

EXTRACTION ET PRÉSENTATION DES DONNÉES MedDRA® : POINTS À CONSIDÉRER

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

Version 3.25

Mars 2025

Avis de responsabilité limitée et Copyright

MedDRA® est une marque déposée par IFPMA pour le compte du 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 du 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 le ICH doit être évitée.

Le document est fourni "tel quel" sans garantie d'aucune sorte. En aucune situation le 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

SECTION 1 - INTRODUCTION	1
1.1. Objectifs de ce document	2
1.2. Raisons d'utiliser MedDRA	3
1.3. Comment utiliser ce document.....	3
SECTION 2 - PRINCIPES GENERAUX	5
2.1. Qualité des données de base	5
2.1.1 Considérations sur la conversion de données	5
2.1.2 Impact de la méthode de conversion des données	6
2.2. Documentation des pratiques d'extraction et de présentation des données.....	6
2.3. Ne pas modifier MedDRA	7
2.4. Caractéristiques des données spécifiques à l'organisation.....	7
2.5. Caractéristiques de MedDRA ayant des conséquences sur l'extraction et l'analyse des données	8
2.5.1 Termes de Groupement (HLT and HLGT).....	9
2.5.2 Granularité	9
2.5.3 Multiaxialité	10
2.6. Mises à jour de MedDRA	14
SECTION 3 - REQUÊTES D'ORDRE GÉNÉRAL ET EXTRACTION	16
3.1 Principes généraux.....	16
3.1.1. Représentation graphique.....	19
3.1.2. Sous-populations de patients.....	19
3.2. Présentation du profil de sécurité général.....	19
3.2.1. Vue d'ensemble par SOC primaire (classification par discipline médicale primaire)	20
Présentations générales de petits ensembles de données	22
3.2.2. Recherches ciblées	22

SECTION 4 - QUESTIONS MedDRA NORMALISÉES (SMQ)	24
4.1. Introduction	24
4.2. Bénéfices des SMQ	25
4.3. Limitations des SMQ	25
4.4. Modifications de SMQ et requêtes construites par l'organisation	26
4.5. Changement de version de MedDRA et SMQ.....	26
4.6. SMQ – Impact de la conversion de données historiques de MedDRA ...	27
4.7. Demandes de changement pour les SMQ	27
4.8. Outils techniques applicables aux SMQ	28
4.9. Applications des SMQ.....	28
4.9.1 Essais cliniques.....	29
4.9.2 Pharmacovigilance après mise sur le marché.....	29
4.10. Options de recherche des SMQ	30
4.10.1 Recherches étroites et larges	30
4.10.2 SMQ hiérarchiques.....	31
4.10.3 SMQ algorithmiques	32
4.11. SMQ et termes de regroupement MedDRA	33
SECTION 5 - RECHERCHES PERSONNALISÉES	34
5.1. Question MedDRA modifiée basée sur un SMQ	34
5.2. Questions/requêtes personnalisées	35
SECTION 6 - Annexe	37
6.1. Liens et références	37
6.2. Figures.....	38

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 "*Extraction et présentation des données MedDRA : points à considérer*" (EPDM:PAC) est un guide, approuvé par le 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 du 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.

De plus, le groupe de travail a élaboré une version condensée du document EPDM:PAC, qui met l'accent sur les principes fondamentaux de l'extraction des données et vise à soutenir la mise en œuvre et l'utilisation de MedDRA dans les régions ICH et au-delà (voir Annexe, Section 6.1). Cette version est disponible dans toutes les langues de MedDRA, à l'exception de l'anglais, du japonais et des autres langues pour lesquelles une traduction complète du document EPDM:PAC est disponible. Le document complet EPDM:PAC, dans ses différentes traductions, continuera à être maintenu et mis à jour en tant que document de référence complet.

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

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 "Points à considérer" a pour objectif d'aider tous les utilisateurs de MedDRA, puisque la terminologie MedDRA en elle-même ne contient aucune directive spécifique quant à son utilisation. Le document fournit un cadre destiné à favoriser une utilisation **cohérente** de MedDRA pour l'analyse et la présentation des données, afin de permettre une revue et une analyse médicalement pertinentes des données cliniques.

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)* (voir l'annexe, Section 6.1) et au document *Sélection de terme MedDRA : points à considérer*.

Les utilisateurs sont invités à contacter le service d'assistance du MSSO pour toute question ou commentaire sur ce document 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 GENERAUX

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 à Considérer Document Complémentaire*, 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 gastrointestinale	Trouble gastrointestinal	Trouble gastrointestinal

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

Exemple

Rapporté	Donnée Héritée	Terme MedDRA
Ischémie gastrointestinale	Trouble gastrointestinal	Ischémie gastrointestinale

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

2.1.2 Impact de la méthode de conversion des données

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

Exemple

Extraction des données en combinant les méthodes de conversion
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

Conséquence de la méthode de conversion 1 sur la stratégie de recherche
Si la recherche était faite avec le PT MedDRA <i>Ischémie gastrointestinale</i> , les cas d'ischémie gastrointestinale codés avec le terme de la terminologie héritée <i>Trouble gastrointestinal</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. Si des termes sont jugés mal placés dans la hiérarchie de MedDRA, une demande de modification doit être soumise au MSSO.

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.

Chaque organisation devrait avoir accès à un spécialiste MedDRA afin de fournir des conseils d'expert et disposant des connaissances suivantes concernant les caractéristiques de la base de données :

- 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

Exemple

Impact des consignes de codage au fil du temps
Il convient de prendre en compte l'impact des termes spécifiques au genre lors de la comparaison des données codées avec MedDRA à celles codées avec

Impact des consignes de codage au fil du temps

une terminologie plus ancienne qui ne comportait peut-être pas de termes équivalents spécifiques au genre. Si la terminologie précédente ne comportait qu'un seul terme neutre pour « cancer du sein », il faut envisager les conséquences du choix de termes spécifiques au genre dans MedDRA pour les données actuelles.

- Limitations ou restrictions

Exemple

Résultat de recherche ou affichage des PT multiaxiaux

Ne présumez pas que les PT situés dans leurs emplacements de SOC secondaires seront visibles lors d'une recherche dans un HLT ou HLTG spécifique, car la configuration de la base de données peut ne pas permettre l'affichage ou l'extraction via le SOC secondaire.

- 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

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

Exemple provenant de la version 19.0 de MedDRA

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

Exemple

Termes « Pression artérielle »
<i>HLT Tests vasculaires NCA (incl pression artérielle)</i>
<i>PT Pression artérielle anormale</i>
<i>PT Pression artérielle diminuée</i>
<i>PT Pression artérielle augmentée</i>

Notez que les termes pour la diminution et l'augmentation de la pression artérielle sont groupés sous un même HLT qui inclus aussi des PT tels que Pression artérielle pulmonaire, Résistance vasculaire, Test hémodynamique...

Exemple provenant de la version 23.0 de MedDRA

2.5.2 Granularité

Les PT de MedDRA sont plus spécifiques ("granularité") que les termes comparables d'autres terminologies. La Figure 1 illustre comment des données codées sous un concept unique dans une autre terminologie peuvent être codées avec plusieurs PT dans MedDRA. 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. Toutes les attributions secondaires possibles de SOC pour un PT donné peuvent ne pas être présentes dans MedDRA. Toutefois, de nouvelles attributions de SOC, ou des attributions révisées, peuvent être créées dans le cadre du processus de demande de modification.

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 :

Type de désordre	Règle pour la SOC primaire	Exemple	Commentaire
Congénital	Tous les termes relatifs à des désordres congénitaux ont pour SOC primaire la SOC <i>Affections congénitales, familiales et génétiques</i>	Le PT <i>Absence congénitale des voies biliaires</i> a pour SOC primaire la SOC <i>Affections congénitales, familiales et génétiques</i> et pour SOC secondaire la SOC <i>Affections hépatobiliaires</i>	La SOC secondaire assignée à ces termes la SOC correspondant à leur « site de manifestation »
Néoplasique	Tous les termes pour des néoplasmes malins ou bénins (à l'exception des kystes	Le PT <i>Cancer de la peau</i> a pour SOC primaire la SOC <i>Tumeurs bénignes,</i>	Les termes Kyste et Polype sont des exceptions à cette règle. La SOC

	et polypes) ont pour SOC primaire la SOC <i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</i>	<i>malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</i> et pour SOC secondaire la SOC <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	primaire pour les Kystes et polypes est la SOC du « site de manifestation » et la SOC secondaire est <i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</i>
Infectieux	Tous les termes pour des désordres infectieux ont pour SOC primaire la SOC <i>Infections et infestations</i>	Le PT <i>Entérocolite infectieuse</i> a pour SOC primaire la SOC <i>Infections et infestations</i> et pour SOC secondaire la SOC <i>Affections gastrointestinales</i>	La SOC secondaire pour ces termes est la SOC du « site de manifestation »

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 autres stratégies d'extraction car l'on ne peut pas se reposer sur la multiaxialité pour localiser tous les termes intéressants dans MedDRA.

Exemple

Impact des SOC non multiaxiales sur les requêtes de données
Lorsqu'on interroge une base de données pour identifier des événements ou des cas de thrombocytopénie, les données codées avec des PT dans le SOC <i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i> constituent un point de départ logique. En outre, les données codées avec des termes du SOC

Impact des SOC non multiaxiales sur les requêtes de données

Investigations – tels que le PT *Numération plaquettaire diminuée* – ainsi que celles codées avec des termes du SOC *Actes médicaux et chirurgicaux* – comme le PT *Transfusion de plaquettes* – peuvent également présenter un intérêt. Aucun de ces PT n'est lié au SOC *Affections hématologiques et du système lymphatique*.

Ne pas tenir compte des données codées dans les SOC non multiaxiaux pourrait conduire à une analyse incomplète de la thrombocytopénie.

Comme indiqué ci-dessus, les termes relatifs aux résultats d'examens se trouvent dans le SOC *Investigations* et ne possèdent pas de liens multiaxiaux vers les termes correspondant aux affections médicales associées. Il convient de garder cela à l'esprit lors de l'examen des tableaux et des listes de données codées avec MedDRA.

Exemple

Termes pour les résultats de tests dans la SOC *Investigations*

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 *Affections hépatobiliaires* sont un point de départ logique, mais insuffisant. En complément, des données codées par des termes de la SOC *Investigations* – tel que le PT *Test hépatique anormal* – et des données codées par des termes de la SOC *Actes médicaux et chirurgicaux* - tel que le PT *Transplantation hépatique* – pourraient être pertinents. Aucun de ces PT n'a un lien à la SOC *Affections hépatobiliaires*.

L'analyse risque d'être incomplète si on ne tient pas compte des données codées dans les SOC non multiaxiaux.

La Figure 2 illustre davantage l'impact des données codées en tant que résultats d'examens par rapport à la condition médicale correspondante.

2.5.3.3 PT cliniquement liés

Des PT cliniquement liés peuvent être ignorés ou ne pas être reconnus comme appartenant à un même ensemble, car ils peuvent se trouver dans des

regroupements différents au sein d'une même SOC, ou être situés dans plusieurs SOC différents (voir Section 2.5.3).

Exemple

Affections cutanées similaires dans des regroupements différents
<p>HLGT <i>Affections dermiques et épidermiques</i></p> <p>HLT <i>Affections bulleuses</i></p> <p style="padding-left: 40px;">PT <i>Syndrome de Stevens-Johnson</i></p> <p style="padding-left: 40px;">PT <i>Nécrolyse épidermique toxique</i></p> <p>HLT <i>Exfoliative conditions</i></p> <p style="padding-left: 40px;">PT <i>Dermatite exfoliatrice</i></p> <p style="padding-left: 40px;">PT <i>Dermite exfoliative généralisée</i></p> <p style="padding-left: 40px;">PT <i>Signe de Nikolsky</i></p> <p style="padding-left: 40px;">PT <i>Exfoliation cutanée</i></p>

Exemple provenant de la version 23.0 de MedDRA

La fréquence d'un concept médical peut être sous-estimée si les points mentionnés ci-dessus ne sont pas pris en compte ; cela peut avoir un impact sur l'interprétation des données (voir Section 3.2).

Les SOC de MedDRA regroupent les termes selon les systèmes corporels, les étiologies et des objectifs spécialisés. Il est possible que les données soient codées avec des termes appartenant à des SOC non anticipés par l'utilisateur. Il convient de garder à l'esprit l'impact potentiel de la multiaxialité sur la fréquence de l'affection médicale d'intérêt.

Exemple

PT	SOC Primaire
<i>Hémorragie postintervention</i>	<i>Lésions, intoxications et complications d'interventions</i>
<i>Douleur thoracique</i>	<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>

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.

Types de changements dans MedDRA	
Changements simples	Changements complexes
Ajouter un PT (nouveau concept médical)	Ajouter ou modifier des liens multiaxiaux
Déplacer un PT existant d'un HLT vers un autre	Ajouter de nouveaux termes de regroupement
Rétrograder un PT au niveau LLT	Fusionner des termes de regroupement existants
Ajouter ou supprimer un lien vers un PT existant	Restructurer une SOC
Ajouter un LLT	Ajouter une nouvelle SOC
Déplacer un LLT existant d'un PT vers un autre	
Promouvoir un LLT au niveau PT	
Rendre un LLT actuel non actuel, ou un LLT non actuel actuel	
Modifier l'attribution à la SOC primaire	
Modifications des SMQ	

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*. Le MSSO et le 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 le MSSO et le 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. Le 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

Conséquences des changements de version – Rétrogradation d'un PT
<p>Le PT <i>Fracture de l'ischion</i> avait été inclus dans une requête développée à l'aide des termes de la version 22.1 de MedDRA. Si la requête avait été relancée sur des données utilisant la version 23.0 de MedDRA, ces événements n'auraient pas été retrouvés au niveau PT, car <i>Fracture de l'ischion</i> avait été rétrogradé au niveau LLT et rattaché au PT <i>Fracture du bassin</i>.</p> <p>Voir Figure 3.</p>

Exemple provenant des Version 22.1 et 23.0 de MedDRA

Exemple

Conséquence des changements de version – Changement d'attribution de la SOC primaire
<p>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 gastrointestinales</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 gastrointestinales</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>.</p>

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. Les données historiques d'une organisation peuvent être codées avec plusieurs versions de MedDRA. De nouveaux termes peuvent avoir été inclus dans une requête créée avec une version plus récente de MedDRA ; selon la méthode de gestion des versions utilisée par l'organisation, ces nouveaux termes pourraient ne pas être présents

dans les données plus anciennes. Cela pourrait entraîner des résultats de recherche incomplets.

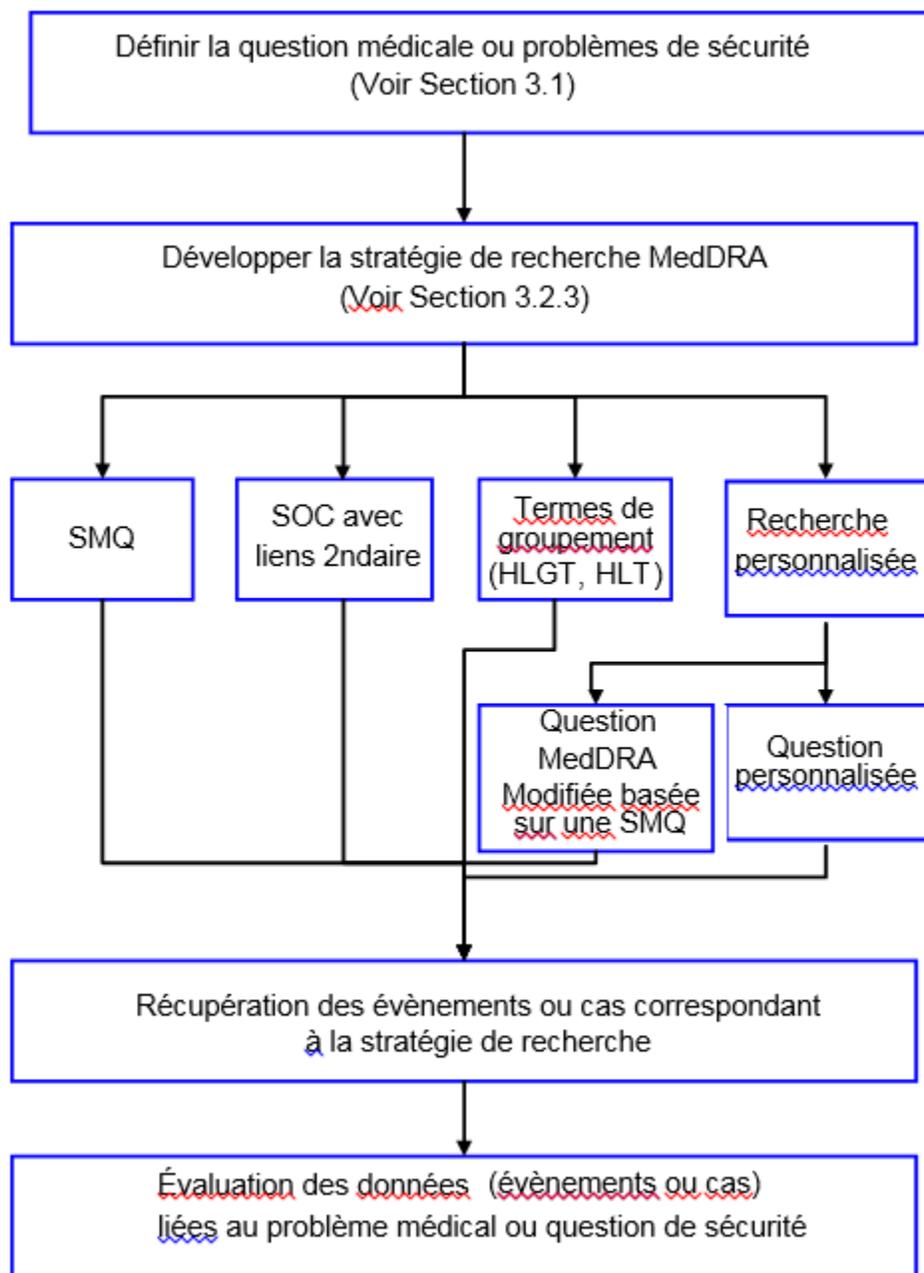
Une recherche construite avec les termes d'une ancienne version de MedDRA (par exemple, utilisée précédemment dans une étude désormais clôturée) pourrait ne pas identifier toutes les données pertinentes dans un résumé intégré de sécurité (ISS) contenant des données codées avec une version plus récente de MedDRA. Les requêtes enregistrées dans le système d'une organisation devraient être mises à jour avec la version appropriée de MedDRA avant d'être utilisées sur de nouvelles données.

Les conseils sur la manière dont une organisation devrait gérer les nouvelles versions de MedDRA ne relèvent pas du champ d'application de ce document. Certaines bases de données peuvent contenir des données provenant de plusieurs études codées avec des versions différentes de MedDRA, ce qui peut avoir un impact sur l'agrégation de ces données (par exemple, dans un ISS). Veuillez consulter le site web de MedDRA pour plus d'informations sur le "MedDRA Best Practices" en matière de gestion des versions pour les données d'essais cliniques et de post-marketing (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.



Avant la récupération des données, il peut exister des problèmes de sécurité connus ou potentiels nécessitant une investigation approfondie. Les informations provenant d'études précliniques, d'essais cliniques, de la surveillance post-commercialisation, des effets de classe de produits similaires, ainsi que des demandes des autorités réglementaires peuvent permettre d'identifier des domaines nécessitant une attention particulière ; ceux-ci peuvent influencer la

stratégie d'agrégation des termes de recherche, la méthodologie utilisée et la manière dont les données sont présentées.

Il est important de connaître les caractéristiques de la base de données, les conventions de saisie propres à l'organisation, les sources de données, la taille de la base, ainsi que la version de MedDRA utilisée pour le codage de l'ensemble des données. Des recherches archivées peuvent être disponibles pour l'utilisateur, en particulier celles utilisées en pharmacovigilance ; elles peuvent être réutilisables si elles sont mises à jour.

Lors de la présentation des données sur les événements indésirables, il est important d'afficher et de regrouper les événements liés (c'est-à-dire les événements représentant la même affection d'intérêt), afin que le taux réel de survenue d'un événement ne soit pas masqué. **Les stratégies de recherche doivent être documentées.** Les seuls résultats de recherche peuvent ne pas suffire pour l'évaluation des données (par exemple, la fréquence d'une affection). Les résultats de la recherche doivent être évalués par rapport à la question initialement posée.

Classer les événements liés en catégories peut s'avérer difficile. Une recherche trop ciblée pourrait exclure des événements potentiellement pertinents, tandis qu'une recherche trop large pourrait rendre difficile l'identification d'une tendance ou d'un signal. Une interprétation attentive est nécessaire lorsqu'on regroupe des termes correspondant à un événement potentiel ou à une affection médicale en vue d'une analyse (qu'il s'agisse ou non d'un syndrome). L'objectif est d'identifier des tendances pouvant nécessiter une analyse plus approfondie, y compris un examen des cas individuels. Pour les requêtes complexes, il convient d'élaborer un plan d'analyse des données, incluant une définition claire de l'affection médicale d'intérêt. Une discussion interdisciplinaire peut être utile afin d'identifier les méthodes et outils les plus appropriés pour la requête.

Ces principes peuvent s'appliquer aux types de recherches énumérés dans le tableau ci-dessous :

Exemple

Types de recherches – Application des principes généraux
Aperçu du profil de sécurité dans un rapport synthétique, PSUR (Periodic Safety Update Report), ISS, etc.
Comparaison des fréquences des RI/ÉI (taux de déclaration pour les rapports spontanés ou incidence dans les études)
Analyse d'une préoccupation de sécurité spécifique

Types de recherches – Application des principes généraux

Identification des sous-populations de patients à risque (recherche dans l'historique médical)

3.1.1. Représentation graphique

Les représentations graphiques peuvent être particulièrement utiles avec de grands ensembles de données. Elles permettent une visualisation rapide de signaux potentiels. Il est recommandé aux organisations d'utiliser des graphiques pour l'affichage des données. Les histogrammes, les diagrammes en barres et les diagrammes circulaires peuvent être utiles, tout comme des représentations plus complexes issues de méthodes statistiques (par exemple, des algorithmes de data mining). Des exemples de ces types de représentations sont présentés dans l'annexe, section 6.2.

3.1.2. Sous-populations de patients

Pour la récupération de données concernant des sous-populations spécifiques, telles que celles basées sur l'âge ou le sexe, il est nécessaire de se référer aux champs individuels de la base de données relatifs aux données démographiques.

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 du ICH).

Historiquement, l'approche standard consistait à afficher les données par système corporel (ou classe de systèmes d'organes, SOC) et par terme préféré (PT), correspondant aux SOC et PT dans MedDRA. En raison des caractéristiques uniques de MedDRA (multiaxialité, granularité), cette approche PT-SOC peut devoir être complétée par d'autres types de sorties de données (par exemple, sortie via une SOC secondaire, affichage par termes de regroupement [HLT, HLG], etc.), en fonction de l'objectif de la sortie.

Par exemple, si plusieurs rapports décrivent une affection médicale similaire, ils pourraient être représentés par :

- De nombreux PT différents (dilution du signal)
- Différents termes de regroupement
- Différents SOC

Des SOC où l'utilisateur ne s'attendrait pas intuitivement à les trouver (par exemple, SOC *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*, SOC *Affections gravidiques, puerpérales et périnatales*, SOC *Lésions, intoxications et complications d'interventions*, SOC *Infections et infestations*). Voir les exemples dans le tableau ci-dessous:

PT avec pour SOC primaire <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> et pour SOC secondaire <i>Affections cardiaques</i>
PT <i>Gêne thoracique</i>
PT <i>Douleur thoracique</i>
PT <i>Oedèmes périphériques</i>
PT <i>Mort subite</i>
PT <i>Oedème localisé</i>
PT <i>Oedème d'origine cardiaque</i>
PT <i>Oedème des extrémités du nouveau-né</i>
PT <i>Mort cardiaque</i>

Exemple provenant de la Version 23.0 de MedDRA

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 événements seront visibles et peut être utile à l'identification de groupes de données par SOC. Si la hiérarchie est également fournie, des regroupements peuvent apparaître aux niveaux HLT ou HLT. Pour un petit ensemble de données, cet affichage par SOC principal peut être suffisant.

- Objectifs :
 - Inclure tous les événements (aucune omission)
 - Fournir toutes les données pour l'entière de la hiérarchie MedDRA

- Méthode :

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 figure 4 est un exemple de ce type de représentation.

L'ordre international agréé des SOC a été développé pour des raisons de standardisation quel que soit la langue ou l'alphabet utilisé (Voir figure 5). 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*).

Les organisations qui partagent des données devraient se mettre d'accord sur l'ordre des SOC lors de la préparation des données en vue de leur présentation.

Les présentations des données sous forme de tableaux ou de représentations graphiques peuvent en faciliter la compréhension par le lecteur. Les Figures 6, 7 et 8 sont des exemples de telles représentations.

Les Figures 9a et 9b présentent des données pour un même composé dans deux populations de patients. Pour chaque population, les rapports sont répartis par SOC et par type de déclarant. La barre supérieure de chaque paire représente le nombre de rapports provenant des consommateurs (en bleu), et la barre inférieure représente les rapports provenant des professionnels de santé (en rouge).

Si des informations plus détaillées sont nécessaires, les événements indésirables peuvent être présentés par PT par ordre de fréquence décroissante.

Une analyse approfondie nécessite une expertise médicale afin de définir les termes devant être regroupés.

➤ Bénéfices

- Fournit un aperçu de la distribution des données ; aide à identifier des domaines d'intérêt particulier pouvant nécessiter une analyse approfondie
- Les termes de regroupement agrègent les PT liés, ce qui facilite l'identification des affections médicales d'intérêt
- Un PT ne sera affiché qu'une seule fois, ce qui évite le double comptage des termes
- Un aperçu par SOC principal peut constituer la seule forme de présentation des données nécessaire pour un petit ensemble de données

➤ Limitations

- Étant basé sur l'attribution des PT à une SOC principale, il peut en résulter des regroupements incomplets de termes pour une affection ou un syndrome, car ces termes peuvent être répartis dans différentes SOC
- Certains événements peuvent ne pas être retrouvés là où l'utilisateur s'y attend, en raison des règles de placement dans MedDRA
- Risque d'un volume important de représentations de données lorsqu'appliqué à de grands ensembles de données

Présentations générales de petits ensembles de données

Lorsque le profil de sécurité se compose d'une liste restreinte de PT (par exemple, en début de développement clinique), une présentation de ces PT peut être suffisante. La Figure 10 en est un exemple.

3.2.2. Recherches ciblées

Les recherches ciblées peuvent être utiles pour investiguer plus avant des concepts médicaux pertinents. Par exemple, une recherche ciblée peut être utilisée pour déterminer le nombre de cas ou d'événements d'intérêt en réponse à une demande des autorités réglementaires.

Dans certaines situations, telles que celles énumérées ci-dessous (cette liste n'est pas exhaustive), les utilisateurs peuvent souhaiter concevoir une recherche spécifique en complément de l'Aperçu par Classe de Systèmes d'Organes principale (voir Section 3.2.1).

- Analyse approfondie de regroupements observés dans la représentation par SOC principale
- Préoccupations de sécurité déjà identifiées (par exemple, effets de classe connus, résultats d'études de toxicologie et sur animaux, etc.)
- Surveillance d'événements d'intérêt particulier
- Réponse à des demandes des autorités réglementaires

Ci-dessous, 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. Les options incluent :

- Effectuer les requêtes au niveaux SOC, HLG et HLT afin d'inclure à la fois les attributions principales et secondaires de SOC dans l'affichage
- Afficher les PT dans leurs SOC secondaires de manière programmatique (voir Figure 11)
- Si la base de données ne permet pas une représentation automatisée selon les SOC secondaires, effectuer la requête à l'aide des processus disponibles (par exemple, en programmant une liste de tous les PT individuels présents dans les emplacements de SOC principaux et secondaires)
- Les navigateurs développés par le MSSO, qu'ils soient sur poste de travail ou en ligne, offrent aux utilisateurs la possibilité d'afficher les chemins de SOC secondaires des termes exportés à partir des résultats de recherche ou des termes chargés via la fonction d'analyse hiérarchique. Ces fonctionnalités permettent ainsi aux utilisateurs de visualiser et d'exporter les attributions de SOC secondaires dans un format tableur simple, sans nécessiter de programmation particulière.

Exemple

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

Exemple provenant de la Version 23.0 de MedDRA

➤ Bénéfices

Les liens multiaxiaux renforcent l'utilité du regroupement des termes. Cette méthode permet de surmonter les limitations liées au SOC principal, comme décrit à la section 3.2.1.

➤ Limitations

- N'affiche toujours que les termes représentés dans un seul SOC ou HLG/HLT, ce qui peut ne pas inclure tous les termes liés à une affection médicale
- Cette méthode d'affichage des PT selon les SOC principales et secondaires peut entraîner un double comptage des cas/événements

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.

Depuis 2003, les SMQ sont le résultat d'un effort commun du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS) et du ICH (y

compris le MSSO et le JMO) représentant à la fois l'industrie et les autorités de régulation. Un 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.

En 2020, le groupe de travail SMQ du CIOMS a achevé le développement du dernier SMQ de son programme, portant le nombre total de SMQ développés par le groupe à 107.

À partir de la version 23.1 de MedDRA, avec l'introduction d'un SMQ COVID-19, le MSSO de MedDRA est responsable du développement ponctuel de nouveaux sujets de SMQ, en coordination avec des experts internationaux issus des autorités réglementaires et de l'industrie.

Les utilisateurs devront lire attentivement le *Guide d'introduction aux questions MedDRA normalisées (SMQ)* avant d'appliquer un 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

Comme pour toutes les requêtes basées sur MedDRA, les utilisateurs des SMQ doivent être conscients de plusieurs facteurs pouvant influencer la récupération des données, notamment les caractéristiques de la base de données, les processus de conversion des données, les conventions de codage et la gestion des versions de MedDRA. Pour plus de détails, voir la Section 3.1.

Les bénéfices des SMQ incluent :

- Applicables à de multiples domaines thérapeutiques
- Logique de recherche validée et réutilisable
- Communication standardisée d'information de sécurité
- Extraction reproductible des données
- Maintenance par le MSSO et le 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'un SMQ, il ne peut plus être appelé "SMQ" mais devra alors être appelé "question MedDRA modifiée basée sur un 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 approuvés par le 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'un SMQ avalisé par le 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 ; ils sont maintenus par le MSSO et le JMO et correspondent à des termes présents dans ladite version de MedDRA. La version du SMQ doit toujours correspondre à la version de MedDRA des données faisant l'objet de la recherche.

Comme pour toute recherche de données basées sur MedDRA, il est important de documenter les versions de MedDRA et de SMQ utilisées.

Les modifications apportées aux SMQ pouvant survenir à chaque nouvelle version de MedDRA incluent (sans s'y limiter) les éléments suivants :

- Ajout de PT
- Inactivation d'un PT (c'est-à-dire retrait effectif d'un PT d'un SMQ)
- Changement de portée d'un terme (par exemple, un terme étroit devient un terme large)
- Restructuration d'un SMQ (par exemple, modification de la position hiérarchique d'un SMQ)
- Création d'un nouveau SMQ

Pour une description complète des types de modifications pouvant être apportées aux SMQ, veuillez consulter le document MedDRA intitulé « Informations sur les demandes de modification » (voir Annexe, Section 6.1). Les modifications introduites avec chaque nouvelle version sont documentées dans le fichier « Quoi de neuf » (*What's New*) correspondant à chaque version de MedDRA. (Les

modifications cumulées figurent dans les fichiers ASCII, dans les champs nommés *Term_addition_version* et *Term_last_modified_version*).

La version MedDRA du 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 un 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

Conséquence du décalage de version entre les données codées et une SMQ
Le PT <i>Maladie rénale terminale</i> a été ajouté au SMQ <i>Maladie rénale chronique</i> dans la Version 19.0 de MedDRA. Utiliser la Version 18.1 de cet 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. SMQ – Impact de la conversion de données historiques de MedDRA

La méthode de conversion des données initialement codées dans une autre terminologie (par exemple, COSTART) a également un impact sur l'application et les résultats des SMQ. Voir Section 2.1.2, *Impact de la méthode de conversion des données*.

4.7. Demandes de changement pour les SMQ

Il est recommandé aux utilisateurs de soumettre des demandes de modification au MSSO et au JMO afin d'améliorer l'utilité des SMQ. Une justification (et éventuellement des données de test) doit être fournie pour toute demande de modification soumise. Le MSSO peut nécessiter plus de temps pour évaluer les demandes de modification des SMQ que pour les demandes de modification habituelles de MedDRA.

Avant de soumettre une demande de modification de SMQ, les utilisateurs doivent consulter la documentation dédiée au SMQ afin de vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion.

4.8. Outils techniques applicables aux SMQ

Les navigateurs du 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. De plus, les navigateurs bureau et en ligne offrent une fonctionnalité d'analyse des SMQ qui permet aux utilisateurs de télécharger un ensemble de données codées et d'y appliquer les SMQ.

Un tableau Excel contenant les termes de toutes les SMQ en production est disponible sur le site du MSSO et sur celui du JMO (Voir Annexe, Section 6.1). Ce tableau permet aux utilisateurs de transférer les termes d'un SMQ dans leurs outils de recherche. Les spécifications de fichiers liées aux SMQ se trouvent dans le document « Format des fichiers de distribution MedDRA » fourni avec chaque version de MedDRA.

Le site web de MedDRA propose une liste de certains outils systèmes offrant un support technique pour les SMQ (voir Annexe, Section 6.1).

4.9. Applications des SMQ

Les SMQ ont été développés 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 un SMQ semble applicable, l'utilisateur devra consulter le "guide d'introduction aux SMQ" pour vérifier si le but et la définition de cet SMQ sont bien pertinents. L'utilisateur pourra aussi passer en revue la liste des termes contenus dans le SMQ.

Après l'application du SMQ sélectionné 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*) (voir section 4.10.1).

4.9.1 Essais cliniques

Les SMQ peuvent être utilisés 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 utilisés, éventuellement de façon routinière.

Une autre option est d'appliquer un 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.

Exemple

Etude de sécurité ciblée
Lors de l'élaboration d'un plan d'analyse des données pour une étude de sécurité ciblée, il convient d'envisager l'utilisation des termes <i>étroits</i> d'un SMQ afin d'agréger les événements d'intérêt.

4.9.2 Pharmacovigilance après mise sur le marché

4.9.2.1 Recherches ciblées

Un 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.

Exemple

Signal de sécurité émergent
Une entreprise suspecte un signal émergent de pancréatite pour un nouveau produit contre le VIH. Le SMQ <i>Pancréatite aiguë</i> peut être appliqué aux données.

4.9.2.2 Détection de signal

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).

4.9.2.3 Alerte pour un cas individuel

Les SMQ peuvent également être utilisés 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.

Exemple

Alerte pour un cas individuel
Un problème médical d'intérêt doit être communiqué à une autorité réglementaire dans le cadre d'un plan de gestion des risques convenu. Une recherche avec les termes <i>narrow</i> d'un SMQ ou avec des niveaux plus spécifiques d'un SMQ hiérarchique peut être utilisée pour identifier les cas potentiels d'intérêt.

4.9.2.4 Rapports périodiques

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 utilisés pour d'autres revues régulières de données agrégées (par exemple, des cas de manque d'efficacité) dans le contexte d'un rapport périodique.

4.10. Options de recherche des SMQ

Certains 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.

Certains SMQ sont hiérarchisés (c'est à dire, contenant une ou plusieurs recherches plus restreintes). D'autres SMQ utilisent des algorithmes, et dans un cas (le 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.

4.10.1 Recherches étroites et larges

La plupart des SMQ comportent des PT étroits et larges. Les PT étroits ont une probabilité plus élevée d'identifier uniquement les événements d'intérêt (forte spécificité), tandis que les termes larges visent à identifier des événements supplémentaires potentiels (forte sensibilité). Certains événements récupérés via les termes larges peuvent, après examen approfondi, ne pas être liés à l'affection recherchée.

L'utilisateur peut choisir la portée de la recherche (étroits ou larges) en fonction de

la question posée. La Figure 12 illustre un exemple de résultats issus de recherches étroites et larges.

Lorsqu'un composé est en phase de développement précoce ou vient d'être commercialisé, il peut être judicieux d'utiliser la recherche large.

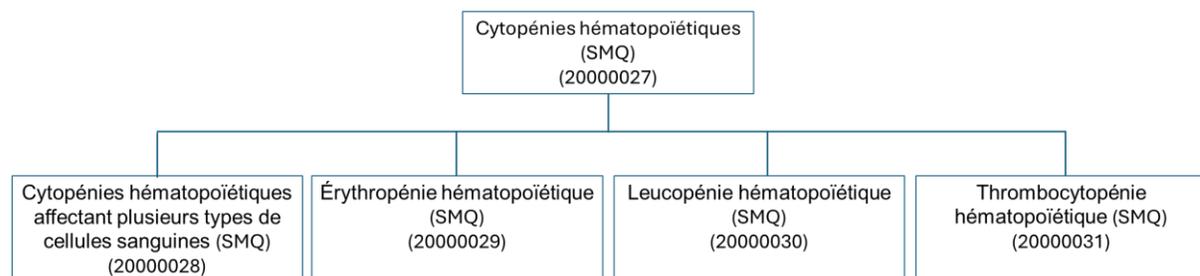
Exemple

Utilisation de la recherche large
<p>Lors de l'évaluation d'un signal émergent d'acidose lactique à l'aide du SMQ Acidose lactique, les termes étroits peuvent être utilisés pour identifier les événements où un diagnostic spécifique a été rapporté ; toutefois, les événements rapportant uniquement des signes et symptômes ne seront pas retrouvés.</p> <p>Si une recherche complémentaire est nécessaire pour identifier des cas où aucun diagnostic précis n'a été posé (mais où des signes et symptômes ont été rapportés), une recherche large (c'est-à-dire incluant les termes étroits et larges) devrait alors être effectuée.</p>

4.10.2 SMQ hiérarchiques

Plusieurs SMQ possèdent une structure hiérarchique (un ou plusieurs niveaux de sous-recherches de spécificité croissante). L'utilisateur peut sélectionner la recherche la plus adaptée à la question posée, ou combiner plusieurs sous-recherches de SMQ selon les besoins.

Le *Guide d'introduction aux SMQ* contient des notes explicatives sur l'utilisation appropriée de chaque SMQ hiérarchique. Un exemple de SMQ hiérarchique est illustré ci-dessous (SMQ *Cytopénies hématopoïétiques*).



Exemple

Utilisation de la hiérarchie des SMQ
L'affection médicale d'intérêt est la thrombocytopénie. Le SMQ <i>Cytopénies d'origine centrale</i> peut s'avérer trop large, car il inclut des sous-recherches portant sur la diminution d'autres lignées cellulaires hématopoïétiques (par exemple, le SMQ <i>Leucopénie hématopoïétique</i>). Dans ce cas, l'utilisateur peut préférer sélectionner uniquement la sous-recherche SMQ <i>Thrombocytopénie hématopoïétique</i> .

4.10.3 SMQ algorithmiques

Un algorithme permet de combiner plusieurs termes qui – s'ils sont retrouvés dans un même cas – ont plus de chances d'identifier un cas d'intérêt que des termes de recherche large pris isolément (voir tableau ci-dessous). Les termes larges des SMQ algorithmiques sont subdivisés en catégories pouvant regrouper des signes ou symptômes spécifiques à un organe, des termes de laboratoire, etc. (Remarque : les catégories de recherche large sont étiquetées B, C, D, etc.). L'utilisation d'un algorithme peut réduire le « bruit » (c'est-à-dire les cas non pertinents).

Utiliser un SMQ algorithmique sans appliquer l'algorithme (c'est-à-dire en se contentant d'appliquer les recherches étroites et large) produira des résultats différents de ceux obtenus en appliquant l'algorithme.

Exemple

SMQ Algorithmique (SMQ Réaction anaphylactique)*		
Categorie B – Voie respiratoires supérieure/Respiratoire	Categorie C – Angioedème /Urticaire, etc.	Categorie D – Cardiovasculaire/Hypotension
<i>Insuffisance respiratoire aiguë</i>	<i>Oedème allergique</i>	<i>Pression artérielle diminuée</i>
<i>Asthme</i>	<i>Angioedème</i>	<i>Pression artérielle diastolique diminuée</i>
<i>Oedème bronchique</i>	<i>Érythème</i>	<i>Pression artérielle systolique diminuée</i>
Algorithme: <ul style="list-style-type: none"> • Cas = A (termes étroits – non-inclus dans la table) • Ou un terme de la Categorie B et un terme de la Categorie C • Ou un terme de soit la Categorie B ou Categorie C plus un terme de la Categorie D 		

* Tous les termes de ces catégories ne sont pas listés dans la table

Le SMQ *Lupus érythémateux systémique* est un SMQ algorithmique avec des pondérations attribuées à chacun des PT qu'il contient (par exemple, PT *Épanchement pleural* = 3) ; un score pondéré total supérieur à 6 suggère un cas d'intérêt.

Les utilisateurs ne doivent pas présumer que tous les outils logiciels prennent en charge les SMQ algorithmiques.

4.11. SMQ et termes de regroupement MedDRA

Les données récupérées à l'aide des termes de regroupement MedDRA (HLGT, HLT) peuvent différer de celles obtenues à l'aide d'un SMQ associé.

Exemple

Comparaison – SMQ et termes de regroupement
Une arythmie cardiaque est suspectée (par exemple, suite à l'examen d'une sortie de données par SOC principal). Si l'on compare les événements récupérés à l'aide du HLGT <i>Troubles du rythme cardiaque</i> à ceux obtenus via le SMQ <i>Arythmies cardiaques</i> , il est possible que davantage d'événements soient

Comparaison – SMQ et termes de regroupement

identifiés par le SMQ, car celui-ci inclut des termes supplémentaires provenant d'autres SOC, tels que le SOC *Investigations*.

SECTION 5 - RECHERCHES PERSONNALISÉES

MedDRA permet une variété d'options de recherche, comme décrit ci-dessus. Cependant, certaines situations peuvent nécessiter une recherche personnalisée.

5.1. Question MedDRA modifiée basée sur un SMQ

On ne doit pas modifier pas les termes contenus ni la structure d'un SMQ à moins d'un besoin incontestable, car toute modification le rendrait non-standard (voir section 4.4). Si un SMQ était modifiée de quelque façon que ce soit, il devrait être appelé "**Question MedDRA modifiée sur la base d'un SMQ**". Toutes les modifications apportées au SMQ original devront être documentées.

Si une question MedDRA modifiée sur la base d'un 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.

Exemple

Question MedDRA modifiée basée sur un SMQ	
Des PT supplémentaires sont nécessaires	Un produit fait l'objet d'une investigation pour un signal potentiel de sécurité lié à la démence, et l'utilisateur souhaite utiliser le SMQ <i>Démence</i> . Pour ce produit en particulier, le PT <i>Perturbation de l'attention</i> pourrait être nécessaire.
Exclusion de PT	Un produit antipsychotique fait l'objet d'une investigation pour un potentiel allongement de l'intervalle QT et présente également une association bien connue avec l'hypotension et les évanouissements. Lors de l'utilisation du SMQ <i>Torsade de pointes / Prolongation de QT</i> (recherche large), l'utilisateur peut souhaiter exclure le PT <i>Syncope</i> afin de réduire le « bruit » dans la récupération des données.

Question MedDRA modifiée basée sur un SMQ	
Modifier la portée (étroite ou large) d'un terme d'un SMQ	Un produit fait l'objet d'une investigation pour un risque potentiel d'hyperglycémie et de diabète sucré. Le SMQ <i>Hyperglycémie / diabète d'apparition récente</i> contient le PT <i>Besoin en insuline augmenté</i> comme terme de recherche <i>large</i> . Pour cette requête, il peut être utile d'inclure le PT <i>Besoin en insuline augmenté</i> dans la recherche <i>étroite</i> .

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 au 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). 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 du JMO : 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 du JMO : www.pmrj.jp/jmo/)
- MedDRA Points to Consider Companion Document (document complémentaire, disponible en anglais et japonais ; disponible aussi sur le site web du JMO : 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 du ICH (www.ich.org):

- *ICH E2E: Pharmacovigilance Planning*

Le rapport suivant peut être trouvé sur le site internet CIOMS (www.cioms.ch)

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

6.2. Figures

Terme préféré dans l'autre terminologie	Nombre d'événements	Terme préféré dans la version 23.0 de MedDRA	Nombre d'événements
Infection	15	<i>Infection des voies aériennes supérieures</i>	7
		<i>Rhinopharyngite</i>	2
		<i>Infection</i>	1
		<i>Infection des voies aériennes inférieures</i>	4
		<i>Infection cutanée</i>	1
Douleur abdominale	9	<i>Douleur abdominale</i>	4
		<i>Douleur abdominale haute</i>	3
		<i>Abdomen sensible</i>	2
Lésion accidentelle	4	<i>Lésion</i>	1
		<i>Déchirure cutanée</i>	1
		<i>Entorse d'un ligament</i>	1
		<i>Lésion du dos</i>	1

Figure 1 - Comment des données codées selon un concept unique dans une autre terminologie peuvent être exprimées par plusieurs PT dans MedDRA. Exemple basé sur la version 23.0 de MedDRA.

Événement rapporté (% sujets)	AUTRE TERMINOLOGIE		MedDRA Version 23.0	
	Terme codé (% sujets)	Système corporel/SOC (% sujets)	PT (% sujets)	SOC (% sujets)
Hyperglycémie (4.1)	Hyperglycémie (10.5)	Troubles du métabolisme	<i>Hyperglycémie</i> (4.1)	<i>Troubles du métabolisme</i>

	AUTRE TERMINOLOGIE		MedDRA Version 23.0	
Glycémie augmentée (2.7)		et de la nutrition (10.5)		<i>et de la nutrition (4.1)</i>
Glucose augmenté (2.2)			<i>Glucose sanguin augmenté (6.4)</i>	<i>Investigations (6.4)</i>
Glucose sanguin élevé (1.0)				
Augmentation du glucose (0.5)				

Figure 2 - Plusieurs termes MedDRA peuvent être utilisés pour coder des affections médicales similaires incluses dans un « SOC de troubles » ; les résultats de laboratoire associés se trouvent dans le SOC Examens complémentaires. Exemple basé sur la version 23.0 de MedDRA.

Termes préférés	Evénements/Cas		Commentaire
	MedDRA Version 22.1	MedDRA Version 23.0	
<i>Fracture de l'ischion</i>	15	0 (n'est plus un PT)	Dans la Version 22.1 du MedDRA, <i>Fracture de l'ischion</i> était un PT et dans la Version 23.0, il a été rétrogradé au rang de LLT, sous le PT <i>Fracture du bassin</i>
<i>Fracture du bassin</i>	5	20	

Figure 3 – Impact du changement de version de MedDRA – Cas de la rétrogradation d'un PT. Exemple basé sur les versions 22.1 et 23.0 de MedDRA

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

Figure 4 – Liste des résultats par SOC principal, MedDRA version 17.1 – exemple. À noter que certains PT sont multiaxiaux, cependant, cette figure présente uniquement les attributions au SOC principal.

Ordre alphabétique Français	Ordre convenu au niveau international
<i>Actes médicaux et chirurgicaux</i>	<i>Infections et infestations</i>
<i>Affections cardiaques</i>	<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</i>
<i>Affections congénitales, familiales et génétiques</i>	<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	<i>Affections du système immunitaire</i>
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	<i>Affections endocriniennes</i>
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>

Ordre alphabétique Français	Ordre convenu au niveau international
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	<i>Affections psychiatriques</i>
<i>Affections du système immunitaire</i>	<i>Affections du système nerveux</i>
<i>Affections du système nerveux</i>	<i>Affections oculaires</i>
<i>Affections endocriniennes</i>	<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>
<i>Affections gastrointestinales</i>	<i>Affections cardiaques</i>
<i>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</i>	<i>Affections vasculaires</i>
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>
<i>Affections hépatobiliaires</i>	<i>Affections gastrointestinales</i>
<i>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>	<i>Affections hépatobiliaires</i>
<i>Affections oculaires</i>	<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>
<i>Affections psychiatriques</i>	<i>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>
<i>Affections vasculaires</i>	<i>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</i>
<i>Caractéristiques socio-environnementales</i>	<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>
<i>Infections et infestations</i>	<i>Affections congénitales, familiales et génétiques</i>
<i>Investigations</i>	<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>
<i>Lésions, intoxications et complications d'interventions</i>	<i>Investigations</i>
<i>Problèmes de produit</i>	<i>Lésions, intoxications et complications d'interventions</i>

Ordre alphabétique Français	Ordre convenu au niveau international
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Actes médicaux et chirurgicaux
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Caractéristiques socio-environnementales
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Problèmes de produit

Figure 5 – L'ordre alphabétique des SOC (en français) et l'ordre des SOC convenu au niveau international. Exemple basé sur la version 23.0 de MedDRA.

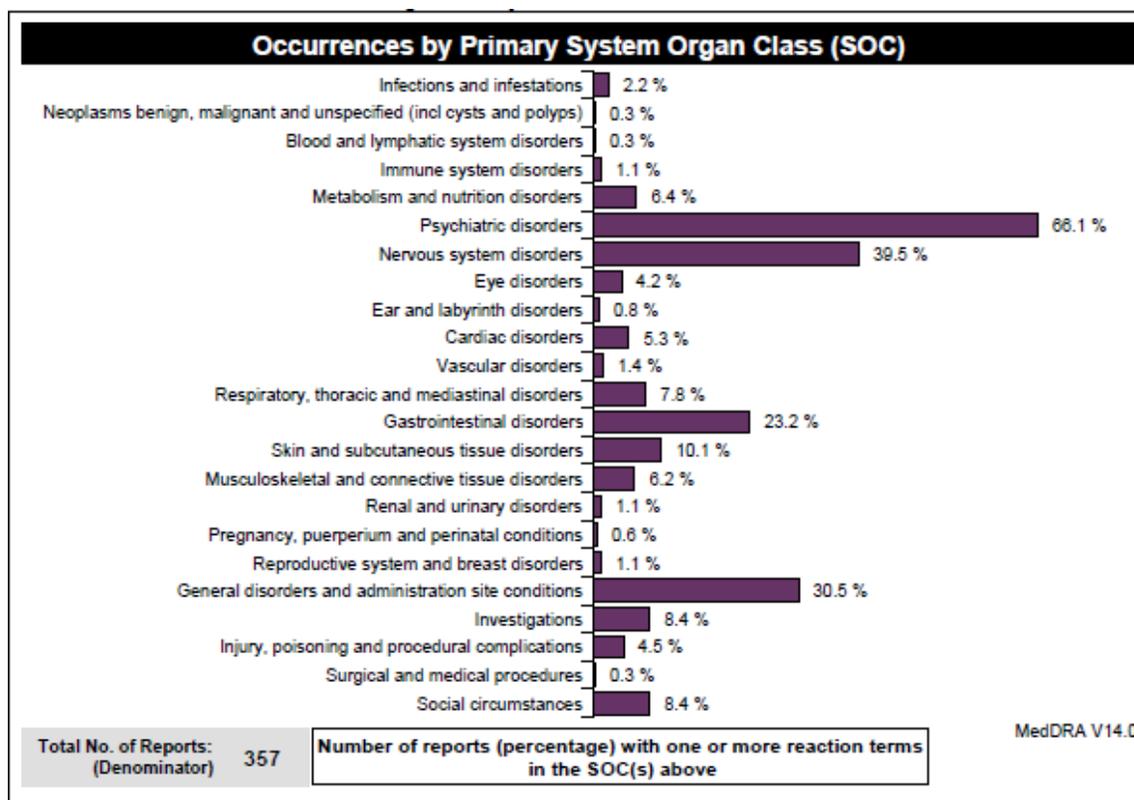


Figure 6 – Exemple de représentation graphique (fréquence par SOC primaire)

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

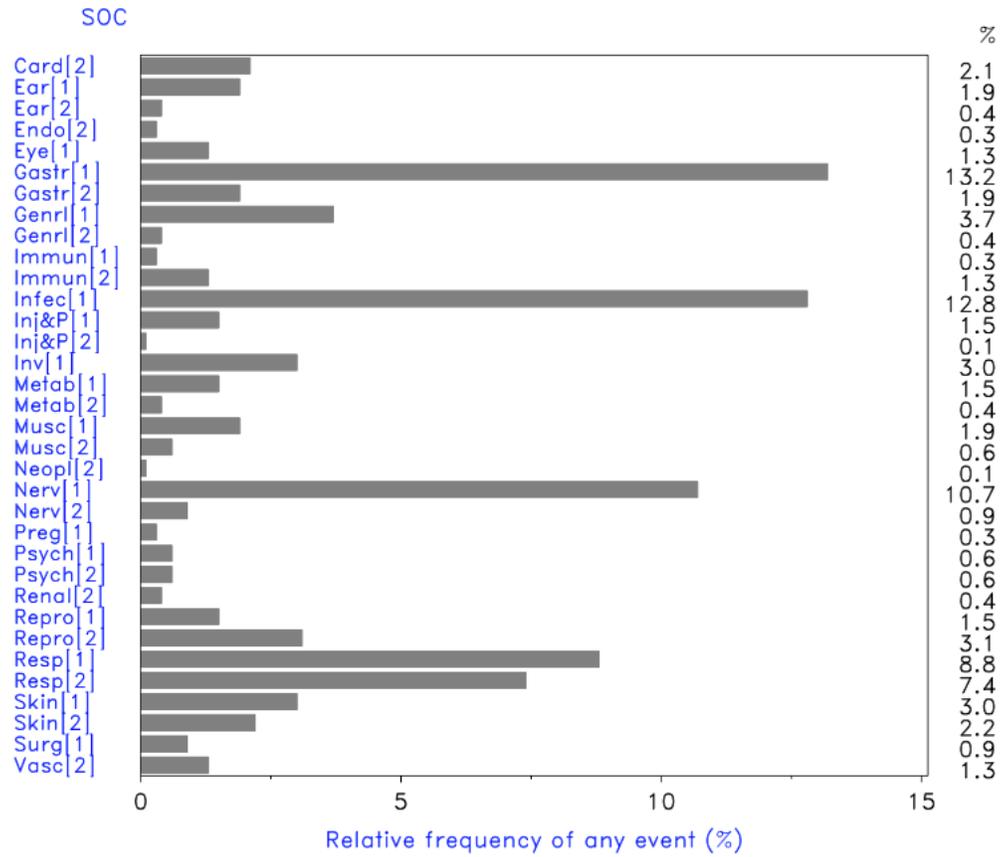


Figure 7 – Exemple de représentation graphique (fréquence par SOC primaire et secondaire)

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

Figure 8 – Exemple de représentation sous forme de table (fréquence par SOC primaire)

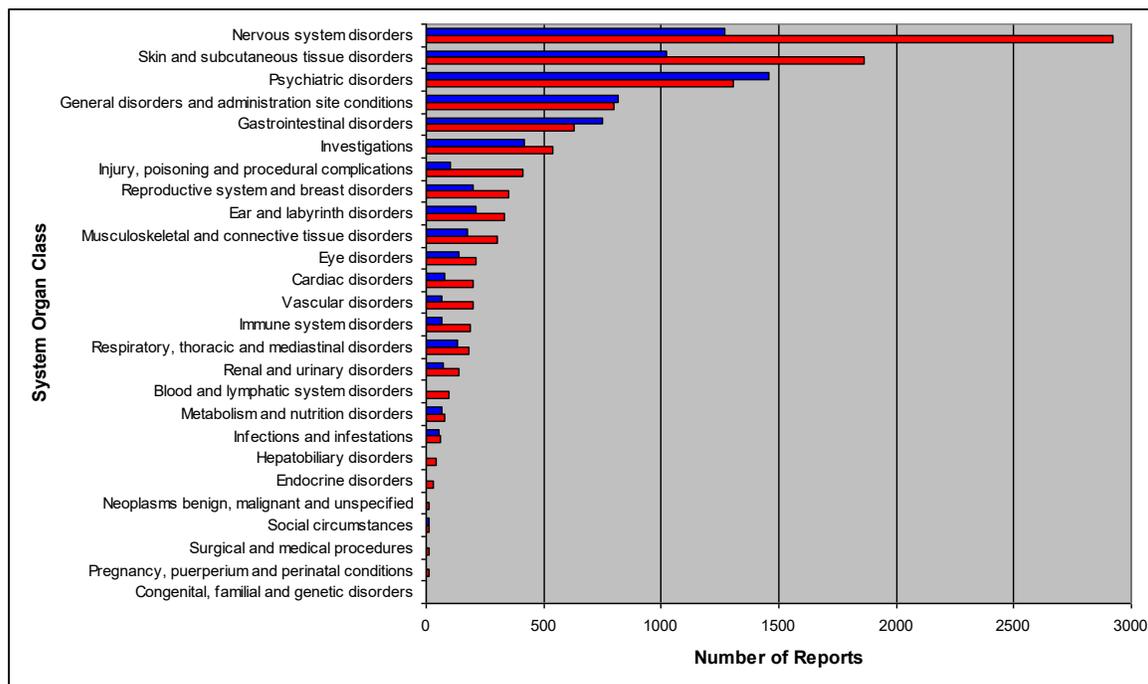


Figure 9a - La barre supérieure de chaque paire représente le nombre de rapports provenant des consommateurs (en bleu) et la barre inférieure, les rapports provenant des professionnels de santé (en rouge) (Population 1).

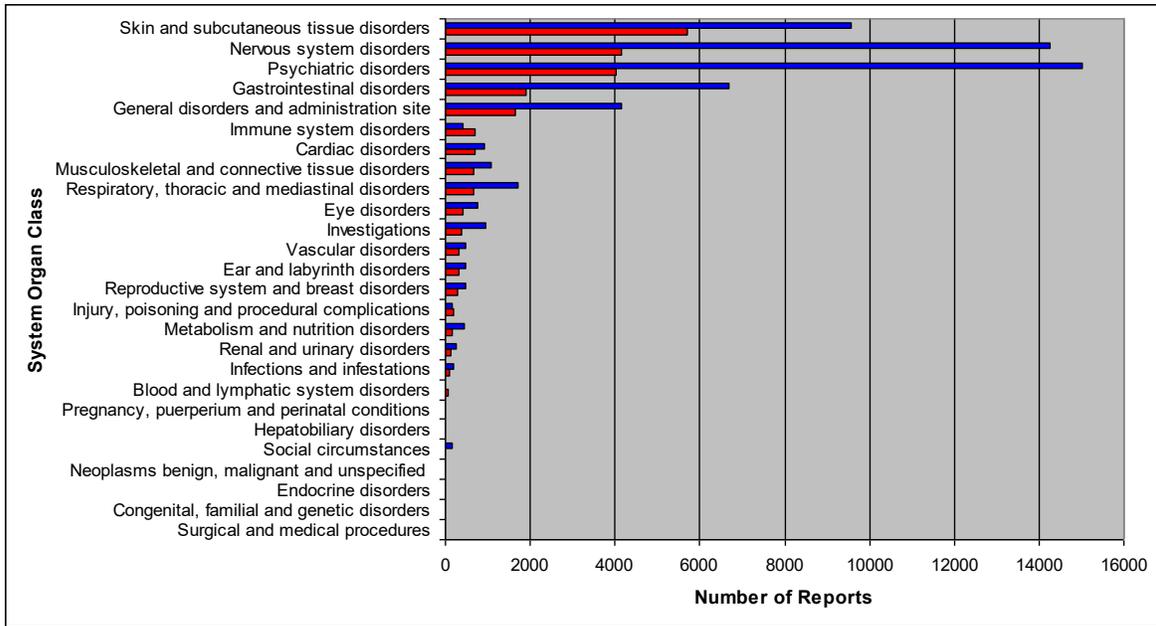


Figure 9b - La barre supérieure de chaque paire représente le nombre de rapports provenant des consommateurs (en bleu) et la barre inférieure, les rapports provenant des professionnels de santé (en rouge) (Population 2).

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

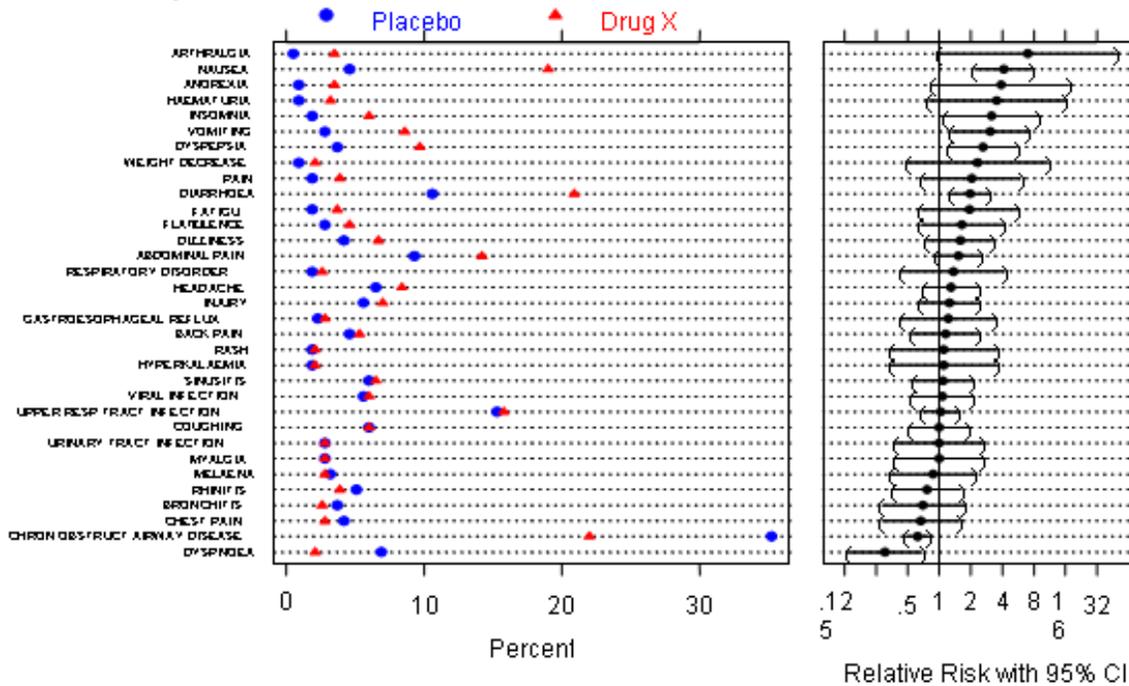


Figure 10 – Pour un petit ensemble de données, une représentation par PT peut être adéquate.

SOC Infections et infestations

Analyse par SOC primaire

Événement indésirable (MedDRA v23.0)	25 mg MyDrug (N=44)	Placebo (N=15)
SOC <i>Infections et infestations</i>	14 (31.8%)	4 (26.7%)
PT <i>Infection des voies aériennes supérieures</i>	5	2
PT <i>Sinusite</i>	3	0
PT <i>Infection des voies urinaires</i>	2	1
PT <i>Infection de l'oreille</i>	2	0
PT <i>Infection virale</i>	2	0
PT <i>Bronchite</i>	1	0
PT <i>Grippe</i>	1	0
PT <i>Infection localisée</i>	0	1
PT <i>Infection des voies aériennes inférieures</i>	1	0
PT <i>Pneumonie</i>	1	0
PT <i>Abcès dentaire</i>	1	0

Exemple provenant de la Version 23.0 de MedDRA

Analyse par SOC secondaire (même données que ci-dessus)

Événement indésirable (MedDRA v23.0)	25 mg MyDrug (N=44)	Placebo (N=15)
SOC <i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		
PT <i>Infection des voies aériennes supérieures</i>	5	2
PT <i>Sinusite</i>	3	0
PT <i>Bronchite</i>	1	0
PT <i>Grippe</i>	1	0

Événement indésirable (MedDRA v23.0)	25 mg MyDrug (N=44)	Placebo (N=15)
PT <i>Infection des voies aériennes inférieures</i>	1	0
PT <i>Pneumonie</i>	1	0
<i>SOC Infections et infestations</i>		
PT <i>Infection virale</i>	2	0
PT <i>Infection localisée</i>	0	1
<i>SOC Affections du rein et des voies urinaires</i>		
PT <i>Infection des voies urinaires</i>	2	1
<i>SOC Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>		
PT <i>Infection de l'oreille</i>	2	0
<i>SOC Affections gastrointestinales</i>		
PT <i>Abcès dentaire</i>	1	0

Exemple provenant de la Version 23.0 de MedDRA

Figure 11 – Tableau générés par programme sur base des SOC primaires et secondaires

Cas d'Asthme/bronchospasme (SMQ) – Recherche étroite
(since 1-JAN-2008)

ID	MedDRA_PT	VERBATIM RAPPORTE	DATE_CREE
045 2008	Asthme	Crise d'asthme	01-APR-
063 2008	Asthme	Asthme sévère	10-JUN-
060 2008	Asthma d'effort	Asthme d'effort	30-MAY-
091 2008	Bronchospasme	Spasmes bronchique	12-AUG-
074	Bronchospasme	Bronchoconstriction	03-JUL-2008
100 2008	Hyperréactivité bronchique	Hyperréactivité des voies respiratoires	20-SEP-

069 Hyperréactivité bronchique Maladie des voies respiratoires réactive 21-
JUN-2008

Cas d'Asthme/bronchospasme (SMQ) – Recherche large
(since 1-JAN-2008)

ID	MedDRA_PT DATE_CREE	VERBATIM RAPPORTE	
023	Maladie respiratoire d'origine allergique	Trouble respiratoire (allergique)	18- FEB-2008
045	Asthme	Crise d'asthme	01-APR- 2008
063	Asthme	Asthme sévère	10-JUN- 2008
060	Asthma d'effort	Asthme d'effort	30-MAY- 2008
016	Bronchial obstruction	Obstruction bronchiale	16-JAN- 2008
039	Bronchial obstruction	Obstruction des bronches	14-MAR- 2008
091	Bronchospasme	Spasmes bronchiques	12-AUG- 2008
074	Bronchospasme	Bronchoconstriction	03-JUL-2008
100	Hyperréactivité bronchique	Hyperréactivité des voies respiratoires	20- SEP-2008
069	Hyperréactivité bronchique	Maladie des voies respiratoires réactive	21- JUN-2008
088	Trouble obstructif des voies aériennes	Affection des voies respiratoires obstr.	29- JUL-2008
049	Trouble obstructif des voies aériennes	Aff. des voies resp. obstructives	20-APR-2008
022	Sibilances	Sifflement respiratoire	16-FEB- 2008
031	Sibilances	Sifflements respiratoires	02-MAR- 2008
106	Sibilances	Respiration sifflante	28-SEP-2008

Figure 12 – Résultats de recherches SMQ étroites et larges