativa, la valutazione medica e la metodologia statistica. Evidenzia invece l'impatto della struttura, delle regole e delle convenzioni di MedDRA sui dati di output. Non ha il fine di comunicare specifici requisiti di segnalazione normativa o di occuparsi di problemi specifici del database. I documenti DRP:PTC sintetizzato e completo non possono occuparsi di ogni situazione, quindi occorre sempre avvalersi della valutazione medica.

Questo documento non sostituisce l'addestramento all'uso di MedDRA. È essenziale che gli utenti abbiano conoscenza e dimestichezza con la struttura e il contenuto di MedDRA. Per un uso ottimale di MedDRA, occorre fare riferimento al documento DRP:PTC

completo, alla *Guida introduttiva MedDRA*, alla *Guida introduttiva per i quesiti standardizzati MedDRA (SMQ)* e al documento *Selezione dei termini MedDRA: punti da prendere in considerazione*. Per ulteriori informazioni, fare riferimento al documento correlato *MedDRA: punti da prendere in considerazione* che contiene esempi dettagliati e guida su argomenti importanti sulla regolamentazione (vedere l'Appendice, Sezione 6.1).

Gli utenti possono contattare l'Help Desk MSSO con domande e commenti su questo documento DRP:PTC sintetizzato.

Gli utenti potrebbero anche voler fare riferimento al rapporto del CIOMS "Sviluppo e uso razionale dei quesiti standardizzati MedDRA (SMQ): recupero delle reazioni avverse ai farmaci con MedDRA" per ulteriori informazioni sull'obiettivo e sull'uso appropriato degli SMQ nelle attività di sorveglianza della sicurezza dei farmaci. Fare riferimento al sito web del CIOMS per ulteriori informazioni sulla seconda edizione (2016) di questo rapporto, conosciuto anche come il "Red Book". Vedere l'Appendice, Sezione 6.1, Link e bibliografia.

SEZIONE 2 – PRINCIPI GENERALI

2.1 – Qualità dei dati di origine

L'alta qualità dei dati di output si ottiene quando la qualità delle informazioni riportate all'origine viene mantenuta con coerenza e con un'appropriata selezione dei termini. Le organizzazioni devono esercitare una continua supervisione della qualità dei dati. I problemi sulla qualità dei dati vengono anche affrontati nel documento *Selezione dei termini MedDRA: punti da prendere in considerazione*. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alla Sezione 2 del documento correlato a *MedDRA: punti da prendere in considerazione* che contiene esempi dettagliati e guida sulla qualità dei dati (vedere l'Appendice, Sezione 6.1).

2.1.1 Considerazioni sulla conversione dei dati

Prendere in considerazione in modo speciale il metodo usato per convertire i dati da altre terminologie in MedDRA. I metodi usati possono influenzare le strategie di recupero e presentazione dei dati.

- Metodo 1 – Dati convertiti da termini appartenenti ad una terminologia ereditata a MedDRA
 - I risultati riflettono la specificità della terminologia precedente
 - I benefici della maggiore specificità di MedDRA non sono raggiunti

Esempio

Segnalazione	Termine ereditato	Termine MedDRA
Ischemia gastrointestinale	Disturbo gastrointestinale	Disturbo gastrointestinale

- Metodo 2 – Dati convertiti dai termini originali riportati (termini testuali) a termini MedDRA

Esempio

Segnalazione	Termine ereditato	Termine MedDRA
Ischemia gastrointestinale	Disturbo gastrointestinale	Ischemia gastrointestinale

Documentare il metodo di conversione dei dati usato, includendo la data della conversione e la versione MedDRA utilizzata.

2.1.2 Impatto del metodo di conversione dei dati

Mettere insieme i due metodi di conversione descritti sopra può influenzare l'interpretazione dei dati di output.

Esempio

Dati di output con i metodi di conversione dei dati messi insieme
Se i dati sono stati convertiti direttamente da termini appartenenti a una terminologia ereditata a termini MedDRA (Metodo 1) e se i dati appena acquisiti sono invece codificati direttamente da termini segnalati a MedDRA, le differenze che risultano nella specificità potrebbero renderne difficile l'interpretazione.

Quando si crea una strategia di ricerca, potrebbe essere utile esaminare i **termini segnalati** per i dati convertiti usando il Metodo 1. Se si è basata la ricerca su termini specifici MedDRA, i dati precedentemente codificati a termini non specifici potrebbero altrimenti sfuggire.

Esempio

Impatto della conversione con il Metodo 1 sulla strategia di ricerca
Se si esegue la ricerca con MedDRA PT <i>Ischemia gastrointestinale</i> , i casi di ischemia gastrointestinale codificati con il termine ereditato <i>Disturbo gastrointestinale</i> andrebbero perduti. In tal caso sarebbe importante sapere la data della conversione dei dati ereditati e la versione MedDRA usata.

Per condurre una ricerca che richiede questo livello di dettagli, potrebbe essere necessario rivedere o ricodificare i termini segnalati. Per i termini ereditati, queste informazioni si possono trovare in campi diversi da quelli per AR/AE.

2.2 – Documentazione per le pratiche di recupero e presentazione dei dati

È importante documentare le convenzioni di selezione dei termini MedDRA, le strategie di recupero e output dei dati (inclusi gli SMQ e le altre query) e le procedure di garanzia della

qualità. Le strategie specifiche all'organizzazione devono essere in linea con i documenti dei *Punti da prendere in considerazione* e devono includere:

- La versione MedDRA usata per la ricerca
- I metodi di strategia di ricerca (sufficientemente dettagliati da essere riproducibili)
- Le procedure di aggiornamento della versione
- Le procedure per creare e mantenere le query MedDRA personalizzate

2.3 – I termini MedDRA non possono essere alterati

MedDRA è una terminologia **standardizzata** con una gerarchia di termini predefinita che non deve essere alterata. Gli utenti non possono apportare cambiamenti strutturali *ad hoc* a MedDRA, incluso cambiare l'allocazione dei SOC primari. Questi cambiamenti comprometterebbero l'integrità di questo standard.

2.4 – Caratteristiche dei dati specifici alle organizzazioni

Sebbene MedDRA sia una terminologia standardizzata, le varie organizzazioni l'hanno implementata in maniere diverse. È importante capire le caratteristiche dei dati specifici alle organizzazioni e le strategie di implementazione.

- Struttura del database (come è archiviata e usata la terminologia MedDRA)
- Archivio dati (ad es., il livello di un termine, termine sinonimo/segnalato)
- Conversione dei dati da altre terminologie (se pertinente)
- Pratiche di codificazione nel tempo
- Limitazioni e restrizioni quali l'incapacità di mostrare i collegamenti a SOC secondari
- Principi di selezione dei termini usati
 - La selezione di più di un termine quando si codifica una condizione medica aumenta il conteggio dei termini.
 - La selezione di un termine diagnostico soltanto (e non termini per segni e sintomi) riduce il conteggio dei termini.
 - Il profilo dell'evento avverso che risulta quando vengono codificati termini di diagnosi e termini di segni/sintomi può apparire diverso da quello che risulta dalla codificazione dei termini di diagnosi soltanto. Considerare sempre le convenzioni di codificazione di un'organizzazione quando si usano o si paragonano dati da altri database (ad es., partner in accordi di co-sviluppo e co-marketing, enti di regolamentazione).

2.5 – Caratteristiche di MedDRA che hanno un impatto sul recupero e sull'analisi dei dati

La struttura, le regole e le convenzioni di MedDRA sono espone in dettaglio nella *Guida introduttiva MedDRA*.

Tenere in mente le seguenti caratteristiche di MedDRA per il recupero e la presentazione dei dati:

2.5.1 Termini di gruppo (HLT e HLTG)

I livelli HLT e HLTG rappresentano uno strumento addizionale per l'analisi e il recupero dei dati in quanto forniscono gruppi di termini clinicamente rilevanti.

Esempio

Aritmie cardiache
<i>HLGT Aritmie cardiache</i>
<i>HLT Disturbi della conduzione cardiaca</i>
<i>HLT Disturbi della frequenza e del ritmo NCA</i>
<i>HLT Aritmie sopraventricolari</i>
<i>HLT Aritmie ventricolari ed arresto cardiaco</i>

Esempio riportato da MedDRA Versione 19.0

Esaminare i termini all'interno degli HLTG e HLT di interesse per assicurarsi che tutti i termini siano adatti al fine dell'output di dati desiderato.

2.5.2 Granularità

I PT di MedDRA sono più specifici ("granulari") rispetto a termini comparabili di altre terminologie. Eventi correlati che potrebbero essere rappresentati da un solo termine in altre terminologie possono invece essere rappresentati da più di un PT in MedDRA. Il potenziale impatto di questo fatto sul rilevamento del segnale deve essere tenuto in mente.

2.5.3 Multiassialità

Multiassialità significa che un PT può essere presente in più di un SOC. Questo consente di raggruppare i termini in modi diversi ma appropriati dal punto di vista medico (ad es., per eziologia o per sistema di organi). Ogni PT è assegnato ad un SOC primario, quindi tutte le altre assegnazioni per lo stesso PT sono considerate "secondarie". Avere l'assegnazione primaria ad un singolo SOC previene il doppio conteggio di eventi quando si esegue l'output di dati per tutti i SOC.

2.5.3.1 Regole per l'assegnazione del SOC primario

Le regole dell'assegnazione del SOC primario sono descritte nella *Guida introduttiva MedDRA*. Siccome queste regole consentono ai termini relativi ad una particolare condizione medica di far parte di più di un SOC, gli utenti devono essere a conoscenza

della struttura generale e del contenuto di tutti i SOC MedDRA per essere sicuri di non omettere dati.

I termini PT correlati a malattie o segni e sintomi vengono assegnati al gruppo SOC della sede di manifestazione principale con le seguenti eccezioni:

- I termini per anomalie congenite e ereditarie vengono assegnati al SOC *Patologie congenite, familiari e genetiche* come SOC primario.
- I termini relativi a neoplasie vengono assegnati al SOC *Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)* come SOC primario. Questa regola non vale per i termini relativi a cisti e polipi che hanno come SOC primario il SOC della sede di manifestazione.
- I termini che si riferiscono alle infezioni sono assegnati al SOC *Infezioni ed infestazioni* come gruppo SOC primario.

Se un termine PT si collega a più di uno di questi tre SOC, la seguente priorità viene usata per determinare il SOC primario:

- SOC *Patologie congenite, familiari e genetiche*
- SOC *Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)*
- SOC *Infezioni ed infestazioni*

2.5.3.2 SOC non multiassiali

I termini nei tre SOC seguenti non hanno collegamenti multiassiali:

SOC *Esami diagnostici*

SOC *Procedure mediche e chirurgiche*

SOC *Circostanze sociali*

Questo è un concetto importante da ricordare quando si creano query e altre strategie di recupero dei dati poiché non ci si può affidare alla multiassialità per localizzare tutti i termini di interesse in MedDRA.

Esempio

Termini che si riferiscono ai risultati degli esami nel SOC *Esami diagnostici*

Quando si interroga un database per cercare eventi e casi di anomalie epatiche, sembra logico iniziare dai dati codificati ai PT nel SOC *Patologie epatobiliari*. Inoltre potrebbero essere di interesse i dati codificati ai termini nel SOC *Esami diagnostici* – come il PT *Prova di funzionalità epatica anormale* – e i dati codificati ai termini nel SOC *Procedure mediche e chirurgiche* - come il PT *Trapianto del fegato*. Nessuno di questi PT ha un collegamento al SOC *Patologie epatobiliari*.

Una mancanza nel prendere in considerazione i dati codificati nei SOC non multiassiali potrebbe risultare nella compilazione di un'analisi incompleta.

2.6 – Controllo versione in MedDRA

MedDRA viene aggiornato due volte all'anno. La versione "X.0" contiene modifiche semplici e complesse mentre la versione "X.1" contiene solo modifiche semplici.

Le organizzazioni devono essere consapevoli del tipo di modifiche MedDRA per il possibile impatto che queste possono avere sui dati di output.

Entrambi i tipi di modifiche, semplici e complesse, hanno un impatto sulle strategie di recupero e presentazione dei dati. Gli utenti devono leggere la documentazione fornita con ogni pubblicazione di MedDRA, specialmente il documento *Che cosa c'è di nuovo*. L'MSSO e il JMO offrono strumenti per assistere gli utenti nella comparazione delle modifiche fra le diverse versioni di MedDRA. Il Rapporto della versione (fornito dall'MSSO e dal JMO) è un tabulato che include tutti i cambiamenti apportati fra la versione attuale di MedDRA e quella immediatamente precedente; questo tabulato viene fornito con ogni nuova pubblicazione di MedDRA. L'MSSO fornisce anche lo Strumento di analisi della versione MedDRA (MVAT) che facilita l'identificazione e la comprensione dell'impatto delle modifiche fra due qualsiasi delle versioni MedDRA, incluse versioni non consecutive. Le organizzazioni dovrebbero programmare e documentare le proprie strategie per la gestione degli aggiornamenti delle versioni MedDRA. Durante la pianificazione o il recupero e la presentazione dei dati, la versione di MedDRA usata deve essere documentata.

Tenere in mente che le modifiche di MedDRA possono avere un impatto sugli approcci e i risultati del recupero dei dati precedenti, incluse le frequenze degli eventi.

Esempio

Impatto delle modifiche della versione – Modifica di assegnazione del SOC primario
PT <i>Ematoma intra-addominale</i> aveva come primario il SOC <i>Patologie vascolari</i> e come secondario il SOC <i>Patologie gastrointestinali</i> in MedDRA versione 18.0. Nella versione 18.1 l'assegnazione del SOC primario è cambiata al SOC <i>Patologie gastrointestinali</i> e il SOC <i>Patologie vascolari</i> è diventato il SOC secondario. Nei dati di output dei SOC primari, PT <i>Ematoma intra-addominale</i> sembrerà come se fosse "scomparso" dal SOC <i>Patologie vascolari</i> .

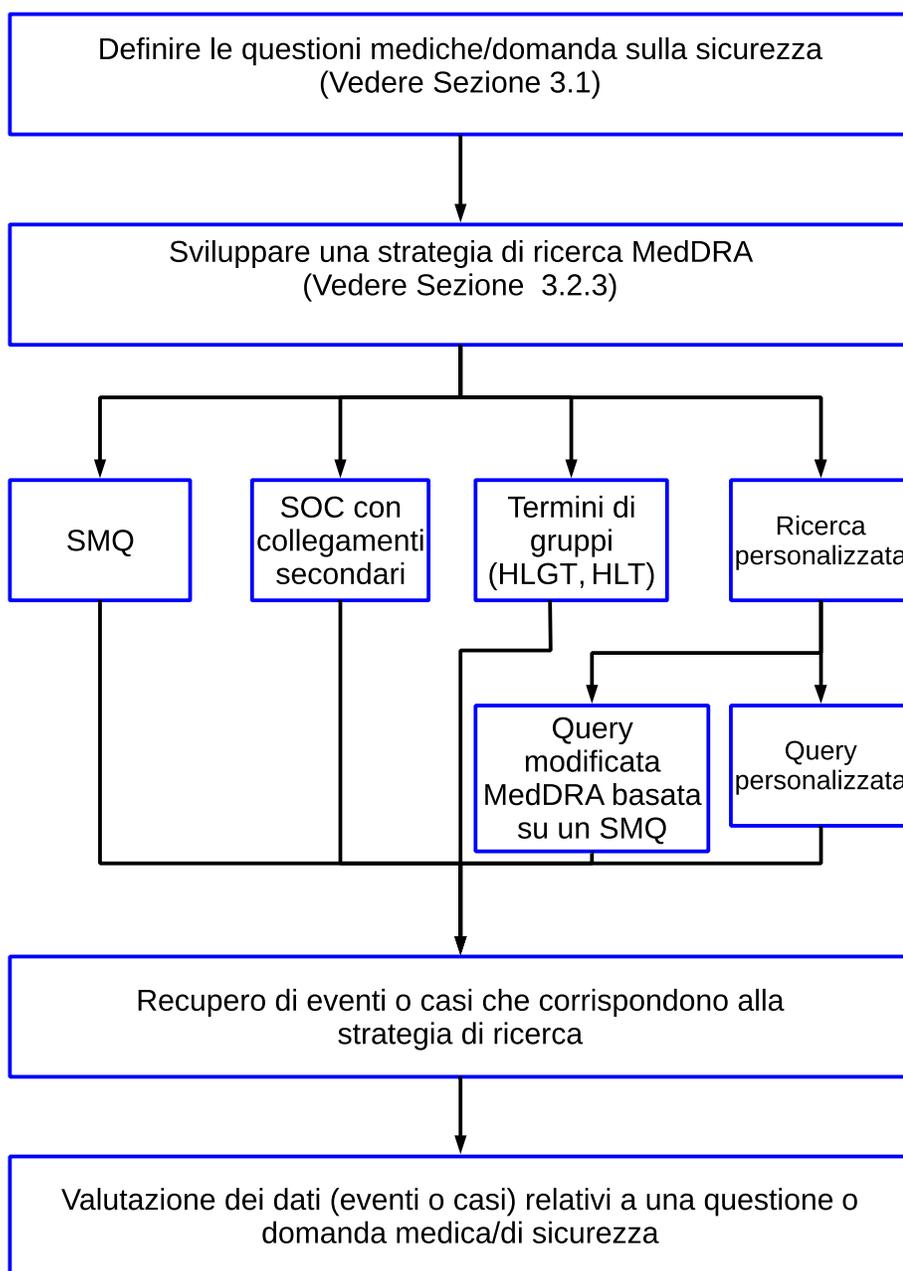
Esempio riportato da MedDRA Versione 18.0 e 18.1

I termini usati per metter insieme diverse query dovrebbero essere nella stessa versione di MedDRA dei dati interrogati. Suggestioni su come un'organizzazione dovrebbe usare le nuove versioni di MedDRA non è l'obiettivo di questo documento (vedere il documento sintetizzato *Selezione dei termini MedDRA: punti da prendere in considerazione*, Appendice 4.1). Fare riferimento anche nel sito web di MedDRA al documento *Best practices in MedDRA* che include ulteriori informazioni sulle opzioni di controllo versione per studi clinici e dati post-marketing (vedere Appendice, Sezione 6.1).

SEZIONE 3 – QUERY GENERALI E RECUPERO DEI DATI

3.1 – Principi generali

Il recupero dei dati viene eseguito per il riepilogo e l'analisi dei dati degli studi clinici, la farmacovigilanza, le domande per informazioni mediche e per altri scopi. Le strategie di ricerca, i metodi e gli strumenti usati per recuperare i dati possono differire in base all'uso che si intende fare dell'output. Un approccio generale per il recupero dei dati è descritto nello schema che segue.



3.2 – Presentazione generale dei profili di sicurezza

Gli scopi di una presentazione generale del profilo di sicurezza sono di:

- Evidenziare la distribuzione degli AR/AE
- Identificare le aree per analisi approfondite

Presentare i dati in modo che consentano un facile riconoscimento degli schemi dei termini potenzialmente correlati a condizioni rilevanti dal punto di vista medico. Ci sono vari modi di fare questo che vanno da un completo elenco dei termini ad approcci statistici sofisticati come tecniche di data mining (come riferimento vedere ICH E2E: Pharmacovigilance Planning Document nel sito web del ICH).

3.2.1 Quadro generale per Classificazione per organi e sistemi primaria

Questo quadro generale è raccomandato come primo passo nel recupero dei dati e per la pianificazione di ulteriori analisi.

La visualizzazione di tutti i dati assicura che tutti gli eventi siano in vista e possano essere utili per identificare gruppi di dati per SOC. La visualizzazione del SOC primario può essere usata per le tabelle standard e per gli elenchi (studi clinici e dati di post-marketing) e per dati cumulativi (dati post-marketing). In base alla ragione dell'output, potrebbe essere utile usare la visualizzazione del SOC primario e dei PT; per ampi gruppi di dati, potrebbe essere preferibile la visualizzazione per SOC e per termini di gruppi (HLGT e HLT).

L'Ordine accordato internazionalmente dei SOC è stato sviluppato per coerenza senza tener conto della lingua o dell'alfabeto (vedere la *Guida introduttiva* MedDRA e i documenti ASCII di MedDRA). L'ordine dei SOC è stato deciso in base all'importanza relativa di ogni SOC nei rapporti degli AR/AE. L'uso dell'Ordine accordato internazionalmente può essere applicabile ad alcune funzioni normative, ad es., le linee guida del Riepilogo delle caratteristiche dei prodotti.

3.2.2 Ricerche mirate

Le ricerche mirate possono essere utili per ulteriori investigazioni di concetti medici di interesse.

Seguono alcune opzioni di approcci alla ricerca mirata. L'ordine di applicazione di questi approcci dipende dalle risorse, dalle competenze, dai sistemi e da altri fattori.

3.2.2.1 Ricerche mirate da assegnazioni a SOC secondari

Questa ricerca mirata aumenta il Quadro generale per Classificazione per organi e sistemi primaria (vedere la sezione 3.2.1) in quanto si occupa di assegnazioni a SOC secondari, fornendo così una visione più comprensiva dei dati e traendo vantaggio dalla multiassialità di MedDRA.

Il metodo usato per una ricerca mirata per mezzo dell'assegnazione a SOC secondario può dipendere dalle caratteristiche del database di un'organizzazione, e potrebbe richiedere una programmazione per includere le assegnazioni a SOC secondari nella

visualizzazione. Occorre anche notare che questo metodo di visualizzazione di PT per assegnazione di SOC primario e secondario potrebbe portare al doppio conteggio di casi ed eventi.

Esempio

Programmazione di un elenco di PT in SOC primari e secondari
<p>SOC <i>Patologie dell'occhio</i></p> <p>HLGT <i>Disturbi della vista</i></p> <p>HLT <i>Disturbi delle vie ottiche</i></p> <p>PT <i>Sindrome del chiasma</i></p> <p>PT <i>Compressione del nervo ottico</i> (assegnazione SOC primario)</p> <p>PT <i>Disturbo del nervo ottico</i> (assegnazione SOC primario)</p> <p>PT <i>Neuropatia ottica</i> (assegnazione SOC primario)</p> <p>PT <i>Neuropatia ottica tossica</i> (assegnazione SOC primario)</p> <p>PT <i>Atrofia della corteccia visiva</i></p> <p>PT <i>Disturbo delle vie ottiche</i></p> <p>3 dei 7 PT hanno come SOC primario SOC <i>Patologie del sistema nervoso</i></p> <p><i>Esempio riportato da MedDRA Versione 19.0</i></p>

SEZIONE 4 – QUESITI STANDARDIZZATI MEDDRA

4.1 – Introduzione

I Quesiti standardizzati MedDRA (SMQ) sono stati creati per standardizzare l'identificazione e il recupero di dati di sicurezza.

Gli SMQ sono un lavoro di cooperazione fra il Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) e ICH (inclusi MSSO e JMO) che rappresentano le industrie e gli enti normativi. Un SMQ è un raggruppamento di termini presi da uno o diversi SOC correlati ad una condizione medica definita o ad un'area di interesse. I termini inclusi si

riferiscono a segni, sintomi, diagnosi, sindromi, risultati di esame fisico generale, dati di analisi di laboratorio e altri test fisiologici, ecc. associati con la condizione medica o area di interesse.

Gli utenti devono leggere attentamente la *Guida introduttiva per i quesiti standardizzati MedDRA (SMQ)* prima di applicare un SMQ per capire pienamente l'ambito di applicazione dell'SMQ e per applicare in modo corretto le opzioni di ricerca come algoritmi e ponderazione.

4.2 – Vantaggi degli SMQ

- Applicazione attraverso aree terapeutiche multiple
- Logica di ricerca convalidata e riutilizzabile
- Comunicazione standardizzata di informazioni di sicurezza
- Recupero dati coerente
- Manutenzione da parte di MSSO e JMO

4.3 – Limitazioni degli SMQ

- Gli SMQ non coprono tutti gli argomenti medici o questioni di sicurezza
- Gli SMQ evolvono e vengono sottoposti a rifiniture anche se sono stati testati durante lo sviluppo

4.4 – Modifiche degli SMQ e query programmate dalle organizzazioni

Se si apportano modifiche a contenuti o strutture di un termine di un SMQ, questo non può più essere chiamato "SMQ" ma ci si riferisce ad esso come una "query MedDRA modificata basata su un SMQ". Consultare la sezione 5.1 per ulteriori informazioni sulle modifiche degli SMQ.

In nessuna circostanza una query creata per una specifica necessità di un'organizzazione deve essere chiamata SMQ da colui che la crea. Questo assicura che non ci sia confusione fra gli SMQ approvati dall'ICH applicati dagli altri utenti MedDRA. Qualsiasi nome alternativo per la query creata da un'organizzazione è accettabile purché non si confonda con un SMQ approvato dall'ICH.

4.5 – SMQ e modifiche delle versioni MedDRA

Ogni SMQ è collegato ad una specifica versione di MedDRA. Gli SMQ sono parte di ogni nuova pubblicazione MedDRA, sono mantenuti da MSSO e JMO e corrispondono ai termini presenti in quella versione di MedDRA.

La versione MedDRA dell'SMQ e i dati codificati ricercati devono essere gli stessi altrimenti si possono produrre risultati inaspettati. Ad esempio, se un SMQ da una vecchia versione di MedDRA viene applicato a dati codificati in una versione più recente, i dati codificati ai termini che non sono presenti nell'SMQ più vecchio non saranno recuperati.

Esempio

Conseguenza di abbinamento errato di versioni dei dati codificati e SMQ

PT *Nefropatia allo stadio terminale* è stato aggiunto all'SMQ *Malattia renale cronica* in MedDRA versione 19.0. Usando la versione 18.1 di questo SMQ - che non contiene questo PT - non si identificherebbero casi codificati a questo termine in un database che usa la versione 19.0 di MedDRA.

Esempio riportato da MedDRA Versione 18.1 e 19.0

4.6 – Strumenti tecnici per gli SMQ

I browser MSSO (sia il desktop che quello a base web) consentono la ricerca e la visualizzazione del contenuto degli SMQ e includono ulteriori dettagli come la descrizione (definizione) degli SMQ e le note dello sviluppo. Un tabulato in Excel contenente i termini in ogni SMQ in produzione è disponibile da MSSO e JMO. Questo tabulato consente agli utenti di trasferire i termini SMQ a strumenti di query.

4.7 – Applicazioni degli SMQ

Gli SMQ sono stati sviluppati per affrontare l'alta granularità e le caratteristiche uniche di MedDRA. Aiutano anche nell'identificazione di tutti i termini correlati ad una specifica condizione medica d'interesse.

L'utente deve dapprima esaminare la lista di SMQ disponibili per determinare quale di essi potrebbe essere applicabile alla domanda che viene fatta. Se un SMQ sembra pertinente, l'utente dovrebbe controllare la documentazione nella Guida introduttiva agli SMQ per capire il fine e la definizione dell'SMQ stesso. L'utente dovrebbe anche controllare la lista dei termini contenuti nell'SMQ.

Dopo l'applicazione dell'SMQ selezionato sui dati codificati, i risultati della ricerca, cioè i dati recuperati, devono essere valutati rispetto alla domanda originariamente posta. L'output della ricerca da solo potrebbe non essere sufficiente per la valutazione dei dati (ad. es., la frequenza di una condizione). Definire e documentare i criteri per ogni valutazione del caso.

Generalmente, a causa delle interferenze, si recuperano più casi/eventi di quanti verranno alla fine sottoposti ad analisi. Questa considerazione è più significativa per le ricerche "generaliste" ma teoricamente si applica anche alle ricerche "specifiche".

4.7.1 Studi clinici

Specialmente per quanto concerne i dati aggregati, gli SMQ possono essere applicati in contesti di studi clinici in cui il profilo di sicurezza deve ancora essere pienamente stabilito. In questo caso, la maggior parte (se non tutti) gli SMQ disponibili potrebbero essere usati, se possibile sistematicamente.

In caso alternativo, un utente può applicare un SMQ (o più) che si collega ad un'area d'interesse precedentemente identificata (ad esempio da dati pre-clinici o effetto di classe) per un'ulteriore valutazione.

4.7.2 Post-marketing

Uno specifico SMQ o una selezione di SMQ potrebbe essere usata per recuperare casi rilevanti per successive revisioni in una ricerca concentrata di potenziali problemi di sicurezza.

L'intero gruppo di SMQ potrebbe essere usato in un database per il rilevamento di segnale. L'utente potrebbe voler usare i termini specifici o i livelli più specifici degli SMQ gerarchici (cioè un SMQ di ricerca subordinata) per minimizzare la diluizione del segnale.

Gli SMQ possono essere usati per creare una lista di segnalazioni di casi singoli (ad es., un sistema automatizzato di notifiche) per avvertire l'utente di casi in arrivo che necessitano di revisione urgente.

Inoltre, gli SMQ possono aiutare a mettere insieme casi rilevanti per controlli continui di questioni specifiche di sicurezza in rapporti periodici di sicurezza. L'SMQ potrebbe essere usato per altre revisioni di routine di dati aggregati (ad esempio, rapporti di mancanza di efficacia) nel contesto di un rapporto periodico.

4.8 – Opzioni di ricerca per gli SMQ

Alcuni SMQ hanno opzioni che possono essere usate per rifinire una ricerca particolare. L'opzione più comune è l'uso di termini di ricerca generale e specifica. Per definizione, una ricerca generale include termini generali e specifici.

Alcuni SMQ sono gerarchici, contengono cioè una o più ricerche subordinate. Altri SMQ usano algoritmi e in un caso (SMQ *Lupus eritematoso sistemico*) sono assegnate ponderazioni a termini particolari per segni, sintomi e risultati di laboratorio per aiutare nell'identificazione di casi.

SEZIONE 5 – RICERCHE PERSONALIZZATE

5.1 – Query modificate MedDRA basate su un SMQ

Il contenuto e la struttura dei termini di un SMQ non deve essere modificato a meno che non ci sia una ragione, poiché l'alterazione rende in ogni caso l'SMQ non-standard. Se un SMQ viene in qualsiasi modo modificato, quando si fa riferimento ad esso occorre chiamarlo "**query modificata MedDRA basata su un SMQ**". Tutte le modifiche agli SMQ originali devono essere documentate.

Se una query modificata MedDRA basata su un SMQ viene usata in maniera regolare, gli aggiornamenti e la manutenzione della query sono completa responsabilità dell'organizzazione che l'ha creata.

5.2 – Query personalizzate

Prendere in considerazione i seguenti punti quando si crea una query personalizzata per dati codificati MedDRA:

- I responsabili della creazione di una query personalizzata devono:
 - Avere competenze e conoscenze mediche
 - Conoscere la struttura e le caratteristiche di MedDRA (ad es., gerarchia, multiassialità) e il contenuto generale dei gruppi MedDRA (SOC, HLG e HLT)
 - Capire le caratteristiche e la struttura dei dati
- La specificità della ricerca deve essere definita.
- Inizialmente ci si dovrebbe concentrare sui SOC relativi alla condizione d'interesse. Ad esempio, una ricerca personalizzata per una condizione renale dovrebbe iniziare con il SOC *Patologie renali e urinarie*.
- Anche i SOC non multiassiali (SOC *Esami diagnostici*, SOC *Procedure mediche e chirurgiche* e SOC *Circostanze sociali*) dovrebbero essere esaminati. Potrebbe anche essere utile esaminare termini che appartengono a SOC che non riguardano organi e sistemi (ad es., SOC *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*, SOC *Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura* e SOC *Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali*).
- Potrebbe essere utile identificare termini rilevanti per query secondo i seguenti approcci:
 - Un'indagine dal basso in alto dei termini MedDRA (iniziando dai termini ai livelli LLT e PT)
 - Un'indagine dall'alto in basso (iniziando al livello SOC e percorrendo la gerarchia verso i livelli più bassi)
- Prendere in considerazione la ricerca di collegamenti secondari per termini multiassiali in quanto si potrebbero trovare ulteriori termini rilevanti. Ad esempio, PT *Dispnea* si potrebbe trovare con altri PT di sintomi respiratori nel SOC primario *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche* ma anche con sintomi cardiaci correlati nel SOC secondario *Patologie cardiache*.
- Includere termini di gruppo (HLG e HLT) quando è possibile
- In generale le query devono essere costruite su PT e termini di gruppo. A meno che non si abbia bisogno di concetti molto specifici (ad es., specie di batteri), cercare di evitare gli LLT per creare query.
- Considerare di conservare le query personalizzate per usi futuri. Occorre comunque eseguire la manutenzione con i cambiamenti delle versioni diverse di MedDRA.
- Una query personalizzata che potrebbe essere utile ad altri utenti di MedDRA, può essere inviata all'MSSO come Richiesta di modifica per un possibile sviluppo in un nuovo SMQ.

SEZIONE 6 – APPENDICE

6.1 – Link e bibliografia

I seguenti documenti e strumenti si trovano nel sito web di MedDRA: (www.meddra.org). I documenti sono disponibili in tutte le lingue supportate da MedDRA eccetto quando specificato.

- Selezione dei termini MedDRA: punti da prendere in considerazione (versione completa disponibile in inglese e giapponese; anche disponibile sul sito web JMO: www.pmrj.jp/jmo/)
- Recupero e presentazione dei dati MedDRA: punti da prendere in considerazione (versione completa disponibile in inglese e giapponese; anche disponibile sul sito web JMO: www.pmrj.jp/jmo/)
- Documento correlato MedDRA: punti da prendere in considerazione (disponibile in inglese e giapponese; anche disponibile sul sito web JMO: www.pmrj.jp/jmo/)
- Selezione dei termini MedDRA: punti da prendere in considerazione Versione sintetizzata
- Guida introduttiva MedDRA
- Guida introduttiva per i quesiti standardizzati MedDRA (SMQ)
- Documento di informazione per la richiesta di modifiche in MedDRA (inglese)
- Browser a base web MedDRA *
- MedDRA Desktop Browser
- Rapporto della versione MedDRA (elenca tutte le modifiche nella nuova versione) *
- Strumenta per l'analisi delle versioni MedDRA (mette a confronto due versioni qualsiasi) *
- Best Practices di MedDRA
- Data di transizione per la prossima versione MedDRA
- Tabulato SMQ in produzione*
- Lista degli strumenti di sistema che supportano gli SMQ

* Per l'accesso si richiedono ID utente e password

Il seguente documento si trova nel sito web dell'ICH (www.ich.org):

- PT E2E Pharmacovigilance Planning

Il seguente documento si trova nel sito web del CIOMS (www.cioms.ch)

- Development and Rational Use of Standardised MedDRA Queries (SMQs): Retrieving Adverse Drug Reactions with MedDRA. Seconda edizione