

REGTECH SERİSİ

Tıbbi Cihazlarda Regülasyon Teknolojisi

ISO 13485 | MDR | IEC 62304

BARIŞ ÇORUH
Biyomedikal Y. Mühendisi



ISO 14155: KLİNİK ARAŞTIRMALAR ARTIK BİR SİSTEM PROBLEMİDİR

Barış ÇORUH – Biyomedikal Y. Mühendisi

www.coruhty.com info@coruhty.com

Klinik araştırmayı yalnızca etik onay ve saha yürütümü olarak görmek artık yeterli değildir. Asıl değer, klinik verinin gereklilikler, risk yönetimi, doğrulama kanıtları ve piyasa sonrası klinik öğrenme ile tek bir izlenebilir yapı içinde yönetilmesinden doğar.

Yönetici Özeti

ISO 14155, tıbbi cihazlar için klinik araştırmaların nasıl planlanacağını ve yürütüleceğini tanımlar. Ancak bugün karşılaşılan temel sorun, standardın kendisi değil — kurumsal sistem eksikliğidir. Birçok organizasyonda klinik çalışmalar yürütülür, veriler toplanır ve raporlar hazırlanır. Fakat bu veriler:

- Ürün gereklilikleri ile sistematik olarak ilişkilendirilmez
- Risk yönetimi ile dinamik olarak bağlanmaz
- Piyasa sonrası öğrenme ile sürekli beslenmez

Sonuç olarak klinik çalışma yapılır; ancak ortaya çıkan veri kurumsal kanıta dönüşmez. Bu makale, ISO 14155'i tekil bir belge yaklaşımı olarak değil; gereklilikler, risk yönetimi, klinik araştırma planı, doğrulama kanıtları ve piyasa sonrası klinik izlem arasında kapalı döngü kuran bir kanıt mimarisi olarak ele alır. Bu yaklaşım, klinik araştırmayı bir maliyet merkezi olmaktan çıkarır ve organizasyon için stratejik bir düzenleyici varlığa dönüştürür.

1. Neden Şimdi ISO 14155 Üzerine Konuşmalıyız?

Tıbbi cihaz sektöründe klinik araştırmalar uzun süre boyunca ürün geliştirme sürecinin son aşamasında devreye giren, ayrı bir ekip tarafından yürütülen ve teknik dosyaya sonradan eklenen bir faaliyet olarak ele alındı. Ancak günümüz düzenleyici ortamında bu yaklaşım artık sürdürülebilir değildir.

Klinik veri, yalnızca bir doğrulama çıktısı değil; ürün güvenliği, performansı ve düzenleyici kabulün merkezinde yer alan temel unsurdur. Klinik kanıtın zayıf olduğu bir yapıda:

- Risk yönetimi dosyası zayıflar
- Klinik değerlendirme raporu ikna gücünü kaybeder
- Piyasa sonrası klinik izlem parçalı bir raporlama faaliyetine dönüşür

Bu durum yalnızca düzenleyici gecikmelere yol açmaz. Aynı zamanda organizasyon içinde tekrar eden çalışmalar, artan maliyet ve kaybolan kurumsal öğrenme anlamına gelir. Dolayısıyla ISO 14155'i yalnızca bir klinik araştırma standardı olarak ele almak artık yeterli değildir. Bugün ihtiyaç duyulan yaklaşım şudur:

- *Klinik araştırmayı, ürün yaşam döngüsünü besleyen sürekli ve izlenebilir bir kanıt üretim sistemi olarak konumlandırmak.*

Bu perspektif değişimi, ISO 14155'in teknik bir gereklilikten çıkarak stratejik bir sistem bileşeni haline gelmesini sağlar.

2. ISO 14155 Aslında Neyi Güvence Altına Alır?

ISO 14155 genellikle klinik araştırma süreçlerini tanımlayan bir uygulama standardı olarak ele alınır. Bu yaklaşım teknik olarak doğrudur, ancak eksiktir. Standart yüzeyde üç temel alanı güvence altına alır:

- Araştırmaya katılan kişilerin hakları, güvenliği ve esenliği
- Klinik araştırmanın bilimsel olarak sağlam yürütülmesi
- Elde edilen verilerin güvenilirliği ve bütünlüğü

Bu çerçevede standart; araştırmayı destekleyen kuruluşun ve sorumlu araştırmacının görevlerini netleştirir, klinik araştırma planının nasıl kurulacağını tanımlar, kayıt ve raporlama disiplinini güçlendirir ve etik süreçler için ortak bir uygulama zemini oluşturur. Ancak ISO 14155'in asıl değeri, bu gerekliliklerin toplamından doğar. Standart, dolaylı olarak üç kritik şeyi zorunlu kılar:

- İzlenebilirlik
- Bağlantı
- Doğrulanabilirlik

Klinik verinin hangi gerekliliği doğruladığı, hangi risk ile ilişkili olduğu ve hangi koşullar altında üretildiği açık değilse; veri teknik olarak mevcut olsa bile düzenleyici anlamda kanıt niteliği taşımaz. Bu nedenle ISO 14155'i yalnızca bir süreç standardı olarak değil, kanıtın nasıl üretileceğini ve savunulacağını tanımlayan bir sistem kurgusu olarak okumak gerekir.

Başka bir ifadeyle:

- *ISO 14155, klinik araştırmanın yapılmasını değil;*
- *Klinik araştırmanın izlenebilir, ilişkilendirilebilir ve savunulabilir bir kanıt haline gelmesini ister.*

Bu bakış açısı, standardı statik bir gereklilikten çıkarır ve organizasyon içinde çalışan dinamik bir kanıt üretim mekanizmasına dönüştürür.

3. Asıl Sorun: Çalışma Var, Sistem Yok

Bugün birçok organizasyonda klinik araştırmalar yürütülür, veriler toplanır ve raporlar hazırlanır. Yüzeyle bakıldığında süreç çalışıyor gibi görünür. Ancak detayına inildiğinde farklı bir tablo ortaya çıkar:

- Klinik veriler ayrı sistemlerde tutulur.
- Risk yönetimi farklı bir yapıda yürütülür.
- Ürün gereklilikleri başka bir ortamda tanımlanır.
- Piyasa sonrası klinik izlem ise çoğu zaman bu yapıdan tamamen kopuktur.

Bu parçalı yapı, ilk bakışta yönetilebilir görünse de aslında kritik bir eksiklik barındırır: Bu yapı bir süreçler bütünü oluşturur, ancak bir sistem oluşturmaz. Sonuç olarak:

- Klinik araştırma planı hazırlanır; ancak elde edilen sonuçların hangi gerekliliği doğruladığı net değildir
- Olumsuz olaylar kaydedilir; ancak bunların risk yönetimi dosyasındaki karşılığı görünmez
- Klinik veriler raporlanır; ancak bu verilerin doğrulama kanıtı olarak nasıl kullanılacağı sistematik değildir

Veri vardır. Ancak veri, kanıt dönüşmez.

Klinik araştırma neden tekrar eder?

- Çünkü sistem yoktur.
- Aynı gereklilik farklı çalışmalar içinde yeniden doğrulanır.
- Aynı risk, farklı veri kümelerinde tekrar analiz edilir.
- Aynı klinik sorular, farklı zamanlarda yeniden sorulur.

Bu durum teknik bir eksiklikten çok yapısal bir sorundur. Klinik araştırma ilerlemez — döngüye girer ve bu döngü:

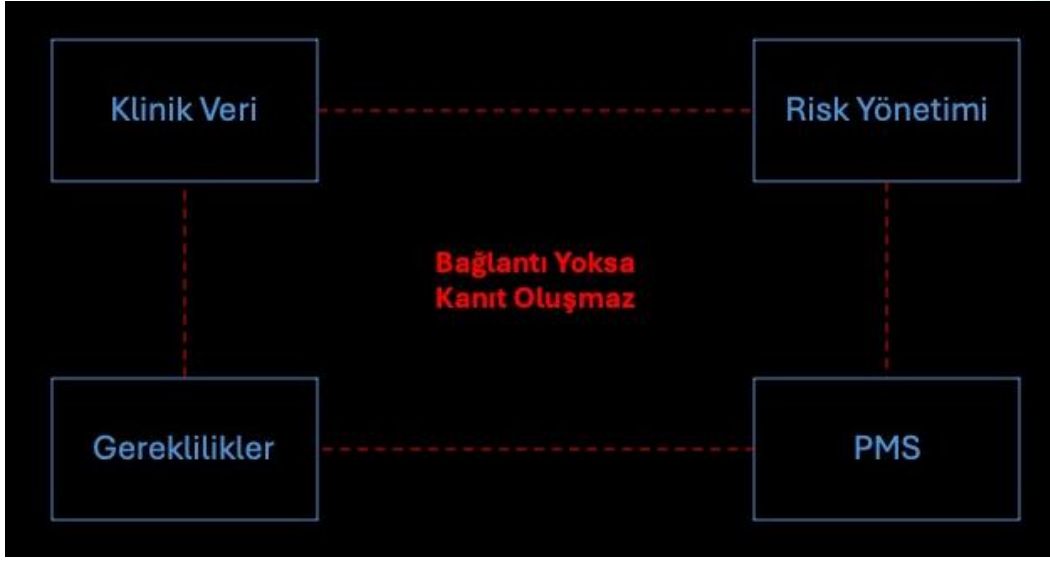
- Zaman kaybına,
- Artan maliyete.
- Zayıflayan düzenleyici savunulabilirliğe,

neden olur.

Gerçek çözüm daha fazla klinik çalışma yapmak değildir. Gerçek çözüm, yapılan klinik çalışmalarını birbirine bağlamaktır. Bu noktada ortaya çıkan tablo şudur: ISO 14155 uygulanıyor olabilir. Ancak:

- İzlenebilirlik eksiktir
- Bağlantı kurulmamıştır
- Kanıt üretim mantığı oluşmamıştır

Bu nedenle organizasyon teknik olarak uyumludur, ancak stratejik olarak verimsizdir.



Şekil 1 – Bağlantısız Klinik Yapı → Kanıt Üretilemez

Klinik veri, risk yönetimi, gereklilikler ve piyasa sonrası süreçler ayrı yapılar içinde tutulduğunda, veri üretimi gerçekleşir ancak kurumsal kanıt oluşmaz.

4. Klinik Araştırmalar Neden Değer Üretmiyor?

Klinik araştırmaların değer üretmemesi, tek bir hatadan kaynaklanmaz. Bu durum, birbirini besleyen üç yapısal problemin sonucudur.

1. Dağınık Veri Yapısı: Klinik araştırma sürecinde üretilen veriler; saha kayıtları, güvenlik bildirimleri, risk değerlendirmeleri ve doğrulama çıktıları gibi farklı kaynaklara dağılmış durumdadır. Bu yapı içerisinde:

- Tek bir hakikat kaynağı oluşmaz
- Veriler arasında anlamlı ilişki kurulamaz
- İzlenebilirlik parçalı kalır

Sonuç olarak veri vardır, ancak bu veri bütünsel bir kanıt yapısı oluşturmaz.

2. Kopuk Süreç Yönetimi: Klinik araştırmalar çoğu organizasyonda farklı ekipler tarafından yürütülür:

- Klinik ekip
- Kalite yönetimi
- Düzenleyici işler
- Ürün geliştirme

Bu ekipler kendi sorumluluk alanlarında doğru çıktılar üretir. Ancak bu çıktılar ortak bir sistem içinde birleşmediğinde, süreçler paralel ilerler ancak birbirini beslemez.

Bu durum, özellikle şu soruda görünür hale gelir:

- **Aynı veri, farklı ekipler tarafından farklı amaçlarla tekrar tekrar üretiliyor mu?**

Cevap çoğu zaman evettir.

3. Geciken Düzenleyici Çıktı: Klinik araştırma tamamlanır, daha sonra veriler toplanır ve son olarak rapor hazırlanır. Ancak bu çıktıların:

- Teknik dosyaya entegrasyonu,
- Klinik değerlendirme ile ilişkisi,
- Piyasa sonrası klinik izlem ile bağlantısı,

gecikir veya zayıf kalır. **Bu nedenle klinik çalışma, tamamlanmış bir faaliyet olmasına rağmen düzenleyici anlamda güçlü bir kanıt üretmez.**

Peki bu üç problem birlikte ne yaratır? Bu üç yapısal sorun birleştiğinde ortaya çıkan tablo nettir:

- Klinik araştırma yapılır
- Veri üretilir
- Ancak organizasyon bu veriyi stratejik bir varlığa dönüştüremez

Başka bir ifadeyle: **Klinik çalışma tamamlanır, ancak kurumsal öğrenme oluşmaz.**

Buradaki en önemli fark şudur:

- Sorun klinik araştırmanın yapılmaması değildir.
- Sorun, klinik araştırmanın sistematik bir kanıt üretim düzenine bağlanmamasıdır.

Bu nedenle çözüm:

- Daha fazla veri üretmek,
- Daha fazla çalışma yapmak veya
- Daha fazla rapor hazırlamak

değildir.

Çözüm, mevcut yapıyı yeniden kurgulamaktır.

5. ISO 14155 için Yeni Okuma: Kapalı Döngü Klinik Sistem

Bu noktada kritik bir ayırım yapmak gerekir: **Klinik araştırmayı daha iyi yönetmek ile klinik araştırmayı bir sistem haline getirmek aynı şey değildir.**

ISO 14155 çoğu organizasyonda bir süreç standardı olarak uygulanır. Ancak bu yaklaşım, standardın sunduğu gerçek potansiyelin yalnızca bir kısmını kullanır. Bugün ihtiyaç duyulan yaklaşım, klinik araştırmayı bağımsız bir faaliyet olarak değil, ürün yaşam döngüsünü besleyen sürekli bir kanıt akışı olarak ele almaktır.

Kapalı Döngü Yaklaşımı

Bu yaklaşımın temelinde basit ama güçlü bir yapı yer alır:

Gereklilikler → Risk → Klinik → Piyasa Sonrası Klinik İzlem (PMS) → Geri besleme

Bu yapı, doğrusal bir süreç değil; sürekli çalışan bir sistemdir.

Bu Sistem Nasıl Çalışır?

Bu modelde her unsur bir diğerine bağlıdır:

- Ürün gereklilikleri, klinik araştırmada ölçülen sonlanım ölçütlerine doğrudan bağlanır,
- Risk yönetimi, klinik araştırma sırasında elde edilen güvenlik verileri ile sürekli güncellenir,
- Klinik araştırma çıktıları, yalnızca rapor olarak kalmaz; doğrulama kanıtı olarak kullanılır,
- Piyasa sonrası klinik izlem (PMS), araştırmanın devamı niteliğinde çalışır ve yeni veriler üretir.

Bu yapı içerisinde her klinik veri noktası:

- Bir gereklilik ile ilişkilidir,
- Bir risk ile bağlantılıdır,
- Bir doğrulama kanıtı olarak kullanılabilir ve
- Gelecekteki kararları besler.

Ne Değişir?

Bu yaklaşım benimsendiğinde klinik araştırmanın rolü tamamen değişir. Klinik çalışma artık:

- Proje sonu doğrulama faaliyeti değildir
- Teknik dosyaya eklenen bir çıktı değildir

Klinik çalışma; organizasyon içinde çalışan bir kanıt üretim mekanizmasına dönüşür.

ISO 14155 Bu Yapının Neresinde?

ISO 14155 bu sistemin merkezinde yer alır. Ancak tek başına yeterli değildir. Standart;

- klinik araştırmanın nasıl yürütüleceğini tanımlar ve
- veri üretim disiplini sağlar.

Ancak bu verinin:

- Nasıl bağlanacağı,
- Nasıl izleneceği,
- Nasıl kurumsal kanıta dönüşeceği

organizasyonun sistem tasarımına bağlıdır.

Kritik Fark

Bu noktada iki farklı yaklaşım ortaya çıkar:

- **Yaklaşım 1:** Klinik araştırma yapılır → veri üretilir → raporlanır
- **Yaklaşım 2:** Klinik araştırma yapılır → veri bağlanır → kanıt üretilir → sistem beslenir

Aradaki fark yalnızca metodoloji değil, organizasyonel olgunluk farkıdır.

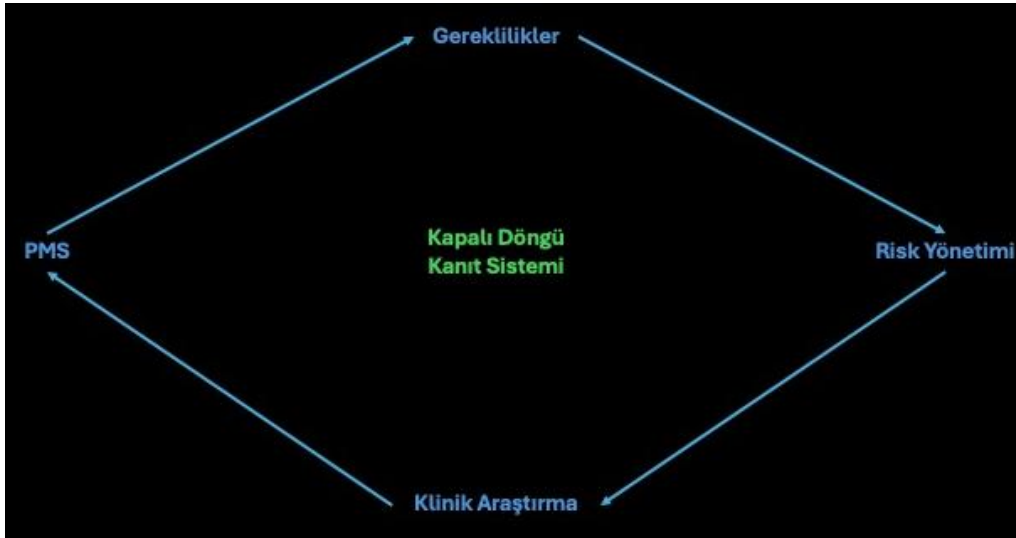
Sonuç: Standarttan Sisteme

ISO 14155'i doğru uygulamak sizi uyumlu hale getirir. Ancak ISO 14155'i bu yapı içinde uygulamak:

- Daha hızlı karar almayı,
- Daha güçlü düzenleyici savunmayı,
- Daha düşük tekrar maliyeti

sağlar.

Bu nedenle ISO 14155 artık yalnızca bir klinik araştırma standardı değildir. **ISO 14155, doğru kurgulandığında bir kurumsal kanıt sisteminin temel bileşenidir.**



Şekil 2 – Kapalı Döngü Klinik Sistem → Sürekli Kanıt Üretimi

Gereklilikler, risk yönetimi, klinik araştırma ve piyasa sonrası süreçler (PMS) birbirine bağlı bir sistem olarak çalıştığında, klinik veri sürekli güncellenen ve doğrulanan bir kanıt yapısına dönüşür.

6. Yönetim Kurulu ve Genel Müdür Perspektifi

Üst yönetim açısından ISO 14155 konusu, çoğu zaman klinik ekiplerin yürüttüğü teknik bir faaliyet olarak değerlendirilir. Oysa bu bakış açısı eksiktir. Klinik araştırmaların nasıl kurgulandığı ve nasıl yönetildiği;

- pazara çıkış süresini,
- düzenleyici risk profilini,
- yeniden çalışma ihtiyacını ve
- toplam geliştirme maliyetini

doğrudan etkileyen stratejik bir konudur.

Bu nedenle üst yönetim için doğru soru şudur: **Klinik araştırma çıktılarımız gerçekten teknik dosyayı, klinik değerlendirmeyi ve piyasa sonrası klinik izlem düzenini besliyor mu?**

Yoksa: **Klinik çalışmalar tamamlanmış projeler olarak mı saklanıyor?**

Bu iki yaklaşım arasındaki fark, yalnızca süreç kalitesi değil; organizasyonun öğrenme kapasitesidir. Eğer klinik veriler;

- gerekliliklere bağlanmıyor,
- risk yönetimini beslemiyor ve
- piyasa sonrası öğrenmeye dönüşmüyorsa

organizasyon klinik çalışma yürütüyor olabilir, ancak kurumsal kanıt üretmiyor demektir.

7. Sonuç

ISO 14155'e uygun çalışmak sizi uyumlu hale getirir. Ancak ISO 14155'i izlenebilir, bağlantılı ve kapalı döngü çalışan bir yapı içinde uygulamak sizi aynı zamanda daha hızlı, daha güçlü ve daha rekabetçi hale getirir. Önümüzdeki dönemde fark yaratan organizasyonlar;

- daha fazla klinik çalışma yapanlar değil
- klinik çalışmaları kanıt mimarisi içinde yönetenler olacaktır

Bu nedenle mesele yalnızca klinik araştırmayı yürütmek değildir. Mesele, klinik araştırmayı kurumsal bir kanıt üretim sistemine dönüştürmektir.

Kaynakça

- Uluslararası Standardizasyon Kuruluşu. ISO 14155:2020 — İnsan deneklerde tıbbi cihaz klinik araştırmaları için iyi klinik uygulama.
- Avrupa Birliği Tıbbi Cihaz Tüzüğü 2017/745. Klinik değerlendirme, piyasa sonrası klinik izlem ve klinik araştırma hükümleri.
- Avrupa Komisyonu rehber metinleri. Klinik araştırma raporunun asgari içeriği ve teknik dosya ile ilişkisi üzerine açıklamalar.