

Klinik çalışmalarda yapay zekânın kullanımı

Kirstin Öztürk



1970 yılında ABD'de doğdu. ABD'deki Uluslararası Eğitim Okuluna bağlı Uluslararası Kalkınma ve Sosyal Geliştirme Fakültesinden mezun oldu (1992). Yüksek lisansını Harvard Üniversitesinde sağlık politikası ve yönetimi alanında tamamladı. ABD, Tayland, Malezya, Tayvan ve Türkiye'de sağlık finansmanı, sağlık sigortası, kalite ve maliyet ölçümü, kalite geliştirme, performans yönetimi, stratejik planlama ve hastane yönetimi alanında çalışmalar yaptı. Marmara Üniversitesi Sağlık Yönetimi Ana Bilim Dalında doktora eğitimini tamamlayan Öztürk, TÜBİTAK TÜSSİDE'de başuzman araştırmacı olarak görev yapmakta, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığının Milli Teknoloji Hamlesi kapsamında ilaç, tıbbi cihaz ve sağlık bilişim teknolojisi Ar-Ge ve yerli üretim yol haritasını geliştiren projesini yürütmektedir.

Son on yılda, sağlık alanında hastalığın önlenmesi, teşhis, tedavi ve izlenme şeklini değiştiren birçok gelişme yaşanmıştır. Bu gelişmeler, bireylerin hayatlarını değiştirmiş ve yepyeni yöntemler ve teknolojiler sunarak, diğer heyecan verici bilimsel gelişmelerin önünü açmıştır. Klinik araştırmalar bilim insanları, hükümet ve halk için yeni sağlık teknolojilerinin güvenli ve etkili olup olmadığını belirlemenin önemli bir yoludur. Hükümetlerin, hastaların yeni teknolojilerden zarar görmesini engelleme sorumluluğu, kapsamlı bir bilimsel inceleme gerektirir. Klinik çalışmalar gerekli olan bu incelemeleri titizlikle yapmasına rağmen zor, pahalı ve zaman alıcıdır (1). Üstelik klinik araştırmaların pek çok sebebe bağlı olarak başarısız olma ihtimali bu kayıpların boyutlarını daha riskli hale getirmektedir. Bu riskleri minimize etmek ve başarılı klinik çalışmalar oluşturmak açısından yapay zekâ (YZ) teknolojileri iyileştirici etkiler ortaya koyabilir. YZ, bilim insanları ve düzenleyiciler için klinik deneyleri daha güvenli, daha hızlı ve daha ucuz hale getirmeyi hedefleyen yeni araçlar sunarken, aynı zamanda, bir sağlık teknolojisi (özellikle teşhis alanında) olarak ortaya çıkmıştır. 2013 yılından beri, "Bir Tıbbi Cihaz Olarak Yazılım" terimi Uluslararası Tıbbi Cihaz Düzenleyicileri Forumu (IMDRF) tarafından "bir tıbbi cihaz donanımının parçası olmadan bu amaçları gerçekleştiren bir veya daha

fazla tıbbi amaç için kullanılması amaçlanan yazılım" olarak tanımlanmaktadır (2). Bu makalede, yapay zekânın klinik araştırmalarda kullanımı ve tıbbi cihaz olarak yapay zeka klinik araştırma yazılım teknolojileri değerlendirilecektir.

Klinik Araştırmalar

Potansiyel ilaçların, tıbbi cihazların, diğer tanı/tedavi ürün yöntemlerinin etkililik ve güvenliğinin ispatlanması, hastalıkların önlenmesi, yeni tedavi yöntem ve ürünlerinin araştırılması veya mevcut piyasadakiler hakkında bilgi edinmek ya da daha etkin kullanımının belirlenmesi gibi amaçlarla yapılan bilimsel çalışmalara klinik araştırmalar denilmektedir (3). Klinik araştırmalar genellikle "Faz 0" olarak adlandırılan insanlar üzerinde mikro doz araştırmalarından başlayarak, Faz I-II-III-IV olmak üzere beş faz şeklinde ifade edilir. Faz I-II-III sırasında klinik araştırma konusu olan ürünün etkililiği, güvenliliği üzerinde durularak ispatlanmaya çalışılır ve olası olumsuzluklar izlenerek ortadan kaldırma amaçlanır. Son olarak Faz IV ise regülasyon onayları ve pazara giriş sonrasındaki izleme sürecine odaklanır (3). Türkiye'de incelemede olan ve yürütülen klinik araştırmalar Klinik Araştırma Portalı (4) isimli veri tabanı üzerinden yapılırken, bunun tüm dünyayı kapsayan halî ABD'nin Clinical Trials (5) isimli veri tabanıdır. Bu veri tabanları gelecekte YZ için önemli bir veri kaynağı olma potansiyeline sahiptir.

Klinik Araştırma Fazlarında YZ Kullanımı

Bir klinik çalışmanın tasarımından analizine kadar tüm aşamalarında YZ kullanımına şahit olmak mümkündür. Niyetlenen çalışmanın temel araştırmalarının yapılması sırasında YZ ve makine öğrenimi (ML) ile yayınlanmış çalışmaların ve bilimsel literatürlerin analizi ve yorumlanması ilk aşamadaki YZ kullanımına örnek olarak düşünülebilir. Ar-Ge'nin geleneksel keşfetme ve deneme yanılma yöntemlerinden büyük veri analizi, ileri bilgisayar gücü ve bulut depolama teknolojilerine kayacağı öngörülmektedir. Daha somut bir örnek olarak Massachusetts Teknoloji Enstitüsü (MIT)'nde ilaç Ar-Ge'sine yardımcı olmak için YZ Dijital İlaç Keşfi ve Geliştirme (ID4) platformunu kullanmaktadır. Platform, ilaçların klinik denemelerle ilerlemesine yardımcı olmak için ilaçların moleküler düzeyde nasıl tepki verdiğini değerlendirmek için kuantum fiziği, YZ ve bulut bilişim algoritmalarını birleştirerek, daha az zamanda ve daha az deneyle daha fazla ilaç adayı üreten bir sistem kurmayı amaçlamaktadır (6). Aynı enstitüde farklı araştırmacılar, istenen özelliklere göre kurşun molekül adaylarını daha iyi seçen bir model de geliştirmişlerdir. Böylelikle daha yüksek bir potens elde etmek için gereken moleküler yapıyı değiştirirken, molekülün hala kimyasal olarak geçerli olmasını sağlarlar (7). COVID-19 için de YZ kullanım örnekleri



ri görülmektedir. ABD devlet kurumları ve teknoloji şirketlerinden oluşan bir konsorsiyum, hızlı bir şekilde ilaç keşfi ve dağıtımını tahmin etmeyi amaçlayan araştırma ekiplerine ücretsiz süper hesaplama kaynakları sağlamaktadır (8).

Gelecekte, pre-klinik araştırma evrelerinde YZ teknolojileri kullanılarak klinik deneylerde kullanılan deney hayvanlarının kullanımı son bulabilir. Bunun yerine YZ destekli yapay modellerin kullanılması ve sanal ortamlarda deneylerin yapılması öngörülmektedir. Bu aşamada yapay zekânın nimetlerinden yararlanmak etik açıdan da daha doğru olacak ve yıllardır süregelen hayvanların deneysel amaçlarla kullanımı hakkındaki tartışmaları ortadan kaldıracaktır. Yapay zekânın klinik araştırmaların keşif ve geliştirme aşamalarındaki kullanımı gelecek için faydalı görülse de zaman ve maliyet açısından potansiyel kazanımları henüz somutlaşmamıştır. Bilim insanları deneme ve yanılma yönetimi yerine, YZ ile daha önce yayınlanmış çalışmalarını tarayarak geliştirme aşamalarındaki hataları ve eksiklikleri saptayabilir ve böylece pre-klinik ve klinik çalışma süreleri kısalmaktadır.

Klinik araştırmaların Faz I-II-III aşamalarında YZ kullanımına örnekler verilebilir. Örneğin; tıbbi kayıt madenciliği ile klinik araştırmalara uygun adayların bulunması, süreç dijitalizasyonu, hasta uyumluluğunun izlenmesi, giyilebilir teknolojiler ve biosensörler ile hastalardan veri toplanması, doğal dil işleme

(NLP) ile dokümantasyon otomasyonu bunlar arasında sayılabilir. YZ teknolojilerinin klinik araştırmalarda kullanılması konusunda günümüzde özellikle ilaç endüstrisinin çalışmalarına rastlamaktayız. Bir ilaç için başarısız bir Faz III denemesinin maliyeti yalnızca araştırmanın kendisiyle ilişkili değil, aynı zamanda önceki tüm denemelerin maliyeti ve potansiyel olarak uygulanabilir bir alternatif arayışında kaybedilen zamanın maliyetidir (9). YZ bu olumsuzlukları ortadan kaldırarak süreçlerdeki sorunları çözebilme potansiyeline sahiptir. Nitekim yakın zamanda İngiliz ve Japon iki ilaç firmasının beraberce çalıştığı obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde kullanılacak bir ilaç YZ kullanılarak 12 aydan daha kısa bir sürede geliştirilmiştir (10). Öte yandan, bir çalışmada (11) meme kanseri klinik deneyleri için uygunluk taramasına yönelik bir YZ klinik araştırma eşleştirme aracının performansı değerlendirilmiş ve manuel incelemeye göre daha hızlı ve daha güvenilir bir şekilde uygun hastaları belirlediği görülmüştür. Diğer bir çalışmada (12) şizofreni hastalarının Faz II klinik çalışmalarında doz uyumluluğunu değerlendirmek için mobil cihazlarda bir YZ platformu kullanılmış, başka bir çalışmada (13) ise COVID-19'un tedavisi için potansiyel bir ilacın değerlendirilmesi sırasında YZ kullanımından yararlanılmıştır.

Regülasyon aşamasında YZ ve ML şurada ilaç inceleme sürecinde önemli bir rolü olmasa da FDA daha akıcı bir

Gelecekte, pre-klinik araştırma evrelerinde YZ teknolojileri kullanılarak klinik deneylerde kullanılan deney hayvanlarının kullanımı son bulabilir. Bunun yerine YZ destekli yapay modellerin kullanılması ve sanal ortamlarda deneylerin yapılması öngörülmektedir. Bu aşamada yapay zekânın nimetlerinden yararlanmak etik açıdan da daha doğru olacak ve yıllardır süregelen tartışmaları ortadan kaldıracaktır. Yapay zekânın klinik araştırmaların keşif ve geliştirme aşamalarındaki kullanımı gelecek için faydalı görülse de zaman ve maliyet açısından potansiyel kazanımları henüz somutlaşmamıştır.

süreç yaratabilecek öngörücü ve analitik ML girişimlerini araştırmaktadır. Ayrıca, özellikle ürün inovasyonuna yönelik yüksek oranda karşılanmamış bir ihtiyaç olduğu durumlarda, ilaç geliştirme için bir araç olarak klinik deneylerin tasarımında YZ kullanımını oluşturmak ve riskten kurtarmak için çalışmaktadır (14). Klinik araştırmalar sonrasında yer alan Faz IV'te ise gelecekte farmakovijilans çalışmalarını destekleyen, dağıtılan ilaç veya tıbbi cihazların hastalarla uyumu, bireylerin üzerinde oluşturduğu etki ve semptomları izlemeye yönelik YZ algoritmaları geliştirilebilir. Metodolojiden iyileştirilmiş sonuçlara kadar YZ klinik çalışma tasarımına dahil edilmektedir. Üç temel tasarım teması olan kohort kompozisyonu, hasta alımı ve hasta izleme; uyumluluk, uygunluk, kayıt yetkilendirme ve motivasyon ile ilgili hasta özelliklerinin yanı sıra uç nokta tespiti, uyum kontrolü ve hasta koruma dahil çalışma özelliklerine dayanır. Hedef işlevleri uygulamak için çeşitli tasarım metodolojileri kullanılır. Bu işlevler, üç ana YZ teknolojisinin bireysel kombinasyonları aracılığıyla etkinleştirilir; makine öğrenmesi / derin öğrenme, yapay mantık ve her biri belirli bir hastaya ve işleve özgü veri kaynaklarını analiz eden insan makine etkileşimi. Çalışma sonucundaki bu tür uygulamaların getirdiği göreceli gelişmelerin sonuçlarda elde edilebileceği çıktılar; optimize edilmiş kohort kompozisyonu, daha etkili planlama ve daha hızlı başlatma, başarılı sonuçlar için maksimize edilmiş şanslar, daha hızlı ve daha az maliyetli çalışmalar, araştırmadan daha düşük ayrılma oranları ve daha iyi hasta uyumluluğu şeklinde ifade edilebilir. YZ tabanlı her çalışma tasarımı uygulaması, doğrudan yararlanabileceği verilerin kalitesine ve miktarına bağlıdır. Bu nedenle aynı temel zorluklarla karşı karşıya kalır (15). Bu zorluklar hafife alınmamalı ve daha etkin, daha hızlı ve optimize edilmiş klinik araştırmalar süreci elde etmeye çalışılmalıdır.

Bir klinik araştırmanın hazırlanması ve yürütülmesi sırasında pek çok zorlukla karşılaşılabilir. Klinik çalışmaların başarısına engel çıkaran bu zorlukların üstesinden gelebilmek için YZ tekniklerinden faydalanılabilir. Örneğin araştırma tasarımının yetersiz kalması, klinik çalışmalarda karşılaşılabilen bir zorluktur. Bu durumda YZ teknolojileri sayesinde daha nitelikli literatür incelemesi yapıla-



bilir, uygun sonlanım noktaları ele alınabilir, uygun olmayan uygunluk kriterleri elenebilir, uygun olan örneklem büyüklüğü veya istatistiksel analiz yöntemi belirlenebilir, çalışma sırasında gerçekleştirilecek değişikliklerin olasılıkları azaltılabilir veya protokoldeki tutarsızlıkların önüne geçilebilir. Tüm bunları sağlayabilmek için YZ tekniklerinden doğrusal olmayan modelleme, ajan bazlı modelleme ve NLP ile literatür taramaları, bilgi temelli işleme ve NLP ile zaman, olgu ve metin doğrulamalarından faydalanılabilir. Yine doğrusal olmayan modelleme, ajan bazlı modelleme ve NLP ile literatür taramaları sayesinde, her bir site için ödünleşmelerin etkili ölçümü sağlanarak, eksiksiz ve etkili bir araştırma yapılması sağlanabilir (9).

Klinik çalışmalar sırasında zorluklarla karşılaşılan bir diğer alan gönüllülerle ilgili konulardır. Örneğin gönüllü adaylarının tespit veya ikna edilmesi sırasında yetersiz kalınabilir. Böyle bir durumda optimize edilmiş iletişim ve ilan karar destekleri, NLP ile literatür tarama, aday tespitinin veri tabanı koordinasyonu, NLP ve ML ile hasta profili geliştirme ve uyum tahminleri sayesinde fon kullanımı geliştirilebilir, uygunluk kriterleri doğru bir şekilde sağlanabilir, deneyleri tamamlama olasılığı yüksek olan uygun hastaların bulunması sağlanabilir. Öte yandan akıllı randevu sistemi ve ulaşım tarifleri ile gönüllüler için seyahat ve bekleme süreleri, sistematik değerlendirmeyle maliyet kalemlerinin tespiti sağlanarak cepten harcamalar, otomatik ilaç kontrendikasyon taramaları ile kontrendike ilaç veya prosedür olasılığı minimuma indirilebilir. Ayrıca, NLP ile duygu analizi ve kişiselleştirilmiş mesaj tasarımı sayesinde gönüllülere yardımcı olunabilir (9). Klinik araştırmalarda karşılaşılan

diğer bir zorluk çalışmanın kötü veya yetersiz bir şekilde yürütülmesi olabilir. Bu durumda otomatik yönlendirme ve hatırlatma sistemleri sayesinde olayların raporlanması otomatikleştirilebilir veya araştırmacılar için gelişmeler izlenerek, gerekirse müdahaleleri gösteren durum farkındalığı sağlanabilir. Öte yandan rapor şablonları ve öngören yazma sistemleriyle veri hazırlama ve raporlama daha kolay hale getirilerek çalışma hızla yazıya dökülebilir. Son olarak çoklu kriter karar destek sistemleri sayesinde faktör analizi ile bütçe ve diğer kısıtları daha iyi yönetilebilir (9).

YZ Sistemlerinin Klinik Araştırmaları

YZ ve ML teknolojileri, sağlık hizmeti sunumu sırasında üretilen verilerden yeni ve önemli içgörüler elde ederek, sağlık hizmetlerini dönüştürme potansiyeline sahiptir. Tıbbi cihaz üreticileri de sağlık hizmeti sunucularına daha çok yardımcı olmak ve hasta bakımını iyileştirmek amacıyla ürünlerini yenilemek için bu teknolojileri kullanmaktadır (16). "Tıbbi Cihaz Olarak Yazılım" (SaMD) terimi, bir tıbbi cihaz donanımının parçası olmadan bu amaçları gerçekleştiren bir veya daha fazla tıbbi amaç için kullanılması amaçlanan yazılım olarak tanımlanır. Bu yazılım bir hastalığın hafifletilmesi için araçlar ve öneriler sağlamak, sağlık durumlarının, hastalıkların veya doğuştan deformelerin tedavisi için bilgi sağlamak, teşhise, taramaya, izlemeye ve yatkınlığın belirlenmesine yardımcı olmak gibi amaçlar için kullanılmaktadır (17). FDA'nın Cihazlar ve Radyolojik Sağlık Merkezi (CDRH), yazılımın tıbbi bir cihaz olarak güvenilirliğinin ve etkinliğinin korunmasını sağlarken, gerçek dünyadaki öğrenme ve uyarılmadan değişikliklerin yapılmasına izin

verecek toplam ürün yaşam döngüsü temelli bir düzenleyici çerçeve oluşturmak açısından “Yapay Zekâ / Makine Öğrenimi (YZ / ML) Tabanlı Tıbbi Cihaz Olarak Yazılım (SaMD) Eylem Planı” yayınlamıştır. Bu eylem planında amaçlanan eylem ve hedefler arasında YZ / ML tabanlı SaMD için düzenleyici çerçevede bir güncelleme geliştirmek, İyi Makine Öğrenimi Uygulamasının (GMLP) uyumlu bir şekilde geliştirilmesine yönelik teşviki güçlendirmek, YZ / ML tabanlı cihazların kullanıcılarına şeffaflığın rolü üzerine tartışmalara ev sahipliği yapmaya devam ederek hasta merkezli bir yaklaşımı desteklemek, ML algoritmalarının değerlendirilmesi ve iyileştirilmesi için metodoloji geliştirmek, YZ / ML tabanlı SaMD için gerçek dünya kanıt oluşturma programının nasıl görülebileceğine dYZr ek netlik sağlamak için gerçek dünya performans pilotlarını ilerletmekten bahsedilmiştir (16). Dolayısıyla burada bize tıbbi cihaz olarak yazılımların gelişeceğinin ve ayrıca bu yazılımlar üzerinde YZ ve ML etkilerinin günden güne artacağına sinyalleri verilmektedir. Tüm bu gelişmeler olurken kontrolsüzlüğün ve oluşabilecek sorunların önüne geçmek için gerekli düzenlemeler de aynı hızla yapılmaya devam edilmelidir.

YZ sistemlerinin klinik denemeleri için bazı rehberler geliştirilmiştir. Bu alanda ilk uluslararası standartları sağlayan rehberler SPIRIT-YZ ve CONSORT-YZ kılavuzlarıdır (18). Bunlar, klinik araştırma protokolleri ve tamamlanmış çalışmalar için minimum raporlama kılavuzlarıdır. Amaçları, güvenli ve etkili YZ müdahalelerini verimli bir şekilde belirleme ve bunları toplumun yararına sunmaktır. Söz konusu kılavuzlar tasarım ve sunumdaki iyileştirmeler ve raporlamalarının eksiksizliği ve şeffaflığı yoluyla sağlıkta YZ sistemlerinin klinik denemelerinin kalitesini iyileştirme potansiyeline sahiptir. Ancak bu kılavuzlar klinik araştırmalara özgüdür, oysa YZ sistemlerinin güncel değerlendirmelerinin çoğunun tanınan doğruluk veya prognostik model çalışması olduğu kabul edilmelidir. Bu tür çalışmaları ele alacak yapay zekâya özgü kılavuzlar, STARD-YZ (18, kaynak:19) ve TRIPOD-YZ (18, kaynak:20) şu anda geliştirme aşamasındadır. Bu kılavuzlar arasında ortak unsurlar olsa bile, yararlanım sırasında, hem çalışma tasarımını hem de müdahale türünü dikkate alan mevcut en uygun kılavuz kullanılmalıdır.

Sonuç

Günümüzde yapay zekânın pek çok alanda kullanılabilirliğine şahit olmaktadır ve zaman içerisinde çok daha fazlasını göreceğiz. Hem kullanılan alanların çeşitliliği hem de yapay zekânın kullanım oranları gelecekte artacaktır. Bu durumun doğal bir sonucu olarak hem Türkiye hem de dünya çapında yapay zekânın sağlık sektöründeki kullanımı şimdilik çok geniş olmasa bile giderek genişlemesinin kaçınılmaz olduğu gerçeği ortaya çıkmaktadır. Bu durum bize sağlık hizmetleri süreci ve sonuçlarıyla ilgili ciddi gelişmeler ve iyileşmeler olacağına dYZr fikirler vermektedir. Böylelikle YZ tekniklerinin her geçen gün daha fazla ilerleyeceği ve sağlık sektörünün bir parçası haline geleceği ihtimali de artmaktadır. YZ ile ilgili oluşabilecek problemler için bir kontrol mekanizmasına ihtiyaç vardır. Dünyada buna yönelik gelişmeler olduğu dikkat çekmekle birlikte henüz yetersiz bir aşamadır. Yapay zekânın da erken evrelerinde olduğunu düşündüğümüzde bu durum şu an için çok büyük bir problem olarak gözükmemekte ancak ilerleyen dönemlerde yaygınlaşacak olan farklı YZ sistemleri için gerekli düzenlemelerin de aynı hızla geliştirilmesi önem arz edecektir.

Teşekkür: Bu yazıya değerli katkılarından dolayı Büşra Kılıç Güngör'e teşekkür ederim.

Kaynaklar

- 1) Moore, T. J., Zhang, H., Anderson, G., & Alexander, G. C. (2018). Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US Food and Drug Administration, 2015-2016. *JAMA Internal Medicine*, 178 (11), 1451-1457.
- 2) U.S. Food & Drug Administration (2018, Nisan). *Software as a Medical Device (SaMD)*. <https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/software-medical-device-samd> (Erişim Tarihi: 21.01.2021).
- 3) <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/llac/klinik-arastirmalar> (Erişim Tarihi: 21.01.2021).
- 4) <https://kap.titck.gov.tr/Home/Arastirmalar?aramatext=&rbgrup=0> (Erişim Tarihi: 21.01.2021).
- 5) <https://www.clinicaltrials.gov/> (Erişim Tarihi: 21.01.2021).
- 6) *Mobi Health News* (2020, Eylül). *XtalPi Raises \$319M for Its AI Drug Research and Development Platform*. <https://www.mobihealthnews.com/news/xtalpi-raises-319m-its-ai-drug-research-and-development-platform> (Erişim Tarihi: 22.01.2021).
- 7) *MIT News* (2018, Temmuz). *Automating Mo-*

lecular Design to Speed Up Drug Development. <https://news.mit.edu/2018/automating-molecular-design-speed-drug-development-0706> (Erişim Tarihi: 22.01.2021).

8) *The Wall Street Journal* (2020, Nisan). *Supercomputers Help Researchers Speed Drug Discovery for Covid-19*. <https://www.wsj.com/articles/supercomputers-help-researchers-speed-drug-discovery-for-covid-19-11586888735> (Erişim Tarihi: 22.01.2021).

9) Fogel, D. B. (2018). *Factors Associated With Clinical Trials That Fail and Opportunities for Improving the Likelihood of Success: A Review*. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 11, 156-164.

10) <https://www.winally.com/2020/03/llac-gelistirme-ve-klinik-arastirma-dizayninda-yapay-zeka-5-yillik-sureyi-12-aya-indirebilir/> (Erişim Tarihi: 22.01.2021).

11) Beck, J. T., Rammage, M., Jackson, G. P., Preininger, A. M., Dankwa-Mullan, I., Roebuck, M. C., Torres, A., Holtzen, H., Coverdill, S. E., Williamson, M. P., Chau, Q., Rhee, K. & Vinegra, M. (2020). *Artificial Intelligence Tool for Optimizing Eligibility Screening for Clinical Trials in a Large Community Cancer Center*. *JCO Clinical Cancer Informatics*, 4, 50-59.

12) Bain, E. E., Shafner, L., Walling, D. P., Othman, A. A., Chuang-Stein, C., Hinkle, J. & Hanina, A. (2017). *Use of a Novel Artificial Intelligence Platform on Mobile Devices to Assess Dosing Compliance in a Phase 2 Clinical Trial in Subjects with Schizophrenia*. *JMIR mHealth and uHealth*, 5(2), e18.

13) Kaur, H., Shekhar, N., Sharma, S., Sarma, P., Prakash, A. & Medhi, B. (2021). *Ivermectin as a Potential Drug for Treatment of COVID-19: An in-Sync Review with Clinical and Computational Attributes*. *Pharmacological Reports: PR*, 1-14. *Advance Online Publication*.

14) *The Pharma Letter* (2020, Nisan). *The FDA Turns to AI to Accelerate Drug Development and Approval*. <https://www.thepharmalatter.com/article/the-fda-turns-to-ai-to-accelerate-drug-development-and-approval> (Erişim Tarihi: 23.01.2021).

15) Harrer, S., Shah, P., Antony, B. & Hu, J. (2019). *Artificial Intelligence for Clinical Trial Design*. *Trends in Pharmacological Sciences*, 40(8), 577-591.

16) U.S. Food & Drug Administration (2021, Ocak). *Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD) Action Plan*. <https://www.fda.gov/media/145022/download> (Erişim Tarihi: 23.01.2021).

17) *International Medical Device Regulators Forum SaMD Working Group* (2013, Aralık). *Software as a Medical Device (SaMD): Key Definitions*. <http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-131209-samd-key-definitions-140901.pdf> (Erişim Tarihi: 23.01.2021).

18) Ibrahim, H., Liu, X., Rivera, S. C., Moher, D., Chan, A. W., Sydes, M. R. & Denniston, A. K. (2021). *Reporting Guidelines for Clinical Trials of Artificial Intelligence Interventions: the SPIRIT-AI and CONSORT-AI Guidelines*. *Trials*, 22(1), 1-5.

19) Sounderajah, V., Ashrafian, H., Aggarwal, R., De Fauw, J., Denniston, A. K., Greaves, F. & Darzi, A. (2020). *Developing Specific Reporting Guidelines for Diagnostic Accuracy Studies Assessing AI Interventions: The STARD-AI Steering Group*. *Nature Medicine*, 26(6), 807-808.

20) Collins, G. S. & Moons, K. G. (2019). *Reporting of Artificial Intelligence Prediction Models*. *The Lancet*, 393(10181), 1577-1579.