



INTELLIGENZA ARTIFICIALE APPLICATA ALLA FARMACOVIGILANZA: VALUTAZIONE DELLE CRITICITÀ IN RELAZIONE ALLE REALI OPPORTUNITÀ

Artificial Intelligence applied to Pharmacovigilance: evaluation of critical issues in relation to real opportunities

Bianca Maria Salvatore, Marcella Falcone¹, Duccio Micela¹, Marco Giacomelli¹

Progetto di stage svolto presso ¹JSB Solutions Srl

Keywords

Pharmacovigilance
Individual case safety report
Artificial intelligence
Machine learning
IBM Watson

Abstract

Introduction: Pharmacovigilance (PhV) detects, assesses and prevents adverse events (AEs) and other drug-related problems by collecting, evaluating, and acting upon AEs. The volume of individual case safety reports (ICSRs) increases yearly. In this landscape, embracing assistive technologies at scale becomes necessary to obtain a higher yield of AEs, to maintain compliance, and transform the PhV professional work life. In accordance with current legislation, Marketing Authorisation Holders (MAHs) that have requested the authorization of a medicinal product have the obligation to monitor the safety profile of this product also by monitoring the data published in the literature. This is an activity that must be regulated within the MAH's PhV system and must be carried out on a weekly basis; therefore, a considerable use of resources and time is required for this process.

Aim: This project is focused on the application of artificial intelligence to a PhV process or the screening of medical-scientific literature. The aim was to measure how much artificial intelligence can understand, evaluate and order the contents of scientific articles in order to identify an ICSR. The precision and accuracy with which the Artificial Intelligence (AI) processes the data were calculated and it has been evaluated whether this tool is able to directly establish the relationship between event and drug.

Methods: The data used to train the cognitive service of IBM Watson Knowledge Studio were an annotated corpus consisting of 74 case reports from MedLine database (PUBMED). The model developed and validated was imported into IBM Watson Discovery and 151 new articles have been tested by query into a JSB Solutions Srl interface.

Results: By applying the model on a total of 151 articles, after making the queries, a list of 79 articles have been shown. All the articles have been screened. In 71 ICSRs, the adverse drug reaction (ADR) was properly found; 8 were false positive.

Conclusion: As AI is introduced to pharmacovigilance, new skills and competencies are required; these competencies are not considered all-inclusive for the field of computer science but serve as an indication of what skills a professional should acquire to work with AI in pharmacovigilance. Drug safety officers should develop the ability to understand concepts of artificial intelligence, natural language processing, machine learning and deep learning; also, should work on how to interact with and identify issues with artificial intelligence.

Corrispondenza: Bianca Maria Salvatore. E-mail: biancasalv@gmail.com

Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce la Farmacovigilanza (FV) come “la scienza e le attività relative all'individuazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato ai farmaci” [1]. L'obiettivo della FV è migliorare l'uso sicuro e razionale dei medicinali, promuovendo così l'assistenza ai pazienti e la salute pubblica.

La Farmacovigilanza coinvolge, a diversi livelli, l'intera comunità: pazienti, operatori sanitari, aziende farmaceutiche ed istituti accademici; le segnalazioni di sospette reazioni avverse associate a medicinali (ADR) per uso umano possono provenire da fonti non richieste (segnalazioni spontanee) o sollecitate.

Tra le fonti non richieste, la letteratura medico-scientifica rappresenta un'importante fonte di informazioni per il monitoraggio del profilo di sicurezza e del rapporto rischio/beneficio di un farmaco nella fase post-marketing, in quanto consente l'identificazione di eventuali segnali di sicurezza o nuovi potenziali rischi su un medicinale.

Monitoraggio della letteratura

In accordo con l'attuale normativa europea e come descritto nel Modulo VI GVP - *Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)*- i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio (MAH) sono tenuti a monitorare la letteratura medica e a segnalare singoli casi di sospette reazioni avverse per medicinali per i quali detengono un'autorizzazione all'immissione in commercio nel SEE (Spazio Economico Europeo). Il monitoraggio della letteratura non si limita alla ricerca di sospette reazioni avverse al farmaco, ma anche a situazioni speciali come l'uso di un medicinale durante la gravidanza o l'allattamento, l'uso di un medicinale nella popolazione pediatrica o anziana, segnalazioni di sovradosaggio, abuso, uso off-label, uso improprio, errore terapeutico o esposizione professionale e mancanza di efficacia terapeutica.

Il monitoraggio della letteratura è condotto a livello globale attraverso 3 diversi processi, e per ciascuno di essi il MAH dovrebbe disporre di una procedura operativa standard (SOP) al fine di descrivere metodi e flussi interni per la gestione del monitoraggio della letteratura:

1. Screening della letteratura medica e scientifica mondiale utilizzando database di riferimento.
2. Screening di pubblicazioni locali attraverso riviste e newsletter nazionali selezionate.
3. Screening dei report identificati dal servizio di monitoraggio della letteratura medica (MLM) gestito dall'EMA (Agenzia europea del farmaco).

1. Screening della letteratura medica e scientifica mondiale utilizzando database di riferimento

Dalla sottomissione di un'autorizzazione all'immissione in commercio e per tutto il periodo della sua validità, è necessario condurre ricerche bibliografiche per identificare articoli pubblicati che forniscono informazioni che potrebbero incidere sulla valutazione del rapporto rischio-beneficio del prodotto medicinale in esame. Le ricerche letterarie devono essere condotte per tutti i prodotti con un'autorizzazione all'immissione in commercio, indipendentemente dallo status commerciale. Pertanto, ci si aspetterebbe che la ricerca bibliografica inizi dalla sottomissione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e continui mentre l'autorizzazione è attiva. I MAH devono riesaminare sistematicamente la letteratura utilizzando un database di riferimento come MedLine o Embase almeno una volta alla settimana. Le segnalazioni di sospette reazioni avverse dalla letteratura medica, inclusi gli abstract pubblicati inerenti a riunioni e bozze di manoscritti, dovrebbero essere riviste e valutate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per identificare e registrare report sulla sicurezza dei singoli casi (ICSR) provenienti da segnalazioni spontanee o studi non interventistici post-autorizzazione.

Il monitoraggio della letteratura scientifica viene inoltre effettuato allo scopo di preparare il rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e la convalida di potenziali problemi di sicurezza.

Il processo di screening mondiale segue generalmente questi passaggi:

- vengono ricevuti avvisi settimanali da Embase/Medline con i riferimenti completi;
- gli avvisi vengono salvati in una cartella pertinente;
- ogni abstract viene valutato per identificare un ICSR o informazioni sulla sicurezza, ogni riferimento viene copiato in strumenti con relativa valutazione;
- viene eseguita un'attività di controllo della qualità per confermare la prima valutazione, quindi i risultati vengono tracciati;
- l'ICSR è inserito nel database di Farmacovigilanza e vengono svolte le seguenti attività: inserimento della data; controllo di qualità e valutazione medica.

2. Screening di pubblicazioni locali attraverso riviste e newsletter nazionali selezionate

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero disporre di procedure per monitorare le pubblicazioni scientifiche e mediche su riviste locali nei paesi in cui i medicinali hanno un'autorizzazione all'immissione in commercio e per portarli all'attenzione del dipartimento di sicurezza dell'azienda, a seconda dei casi. La frequenza del controllo è stabilita in base alla data di pubblicazione delle riviste. Il risultato è tracciato in uno strumento pertinente e il flusso di lavoro è lo stesso dello screening della letteratura mondiale.

3. Screening dei report identificati dal servizio di monitoraggio della letteratura medica (MLM) gestito dall'EMA

La legislazione Europea in materia di Farmacovigilanza, con riferimento all'articolo 27 del regolamento (UE) n. 1235/2010 del Parlamento Europeo, ha affidato ad EMA la responsabilità di monitorare una serie di sostanze e di selezionare la letteratura medica per identificare le sospette reazioni avverse per medicinali autorizzati nell'Unione Europea e per l'inserimento delle informazioni pertinenti nella banca dati EudraVigilance. Pertanto, a luglio 2015 è stato attivato il servizio MLM che, a settembre 2015, è stato esteso a un numero maggiore di gruppi e sostanze attive.

Il monitoraggio della letteratura medica e l'inserimento delle informazioni pertinenti in EudraVigilance viene effettuato da EMA al fine di:

- migliorare l'efficienza della segnalazione delle reazioni avverse;
- fornire un aiuto per l'industria farmaceutica;
- migliorare la qualità dei dati riducendo il numero di duplicati;
- contribuire al risparmio di risorse per l'industria farmaceutica;
- supportare le attività di rilevamento del segnale da parte delle autorità nazionali competenti e dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

I MAH devono disporre di procedure per la gestione delle segnalazioni ricevute dal servizio MLM.

La raccolta e il confronto di casi di letteratura sono generalmente gestiti manualmente e richiedono competenze in materia di farmacovigilanza al fine di svolgere molte attività transazionali prima che i dati siano disponibili per la valutazione e le analisi aggregate. Affinché un'azienda farmaceutica possa far fronte alle proprie responsabilità nei confronti dei pazienti e degli organismi di regolamentazione per quanto riguarda l'uso e la distribuzione sicuri dei suoi prodotti, è necessario implementare processi aziendali migliorati per far avanzare l'industria nel migliore interesse dei pazienti a livello globale. Le capacità dell'Intelligenza Aumentata hanno già dimostrato il successo nell'acquisizione di eventi avversi da varie fonti di dati. Questo strumento ha il potenziale per fornire una soluzione scalabile per gestire i volumi in costante aumento di ICSR sperimentati nel settore, sostenendo il processo decisionale dei professionisti della farmacovigilanza [4]. Le attività di trattamento dei casi costituiscono una parte significativa dell'uso delle risorse interne di farmacovigilanza. Se si considerano i costi aggiuntivi legati all'esternalizzazione, le spese di elaborazione dei casi, in media, consumano la maggior parte del budget complessivo di un'azienda farmaceutica. L'automazione dell'elaborazione dei casi di eventi avversi (AE) attraverso l'Intelligenza Artificiale (AI) rappresenta un'opportunità per influenzare maggiormente il fattore costo della FV.

L'ultimo decennio ha visto una crescente applicazione dei metodi di AI al campo della biomedicina. Alcuni dei recenti miglioramenti nell'utilizzo delle tecniche di AI rispetto ai dati di consumo pubblicamente disponibili hanno creato opportunità per valutare l'utilità delle tecniche di IA con l'automazione dei processi di FV [5]. Con l'emergere di cartelle cliniche elettroniche, un crescente corpus di ricerche ha esplorato l'uso delle tecniche di *Machine Learning* (ML) per sviluppare modelli di malattia, modelli probabilistici di stratificazione del rischio clinico e percorsi clinici basati sulla pratica [6]. Questa rapida crescita e la capacità di elaborare automaticamente grandi volumi di dati utilizzando l'elaborazione del linguaggio naturale (NLP) e gli algoritmi ML, hanno aperto nuove opportunità per la FV.

Lo scopo di questo progetto era di stimare quanto l'Intelligenza Artificiale possa comprendere, ordinare e valutare i contenuti della letteratura medico scientifica al fine di identificare un ICSR. Si è voluto determinare la precisione e l'accuratezza con cui l'AI elabora i dati e la capacità di stabilire direttamente la relazione tra ADR e farmaco sospetto.

Metodi

L'intelligenza artificiale è un sottocampo dell'informatica, in cui viene insegnato a un sistema informatico a svolgere compiti che normalmente richiedono intelligenza umana. L'elaborazione del linguaggio naturale (NLP) è la capacità di un sistema informatico di comprendere e interpretare il linguaggio umano. L'apprendimento automatico (ML) è un'area dell'AI che offre ai sistemi informatici la possibilità di apprendere senza essere programmati esplicitamente. I servizi cognitivi sono la combinazione di algoritmi NLP e ML che mirano a risolvere compiti specifici che altrimenti richiederebbero l'intelligenza umana [7]. Per sviluppare servizi cognitivi, è necessario preparare e creare un corpus annotato o dati usati per insegnare il servizio cognitivo; i dati devono essere trascritti in un formato leggibile automaticamente e contenere etichette di annotazione pertinenti o metadati con tag, che spiegano la pertinenza di ciascuna entità di dati per l'attività di apprendimento. L'intero insieme di testi con annotazioni leggibili automaticamente costituisce il "corpus annotato" [8].

IBM Watson

IBM Watson è uno dei casi più noti dell'uso dell'Intelligenza Artificiale in medicina e sanità. I due programmi utilizzati in questo progetto sono legati all'elaborazione del linguaggio scientifico e all'individuazione delle informazioni relative al contesto.

IBM Watson Knowledge Studio

IBM Watson Knowledge Studio è un motore di AI a cui è possibile insegnare la lingua del nostro dominio con modelli personalizzati per identificare entità e relazioni uniche di un testo non strutturato come un report medico. Nel linguaggio informatico, con il termine *entità* ci si riferisce alla singola parole a cui viene data una definizione che ne rappresenta il significato; le *relazioni* sono invece associazioni e riproducono i legami 'logici' che si instaurano tra due entità. La formazione di *Watson Knowledge Studio* viene effettuata caricando una serie di documenti in formato word, annotando oppure mappando i loro processi, stabilendo così le entità che si collegano tra loro attraverso le relazioni. Per annotare entità, un annotatore umano seleziona una stringa di testo in un documento e quindi applica un'etichetta che meglio descrive e identifica l'entità. IBM fornisce già un elenco di entità che possono essere arricchite in base al tipo di documento che deve essere annotato. Una volta che il testo è stato completamente annotato e passato alla modalità relazione, l'annotatore umano collega le etichette associando un tipo di relazione che collega due entità. In questo modo, l'AI può imparare come le entità sono connesse e la logica sottostante.

Per ottenere risultati accurati, il metodo di intervento per l'annotazione dei documenti può essere basato su più metodi, che forniscono al modello un'intelligenza sempre più mirata:

1. annotazione generale applicata a una vasta serie di documenti di interesse; la ricerca è stata condotta utilizzando i dati del database MedLine (PUBMED) e selezionando articoli che devono essere sottoposti a screening di routine;

2. creazione e annotazione di file di parole appositamente scritti e composti da un elenco di frasi semplici e immediate; tali documenti sono stati utilizzati per rafforzare la relazione 'age of' and 'induced'\ 'induced by';
3. utilizzo di annotazioni e relazioni specifiche per facilitare l'identificazione della connessione tra farmaco e ADR; le relazioni specifiche si basano sulle parole molto associate alla correlazione, come: INDUCED; INDUCED BY; ASSOCIATED WITH; CAUSED BY; RECHALLENGE; WAS DISCONTINUED.

Come mostrato nella **Figura 1**, le entità annotate sono riconoscibili dall'etichetta colorata e sono: paziente, verbo, identificatore, stato di salute, malattia e sostanza; le relazioni sono facilmente identificabili dalle frecce che collegano le entità.

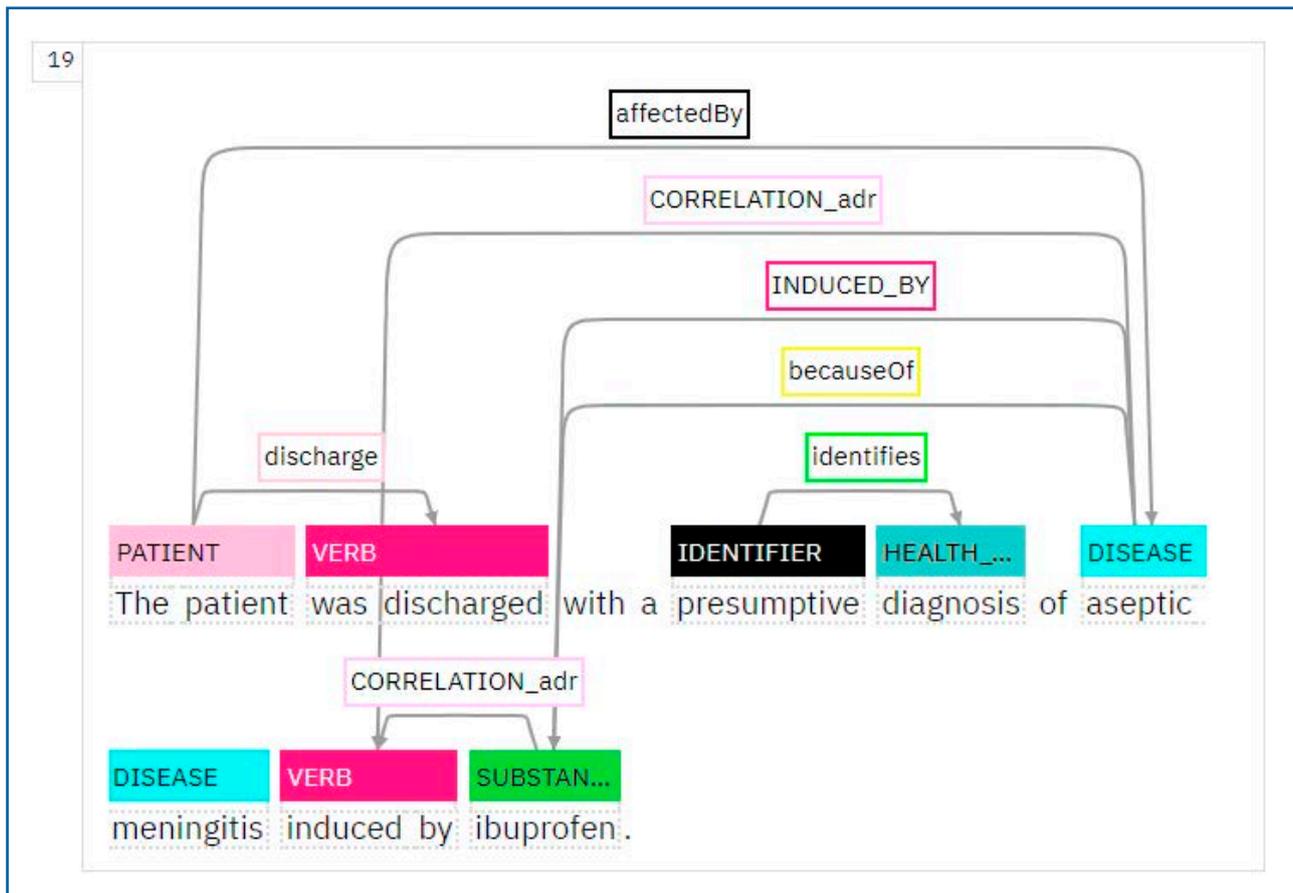


Figura 1 Esempio di annotazione in un case report.

Sulla base dell'annotazione, *IBM Watson Knowledge Studio* utilizza ML per creare modelli di AI personalizzati e specifici in grado di analizzare un testo non strutturato come farebbe un essere umano. Produce dati quantitativi sulle prestazioni del modello, definiti da questi parametri: precisione e richiamo (**Figura 2**). La precisione esprime l'accuratezza del modello e pertanto indica quale percentuale di annotazioni prodotte dal modello è confermata dall'annotazione umana. La precisione, definita anche valore predittivo positivo (PPV), è la capacità di un servizio di identificare correttamente gli elementi. Il rischio di una precisione molto elevata è che il servizio potrebbe non acquisire tutti gli elementi corretti: ciò si traduce nel servizio con molti falsi negativi (FN) o elementi che avrebbero dovuto essere identificati ma non previsti. D'altra parte, il richiamo calcola il numero di positivi effettivi catturati dal modello (vero positivo) rispetto a tutte quelle che avrebbe dovuto rilevare. Il difetto di avere un tasso di richiamo molto elevato è che sebbene il servizio possa classificare tutte le istanze di identificazione di un elemento, potrebbe classificare alcune in modo errato. Un richiamo elevato comporta il rischio di molti falsi positivi (FP) o elementi previsti dal servizio che non

Figura 2 Formula di precisione e richiamo.

$$\text{Precisione} = \frac{\text{veri positivi}}{\text{veri positivi} + \text{falsi positivi}}$$

$$\text{Richiamo} = \frac{\text{veri positivi}}{\text{veri positivi} + \text{falsi negativi}}$$

avrebbero dovuto essere. Un sistema cognitivo deve quindi avere un equilibrio tra precisione e richiamo [9]. Inoltre, altri due parametri sono importanti: menzione e relazione. Entrambi sono media ponderata di precisione e richiamo, rispettivamente calcolati su ciascuna entità (per menzione) o relazione (per relazione) definita nel modello.

IBM Watson Discovery

Il modello di apprendimento automatico può essere importato nella piattaforma *IBM Watson Discovery*, un programma di intelligenza artificiale che consente di cercare contenuti, concetti e relazioni su una serie di articoli pdf effettuando query. Questa piattaforma si collega a un'interfaccia esterna, creata dal team del software JSB, tramite API (*Application Program Interface*).

Nella piattaforma Discovery sono stati caricati 151 documenti suddivisi in case report e studi osservazionali o review. Con l'uso dell'interfaccia JSB è stato possibile effettuare query su questi 151 documenti scegliendo le entità e le relazioni da un elenco. Indicando entità e relazioni, in pochi secondi viene mostrato l'elenco di tutti i documenti in cui è presente la relazione, come mostrato nella **Figura 3**.

Le query consentono di dare la priorità al risultato perché vengono visualizzati il titolo dell'articolo, le entità di interesse e la relazione che le collega. Sono quindi risultati immediati e comprensibili che facilitano lo screening di articoli in cui trovare l'associazione sostanza-ADR.

Complessivamente sono stati caricati e testati 151 articoli. Sono divisi in 112 contenenti un ICSR e 39 studi osservazionali. Per trovare la correlazione tra sostanza e ADR, sono state utilizzate 4 relazioni principali:

Figura 3 Esempio di come vengono visualizzati i risultati delle query.

Relazione da ricercare

Primo Termine

Secondo Termine

Cerca

Risultati per relazione INDUCED_ contenente i termini SUBSTANCE e DISEASE

- itraconazolo.pdf: itraconazole INDUCED_ neuropathy
- Lidocaine-Induced Systemic Toxicity.pdf: Lidocaine INDUCED_ cardiac
- levofloxacin.pdf: Drug INDUCED_ rhabdomyolysis
- indapamide.pdf: Drug INDUCED_ myopia
- journal.pone.0202801.pdf: Ibuprofen INDUCED_ HUS
- journal.pone.0202801.pdf: Ibuprofen INDUCED_ purpura
- fenitoina.pdf: phenytoin INDUCED_ SJS/TEN
- ibuprofen.pdf: Drug INDUCED_ aseptic meningitis

1. INDUCED che riguarda SUBSTANCE (sospetta) e DISEASE (ADR).
2. CORRELATION_ADR che collega SUBSTANCE al VERB.
3. INDUCED_BY che riguarda DISEASE (ADR) e SUBSTANCE (sospetto).
4. CORRELATION_ADR che riguarda DISEASE e VERB.

Il fatto di correlare sia il farmaco che la patologia (causante l'ADR) al verbo è necessario poiché è sul verbo (INDUCED-ASSOCIATED ...) che è stata basata la correlazione farmaco-ADR; con questa doppia correlazione tra farmaco e verbo e tra patologia e verbo, in sede di verifica dei risultati, attraverso gli elenchi di query per INDUCED e CORRELATION_ADR si è potuto verificare effettivamente gli articoli presenti in entrambi gli elenchi, così da essere sicuri del risultato e consentire di identificare documenti che non erano stati segnalati dalla relazione 'induced' o 'induced_by'.

Risultati

Creazione del modello

Per creare il modello, sono stati annotati 74 case report (in media 5 pagine/390 parole ciascuno), di cui 66 annotati completamente a partire dal sesso del paziente, all'età e alla storia medica, 8 appositamente annotati per la correlazione farmaco-ADR tramite le quattro relazioni e 6 file word creati appositamente per migliorare il riconoscimento delle relazioni farmaco-ADR.

Sulla base delle annotazioni fatte, i risultati della prestazione ML generale (**Tabella 1**) erano i seguenti:

Tabella 1 Valutazione finale delle prestazioni del modello di apprendimento automatico.

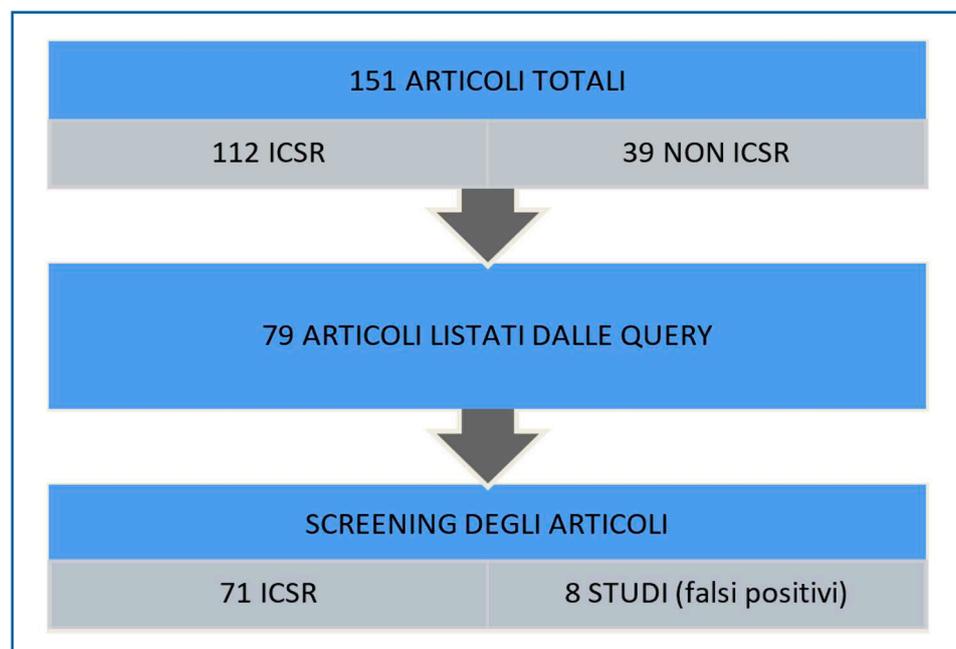
	Menzione/Relazione	Precisione	Richiamo
Punteggio per Entità	0,65	0,80	0,55
Punteggio per Relazioni	0,45	0,64	0,35

Secondo questi valori, il modello addestrato è capace di rilevare nel 65% dei casi le entità, con una precisione dell'80%; il modello identifica correttamente il 55% di tutte le entità che un umano avrebbe identificato. Nel 45% dei casi rileva relazioni, con una precisione del 64% e un richiamo del 35%.

Applicazione del modello

Come mostrato nella **Figura 4**, 151 articoli sono stati sottoposti alle query, selezionando le 4 relazioni prescelte; è stato ottenuto un elenco di 79 articoli.

Figura 4 Spiegazione dei risultati.



Tutti gli articoli sono stati vagliati al fine di verificare se fossero ICSR. Settantuno erano ICSR in cui sono stati trovati la sostanza corretta e l'ADR (52 articoli contenevano la relazione "INDUCED" e 19 "INDUCED_BY"), 8 di questi 79 erano falsi positivi, vale a dire review di studi, e sono stati elencati poiché nel testo è stato trovato il verbo "induced".

Come risultato di questa ricerca, è possibile affermare che il 64% di 112 articoli è stato giustamente riconosciuto come ICSR; mentre è ancora da scoprire perché i rimanenti 41 articoli ICSR non sono stati trovati. Questo può essere dovuto a difficoltà testuali, la sospetta ADR non è chiaramente riportata; a volte, la qualità delle informazioni disponibili in ICSR è scarsa o, infine, l'AI presenta limiti nel riconoscimento lessicale perché è scarsamente addestrata. Tuttavia, c'è un ulteriore parametro che deve essere evidenziato: il tempo impiegato per eseguire lo screening della letteratura. Mentre con il metodo attuale, l'elaborazione di cento ICSR richiede almeno 720 minuti (12 ore di lavoro), con l'uso dell'intelligenza artificiale il processo richiede solo 30 minuti se si considera il caricamento dei documenti e le query. I risultati elencati in ogni caso possono essere un supporto per l'estrazione da documenti originari e la valutazione della validità del caso.

Discussione

L'elaborazione della letteratura medica implica la comprensione del testo completo, l'inserimento del caso, dei dettagli dell'evento avverso, dei farmaci, del paziente e della sua storia e così via; in fase di elaborazione finale si procede con revisione dei dati da un punto di vista di qualità e si effettua la revisione medica. A causa dell'elevato contenuto di dati, l'estrazione di informazioni specifiche da ICSR è una delle maggiori sfide per le aziende farmaceutiche.

L'intelligenza artificiale sta diventando sempre più utilizzata in tutto il settore sanitario; in questo scenario, è stato suggerito un suo potenziale ruolo nella rilevazione di eventi avversi e interazioni farmaco-farmaco. Dato il limitato successo di questi sforzi a causa della complessità del lavoro, esistono ancora molte opportunità per scoprire in che misura l'AI può essere introdotta come servizio di supporto per aumentare e potenziare le attività di FV. È tuttavia evidente che per avere alte prestazioni di performance da parte dell'AI, devono essere forniti dati di alta qualità per addestrare al meglio la macchina. Tuttavia, la qualità dei dati può variare a causa del modo in cui le informazioni di FV sono state scritte e dunque ricevute dall'AI. Il corpus annotato rifletteva i dati del mondo reale ma conteneva anche errori a causa di:

1. errori di ortografia;
2. interruzioni di riga (ad es. quando le informazioni erano disperse in un documento);
3. limitazioni nel dizionario delle annotazioni;
4. parzialità di annotatore e revisore. In effetti, l'apprendimento automatico basato su testo richiede dati di formazione sotto forma di documentazione di origine annotata (vale a dire un'indicazione diretta all'interno del documento per identificare gli elementi di testo appropriati e fornire la relazione contestuale all'interno del testo).

L'attuale progetto pilota è stato intrapreso per dimostrare la capacità delle soluzioni di apprendimento automatico nell'applicazione dell'elaborazione dei casi. I programmi IBM proposti sono stati utilizzati per testare la capacità di estrarre informazioni critiche sui casi dai documenti originari per identificare casi di ADR validi dopo aver addestrato gli algoritmi di apprendimento automatico con documenti di origine annotati. Il progetto era volto a testare l'elaborazione di ICSR utilizzando l'apprendimento automatico per aiutare lo screening della letteratura scientifica. La validità del risultato è stata stabilita dalla presenza di ADR e farmaco che dovevano essere estratti e codificati in modo specifico dall'AI e ciò ha permesso di confrontare le prestazioni dell'AI con quelle dell'operatore di FV.

L'aumento del numero di casi richiede infatti tecnologie di assistenza, come l'intelligenza artificiale, per supportare il professionista della sicurezza dei farmaci [10]. Il *machine learning* ha il potenziale per migliorare e aumentare l'efficienza del

lavoro dei professionisti del settore FV, supportando i processi decisionali durante la visualizzazione delle previsioni della macchina in documenti leggibili automaticamente. Ciò potrebbe consentire agli esperti di sicurezza dei farmaci di concentrarsi su altri aspetti della farmacovigilanza.

Conclusioni

I risultati di questo studio potrebbero essere utilizzati come prove a supporto dell'implementazione dell'intelligenza aumentata e per aumentare l'efficienza operativa e la qualità dei dati durante l'elaborazione di ICSR.

Questo progetto è stato pensato e condotto perché l'avvento dell'intelligenza artificiale nel trattamento di ICSR potrebbe portare i seguenti benefici alle aziende farmaceutiche:

1. Riduzione dei tempi di ciclo: riduce in modo significativo il tempo di ciclo ottenuto elaborando i casi più rapidamente attraverso l'automazione.
2. Qualità e accuratezza migliorate: raggiunti attraverso input standardizzati e immissione ed elaborazione automatizzate della custodia.
3. Una soluzione complementare dei database di sicurezza esistenti: l'intelligenza artificiale può essere implementata senza interferire con i sistemi e i processi attualmente gestiti all'interno dell'ecosistema farmaceutico grazie alla sua aderenza ai requisiti degli standard.
4. Soluzione scalabile e futuristica: l'intelligenza artificiale consente di gestire il volume crescente di eventi avversi e diversi tipi di formati di dati in entrata.
5. *Roadmap* del piano: stabilisce una *roadmap* per casi d'uso all'interno e all'esterno della farmacovigilanza, ad es. analisi del contesto, *real world evidence*, gestione della conoscenza d'impresa e scienze quantitative.

Attualmente diverse aziende farmaceutiche stanno implementando i loro servizi con l'uso dell'AI per ottimizzare i più svariati processi, quindi in questa ottica l'uso dell'intelligenza artificiale nella gestione di casi avversi può essere un'innovazione nella farmacovigilanza. Il risultato ha confermato la fattibilità dell'utilizzo dell'intelligenza artificiale per supportare la proiezione di pubblicazioni scientifiche, anche se lo sviluppo di un processo in grado di leggere e comprendere un testo scientifico richiede una profonda comprensione delle informazioni di FV e degli algoritmi ML. Quando l'AI viene introdotta nella farmacovigilanza, sono necessarie nuove abilità e competenze, queste competenze non sono considerate onnicomprensive per il campo dell'informatica ma servono come indicazione delle abilità che un professionista dovrebbe acquisire per lavorare con l'AI nella farmacovigilanza. I responsabili della sicurezza dei farmaci dovrebbero sviluppare la capacità di comprendere i concetti di intelligenza artificiale, elaborazione del linguaggio naturale, apprendimento automatico e apprendimento profondo; inoltre, dovrebbe lavorare su come interagire e identificare i problemi con l'intelligenza artificiale. L'intelligenza artificiale in FV è un concetto nuovo e richiederebbe più impegno e tempo per essere spiegato al personale di FV. Il valore dell'uso delle metodologie AI in FV è convincente; tuttavia, poiché la FV è altamente regolamentata, l'accettabilità richiederà garanzie di qualità, coerenza e standardizzazione.

Come con qualsiasi sistema di Intelligenza Artificiale, l'implementazione come descritto sopra non intende sostituire completamente l'elemento umano, ma integra il processo e aiuta a identificare e mettere in evidenza relazioni apparentemente nascoste per garantire un'accurata elaborazione di ICSR in Farmacovigilanza.

Bibliografia

- [1] WHO Policy Perspectives on Medicines. Looking at the Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. Geneva: World Health Organization. Disponibile al sito: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf>. Published October 2004. Accessed 15 Dec 2009.
- [2] European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI - collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal product (Rev 2) Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WCOb01ac058058f32c.
- [3] ICH harmonized tripartite guideline. Post t-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting e2d. Disponibile al sito: https://www.ich.org/fleadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf
- [4] Abatemarco D, Perera S, Hua Bao S, et al. Training Augmented Intelligent Capabilities for Pharmacovigilance: Applying Deep-learning Approaches to Individual Case Safety Report Processing. *Pharmaceutical Medicine*. 2018; 32: 391-401.

- [5] Yang C, Yang H, Jiang L. Post-marketing drug safety surveillance using publicly available health consumer contributed content in social media. *ACM Trans. Manage. Inf. Syst.* 2014; 5: 2–21.
- [6] Schmider J, Kumar K, LaForest C, *et al.* Innovation in Pharmacovigilance: Use of Artificial Intelligence in Adverse Event Case Processing. *Schmider clinical pharmacology & therapeutics.* 2019; vol. 105 n. 4.
- [7] Mockute R, Desai S, Perera S, *et al.* Artificial Intelligence Within Pharmacovigilance: A Means to Identify Cognitive Services and the Framework for Their Validation. *Pharmaceutical Medicine.* 2019; 33: 109–120-
- [8] Abatemarco D, Perera S, Hua Bao S, *et al.* Training Augmented Intelligent Capabilities for Pharmacovigilance: Applying Deep-learning Approaches to Individual Case Safety Report Processing. *Pharmaceutical Medicine.* 2018; 32: 391–401.
- [9] Mockute R, Desai S, Perera S, *et al.* Artificial Intelligence Within Pharmacovigilance: A Means to Identify Cognitive Services and the Framework for Their Validation. *Pharmaceutical Medicine.* 2019; 33: 109–120.
- [10] Danysz K, Cicirello S, Mingle E, *et al.* Artificial Intelligence and the Future of the Drug Safety Professional. 2019; 42: 491–497.