

# ALERJEN ÜRÜNLERİN RUHSATLANDIRILMASINA İLİŞKİN KILAVUZ

## BİRİNCİ BÖLÜM

### Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

#### Amaç

**MADDE 1-** (1) Bu kılavuzun amacı, endüstriyel olarak üretilen teşhis ve tedavi amacıyla kullanılan alerjen ürünlerin basitleştirilmiş ruhsatlandırılma koşullarına ilişkin usul ve esasları belirlemektir.

#### Kapsam

**MADDE 2-** (1) Bu kılavuz; endüstriyel olarak üretilen teşhis ve tedavi amacıyla kullanılan alerjen ürünlere ilişkin ruhsat başvurularını ve bu başvuruların değerlendirilmesine yönelik iş ve işlemleri kapsar.

(2) Bu kılavuz;

- a) Biyoteknolojik alerjenleri,
- b) Genetiği değiştirilmiş organizmalar içeren alerjen ürünleri,
- c) Uygulama öncesi karıştırılarak hazırlanan alerjen ürünleri, kapsamaz.

#### Dayanak

**MADDE 3-** (1) Bu kılavuz; 11/12/2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğe dayanarak hazırlanmıştır.

#### Tanımlar

**MADDE 4-** (1) Bu Kılavuzda geçen;

- a) Alerjen: İmmün yanıt oluşumuna sebep olarak alerjik reaksiyonları tetikleyen antijenleri,
- b) Alerjen Ekstraktı: Doğal biyolojik kaynak materyallerden elde edilen, alerjen ve alerjen olmayan maddeleri içeren karışımı,
- c) Alerjen Spesifik İmmunoterapi (ASİ): Duyarlı olunan alerjene karşı immün tolerans geliştirmek amacıyla kullanılan alerjen ürünler ile yapılan tedaviyi,
- ç) Alerjen Ürün: Bir veya birden fazla alerjen içeren, alerjen bir ajana karşı kazanılan spesifik immünolojik cevabı tanımlamak veya değiştirmek amacı ile in vivo teşhis veya ASİ’de kullanılan beşeri tıbbi ürünleri,
- d) Alerjik hastalık: Alerjen olarak tanımlanan dış kökenli (eksojen) maddelere karşı, immün sistemin inflamatuvar süreçleri tetiklediği tipik belirtilerle ortaya çıkarak aşırı reaksiyonla tepki vermesini,
- e) Epikütanöz test veya yama testi: Taşıyıcı bir materyal ile birlikte cilde uygulanan ve temas duyarlılaştırma ile gecikmiş tip alerjik reaksiyonu (tip IV alerji, hücre aracılı) tanımlamaya yönelik testi,
- f) Homolog Gruplar: Kaynak materyalin kompozisyonuna, fizikokimyasal ve biyolojik özelliklerine, alerjenlerin çapraz reaktivitesi/yapısal homolojisine, nihai ürünün formülasyonuna ve alerjen ekstraktının ve nihai ürünün üretim sürecine dayalı olarak sınıflandırılan grupları,
- g) İlişkili Alerjen Ürün: Birbirine yakın yapısal ilişki içindeki alerjen grubundan alerjen ekstraktları aynı üretim yerinde üretilen, bitmiş ürün üretim yeri ile ekstraksiyon ve üretim süreçleri birebir aynı olan ürünler arasından temsili seçilen referans alerjen ürüne atıfta bulunan ürünü,

- ğ) Prick testi veya intrakütanöz test: Alerjik IgE aracılı erken gelişen reaksiyonların (tip I alerjilerin) tanısı için cilde uygulanarak kullanılan prosedürleri,
- h) Provokasyon testi: Erken gelişen, IgE aracılı, tip I alerjilerin tanısında hedef dokularda uygulanan testi,
- i) Referans Alerjen Ürün: Birbirine yakın yapısal ilişki içindeki alerjen grubundan alerjen ekstraktları aynı üretim yerinde üretilen, bitmiş ürün üretim yeri ile ekstraksiyon ve üretim süreçleri birebir aynı olan ürünler arasından temsili seçilen ve yayımlanmış literatürle ruhsatlandırılan beşeri tıbbi ürünü veya referans tıbbi ürünü,
- ı) Seçicilik, duyarlılık: Teşhis yönteminin sahte-pozitif veya sahte-negatif sonuçlar verme kapasitesini değerlendirmek üzere kullanılan parametreleri,
- j) Yönetmelik: Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğini ifade eder.

## İKİNCİ BÖLÜM

### Alerjen, Alerjik Hastalık, Alerjen Ürün ve Alerjen Ürün Tipleri

#### Alerjen

**MADDE 5-** (1) Alerjenlerin yapısı genellikle Tip I alerjik reaksiyonlarda proteinlerden, Tip IV alerjik reaksiyonlarda ise düşük molekül ağırlıklı kimyasal sentetik maddelerden oluşmaktadır. Örneğin, huş poleni yüzeyinde farklı proteinler bulunmaktadır. Söz konusu proteinlerin bir bölümü alerjen özellikte olup, insan vücuduyla temas halinde bu proteinler dendritik hücreler tarafından bulunarak MHC II yüzey reseptörleri aracılığıyla naif CD4+ T-hücrelerine ve naif B hücrelerine antikor üretmek üzere sunulur; oluşan antikorların IgE tipi olmaları durumunda alerjik reaksiyonlara ve hastalıklara yol açabilir.

(2) Kimyasal olarak modifiye olan doğal alerjenler (örn. formaldehit veya glutaraldehit ile polimerizasyon aracılığıyla) allergoid olarak tanımlanmaktadır.

(3) Alerjenlerin diğer moleküllere kovalent olarak bağlanması sonucu oluşan konjüгатlar farklı immünolojik özellikler sergileyebilir.

(4) Bir alerjen ekstraktı farklı tipte alerjenler içerebilmektedir. Örneğin, bir aköz huş poleni ekstraktı içeriğinde huş ağacı alerjenlerinden oluşan bir karışım söz konusudur. Buna benzer şekilde, bir aköz fındık poleni ekstraktı fındık ağacı alerjenlerinden oluşan bir karışımdır. Bu iki ekstraktı karıştırma işlemi, alerjen ekstraktları karışımı olarak tanımlanmaktadır.

(5) Taksonomik açıdan değerlendirildiğinde, alerjenler çok sayıda farklı türe ayrılmış olduğundan alerjenlerin moleküler düzeyde yapısal olarak birbiri ile ilişkilendirilebilmesi sınırlı olarak yapılır.

#### Alerjik hastalık

**MADDE 6-** (1) Alerjik hastalık olgularında bağışıklık sistemi, alerjen olarak tanımlanan dış kökenli maddelere karşı inflamatuvar süreçlerin tetiklendiği ve tipik belirtiler ile kendisini gösteren aşırı reaksiyon şeklinde tepki verir.

(2) Erken tip alerjiler (tip I alerjiler) IgE üretimi ve IgE aracılı mediyatör salımıyla ilişkilidir (histamin ve sitokinler dahil). Semptomlar genellikle otuz dakika içerisinde ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak aşağıdaki belirtiler görülebilir:

- Saman nezlesi (rinit),
- Konjunktivit,
- Kurdeşen (ürtiker),
- Gastrointestinal belirtiler (gastroenterit),

- d) Alerjik astım,
- e) Larinjeal ödem,
- f) Anjiyonötrotik ödem (Quincke ödemi),
- g) Anafilaksi, anafilaktik şok (en tehlikeli, akut düzeyde hayatı tehdit eden form).

Birkaç istisna dışında, tip I reaksiyonları tetikleyen alerjenler doğal ortamdan kaynaklanan protein yapıda maddelerdir (örneğin rüzgârla taşınan polenler, akarlar, hayvan kılları, küfler, besinler ve böcek zehirleri).

(3) Gecikmiş tip alerjilerde (tip IV alerjilerde), bağışıklık sistemi lenfositler aracılığıyla duyarlı hale gelerek antikor üretimi (IgE üretimi) olmasa dahi bir alerjenle temas durumunda inflamatuvar reaksiyonları tetikleyebilir. İlk belirtiler genellikle alerjenle temastan sonraki 2-3 gün içerisinde ortaya çıkmaktadır. Tip IV alerjinin en yaygın belirtisi alerjik kontakt dermatit olup ilaç kaynaklı döküntüler de görülebilmektedir.

Birkaç istisna dışında, tip IV reaksiyonlarını tetikleyen alerjenler inorganik veya organik, düşük moleküler ağırlıklı maddeler ve metallerdir.

### **Alerjen ürün**

**MADDE 7-** (1) Alerjen ürünler, değiştirilmemiş veya modifiye edilmiş alerjenler içeren ve in vivo teşhis (alerji tanısı ürünleri) veya alerjilerin tedavisi için kullanılan (ASİ ürünleri) kullanıma hazır tıbbi ürünlerdir. Cilt testleri veya provokasyon testleri vücudun aşırı reaksiyon gösterdiği spesifik alerjenleri belirlemek üzere kullanılır. Tanımlanmış bir IgE aracılı alerji ASİ ile tedavi edilebilir. Birden fazla alerjen içeren alerjen ürünler için aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir:

- a) Birden fazla biyolojik kaynak materyal içeren alerjen ürünler farklı ekstraktların karışımı olarak hazırlanmalıdır.
- b) Farklı biyolojik türlerden elde edilen materyaller, ekstraksiyon öncesinde karıştırılmamalıdır.
- c) Etkinlik testleri (potens testleri), farklı biyolojik türlerden elde edilen ekstraktlar için ayrı ayrı gerçekleştirilmelidir. Daha sonra bu farklı ekstraktlar homojen bir karışım haline getirilerek aktivite (total alerjik aktivite) testleri yapılmalıdır.
- ç) Homoloji ve çapraz reaktivite ne olursa olsun, alerjen ekstraktı karışımındaki ekstraktların sayısı minimumda tutulmalı, alerjen üründe kullanılan ekstrakt sayısı ve bağıl oranları gerekçelendirilmelidir.
- d) Proteolitik özelliklere sahip alerjenlerle karışımdan kaçınılmalı, mevsimsel alerjenlerle yıl boyu süren alerjenler karıştırılmamalıdır.
- e) Farklı cinslerden böcek zehirleri birbirleriyle karıştırılmamalıdır.
- f) Bir karışımdaki alerjenler aynı homolog gruba ait değilse bileşenlerin kombinasyonu gerekçelendirilmelidir.

Kullanıma hazır bir alerjen ürünün tedaviyi uygulayan hekim tarafından uygulama öncesi sulandırılması (temel bir tampon ile sulandırma ve benzeri) bir üretim adımından ziyade bir uygulamaya hazırlık adımı olup tedaviyi gerçekleştiren hekimin söz konusu hazırlığı ne şekilde tamamlayacağı ürün bilgilerinde net bir şekilde açıklanmalıdır. Söz konusu durumda kullanımdaki in-use stabilite verilerinin, ürün bilgilerinde yer alan ve sulandırma işlemi için kullanılan çözeltilere özgü olarak sunulması gerekmektedir.

### **Alerjen ürün tipleri**

**MADDE 8 – (1)** Alerjen ürünler, in vivo teşhis veya alerji tedavisi amacıyla kullanılan beşeri tıbbi ürünler olup aşağıdaki gibi gruplandırılır:

**a) In vivo teşhis için kullanılan alerjen ürünler**

Vücudun immünolojik aşırı duyarlılık gösterdiği spesifik alerjenleri belirlemek için cilt testleri veya provokasyon testleri kullanılır. İn vivo teşhis amaçlı alerjen ürünler geniş spektrumlu alerjen kaynaklı maddelerden türetilmiştir. IgE aracılı erken tip alerjik reaksiyonları (Tip I) tespit etmek için tasarlanan intrakütanöz, prick ve provokasyon testleri için genellikle biyolojik kaynaklı maddelerden elde edilen solüsyon formundaki değiştirilmemiş alerjen ekstraktları kullanılır. Temasa bağlı hücre temelli gecikmiş alerjik reaksiyonu (Tip IV) tespit etmek için tasarlanan epikütanöz ve yama testleri için ise genellikle yarı katı bir matris (örn. vazelin) içindeki kimyasal maddeler cilde uygulanır.

**1) Epikütanöz test veya yama testi**

Yama testlerindeki alerjenler neredeyse tamamen düşük molekül ağırlıklı sentetik maddelerden oluşmaktadır. Söz konusu maddeler bir taşıyıcı materyal ile birlikte cilde uygulanır. Testin değerlendirilmesi alerjen ürün uygulamasından iki veya üç gün sonra yapılır.

**2) Prick testi veya intrakütanöz test**

İntrakütanöz testte, belirli bir miktarda alerjen ürün cilde enjekte edilir. Prick testte, alerjen ürün cilde damla şeklinde (genellikle ön kolun iç kısmına) uygulanır. İnce bir bisturi veya iğne kullanılarak cilt yüzeyden delinerek ilgili maddelerin epidermisin içine nüfuz etmesi sağlanır. İntrakütanöz test uygulamasında şiddetli alerjik reaksiyon riski Prick test uygulamasına göre daha yüksektir. Prick testi, alerjik IgE aracılı erken gelişen reaksiyonların (tip I alerjilerin) belirlenmesi için uluslararası kabul görmüş standart bir prosedürdür. Her iki tür testin sonuçları yaklaşık yirmi dakika sonra değerlendirilir.

**3) Provokasyon testi**

Alerjen ürün ile doğrudan nazal mukoza, bronşlar veya mide bağırsak kanalıyla temas edilmesi sağlanır. Provokasyon testi erken gelişen alerjileri (IgE aracılı, tip I alerjileri) belirlemek üzere tasarlanmıştır.

**b) Alerji tedavisi için kullanılan Alerjen Spesifik İmmünoterapi (ASİ) ürünleri**

Tedavi amaçlı alerjen ürünler çok daha küçük bir alerjen ürün grubunu oluşturur, çünkü teşhis edilen tip I alerjilerin yalnızca sınırlı bir bölümü ASİ ile tedavi edilebilmektedir. Klinik olarak duyarlı olunan alerjenin belirli aralıklarla ve giderek artan dozlarda verilmesiyle bu alerjene karşı tolerans gelişmesi esasına dayanmaktadır. İlgili alerjenle temas sonucunda bağışıklık sisteminin aşırı tepki vermeyecek şekilde tolerans geliştirmesi için tasarlanmış olup, Tip I alerjileri tedavi etmek için kullanılır. Bu ürünler, biyolojik kaynaklı materyallerden elde edilen değişmemiş alerjen ekstraktları içerebildiği gibi kimyasal olarak ve/veya farklı komponentler ile (örn. Alüminyum hidroksit, kalsiyum fosfat veya tirozin vb.) modifiye edilmiş alerjen ekstraktları da içerebilmektedir. Polenler, akarlar, küf mantar sporları, arı venomu veya hayvan alerjenleri, alerjen ekstraktlarının üretimi için kullanılan biyolojik kaynaklı materyallerdir.

## ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

### Ruhsat Başvurusu ve Başvuru Türleri

#### Ruhsat başvurusu

**MADDE 9 - (1)** Her bir alerjen ürün için ayrı bir ruhsat başvurusu yapılmalıdır.

(2) Yama, prick, intrakütanöz ve provokasyon testi ile tedavi ürünleri için ayrı başvuru yapılması gerekmektedir.

### **Ruhsat başvurusu türleri**

**MADDE 10** - (1) Başvuru sahibi, alerjen ürün için aşağıdaki hususlar doğrultusunda basitleştirilmiş ruhsat başvurusu yapabilir:

#### **a) Yayınlanmış bilimsel literatüre atıf yapılması:**

1) Başvuru sahibi, alerjen ürünün önerilen endikasyon ve uygulama yolu için kabul edilebilir etkililik ve güvenliliğin kanıtlanmış olması durumlarında yalnızca yayınlanmış bilimsel literatür sunarak ruhsat başvurusu yapar.

2) Başvuru sahibi, başvuru dosyasında etkililik ve güvenlilik ile ilgili bölümler için Yönetmelik Ek-1'i doğrultusunda hazırlanmış uzman raporlarını sunar. Sunulan verilerin bilimsel olarak kabul edilmiş güncel kaynaklardan elde edilmesi, tanımlayıcı, açıklayıcı ve geçerli olması; bu verilen seçimine ilişkin açıklama sunulması ve ruhsat başvurusunda bulunan alerjen ürüne uygulanabilirliğinin gerekçelendirilmesi gerekir. Başvuruda ruhsat başvurusunda bulunan alerjen ürüne ilişkin olumlu ve olumsuz tüm bilgi ve belgeler sunulmalıdır.

#### **b) Referans alerjen ürüne atıf yapılması:**

1) Birbiriyle yakından ilişkili alerjen ürünler olan ilişkili alerjen ürün ve referans alerjen ürünün yeterince yakın yapısal bir ilişkide olduğu gösterilmeli ve ilgili veriler karşılaştırılabilir fizikokimyasal ve biyolojik özelliklere sahip olmalıdır.

2) Yakın yapısal bir ilişki gösteren alerjenler Ek-1'de yer alan homolog gruplar altında birleştirilebilir. Aşağıda hâlihazırda bilimsel olarak tanımlanan homolog gruplar yer almaktadır:

(a) Kayın ağacı poleni (lat. *Fagales*) türü, huş ağacı familyası (lat. *Betulaceae*);

(b) Zeytin familyasından zeytin ağacı poleni (lat. *Oleaceae*);

(c) Selvi familyasından ağaç poleni (lat. *Cupressaceae*);

(ç) Tatlı çimen familyası (lat. *Poaceae*) ve *Pooideae* alt familyasından çimen poleni;

(d) Yabani ot polenleri;

(e) *Dermatophagoides* türünde ev tozu akarları.

3) Başvuru sahibi yakın yapısal ilişki içindeki homolog grupta yer alan referans alerjen ürün ve ilişkili alerjen ürün olarak ruhsat başvurusu yapılacak olan alerjen ürünler için temsili bir alerjen ürünü referans olarak belirler. Referans alerjen ürün olarak belirlenen söz konusu ürün haricindeki diğer ürünler ise ilişkili alerjen ürünler olarak tanımlanmakta olup bu ürünlerin ruhsat başvurusu için ayrı olarak ilişkili alerjen ürün başvurusunda bulunulması gerekir.

Örnek tablo:

Referans alerjen ürün:	Huş ağacı
Uygun olan ilişkili alerjen ürünler:	1) Kızılağaç 2) Fındık ağacı 3) Erken çiçek açanların karışımı (huş, kızılağaç, fındık)

4) İlişkili alerjen ürünün referans alerjen ürüne atıfta bulunarak basitleştirilmiş ruhsat başvurusunda bulunabilmesi için alerjenlerin aynı homolog grubunda yer alması gerekliliğine ek olarak aşağıdaki koşulların da yerine getirilmesi gerekmektedir:

(a) Referans alerjen ürün ve ilişkili alerjen ürünün alerjen ekstraktlarının (etkin maddelerinin) aynı üretim yerinde üretilmesi,

- (b) Referans alerjen ürün ve ilişkili alerjen ürünün (bitmiş ürünün) aynı üretim yerinde üretilmesi,
- (c) Ekstraksiyon ve üretim süreçlerinin referans alerjen ürün ve ilişkili alerjen ürünler için birebir aynı olması.
- (2) Ek-1’de yer alan homolog gruplar listesi dışında kalan farklı türlerden, farklı cinslerden veya farklı familyalardan hazırlanan alerjen ekstraktları ve bu alerjen ekstraktlarından elde edilen alerjen ürünler sunulan gerekçe ve verilerin Kurum tarafından uygun bulunması durumunda homolog gruplara ayrılabilir, ek gruplar oluşturulabilir veya mevcut gruplara yeni adaylar eklenebilir. Homolog grup oluşumu için aşağıdaki gerekliliklerin tamamının yerine getirilmesi gerekir:
- a) Hali hazırda klinik deneyiminin olması,
  - b) Kaynak materyalin karşılaştırılabilir fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri olması,
  - c) Alerjenlerin çapraz reaktivitesi / yapısal homolojisinin açıklanması,
  - ç) Alerjen ürünle aynı formülasyonda olması,
  - d) Alerjen ekstraktının ve alerjen ürünün üretim sürecinin aynı olması.
- (3) Herhangi bir homolog gruba dahil edilemeyen alerjenler için kalite, güvenilirlik ve etkililik verileri söz konusu alerjene özgü olarak sağlanmalıdır.
- (4) Bir ilişkili alerjen ürün her zaman tek bir referans alerjen ürünü temel alırken, farklı ilişkili alerjen ürünler aynı referans alerjen ürünü temel alabilir.
- (5) Referans alerjen ürün ile ilişkili alerjen ürünün ruhsat sahibi aynı olmalıdır.
- (6) Başvuru sahibi aynı anda referans alerjen ürün ve ilişkili alerjen ürünler için ruhsat başvurusunda bulunabilir. Ancak referans alerjen ürün için ruhsatlandırma süreci tamamlanmadan ilişkili alerjen ürün ruhsatlandırılmaz.
- (7) Bir alerjen ürünün kalitesi büyük oranda üretimine bağlıdır. Hali hazırda mevcut analitik yöntemlerle iki alerjen ekstrakt veya alerjen ürün tek başına deneysel testlerle güvenilir bir şekilde tanımlanarak karakterize edilememektedir. Karşılaştırılabilir kalite ancak ekstraksiyon yöntemi ve üretim süreci önemli ölçüde farklılık göstermediğinde mümkün olmaktadır. Bu nedenle referans alerjen ürün ve ilişkili alerjen ürünün aynı üretim yerinde ve aynı üretim süreçlerine göre ekstrakte edilmesi ve üretilmesi gerekmektedir.
- (8) Referans alerjen ürün ve ilişkili alerjen ürünlerin, biyolojik materyallerden aynı yöntemle (örneğin aköz ekstraksiyon yoluyla) ekstrakte edilmesi ve alerjen ekstraktlarının aynı formda (örneğin kimyasal olarak modifiye edilmemiş gliserol içeren alerjen ekstraktı, glutaraldehit ile kimyasal olarak modifiye edilmiş alerjen ekstraktı veya alüminyum hidroksite adsorpsiyon yoluyla bağlanmış alerjen ekstraktı) olması gerekmektedir. Referans alerjen ürün ve ilişkili alerjen ürünler aynı farmasötik şekilde (örneğin çözelti, süspansiyon veya toz şeklinde) olmalıdır.
- (9) Klinik etkililik açısından referans alerjen ürün hakkında kapsamlı bilgi sunulması gerektiğinden, bir alerjen ürünün referans alerjen ürün olarak sınıflandırılmasında söz konusu alerjenin klinik önemi dikkate alınmalıdır. İlişkili alerjen ürünler için basitleştirilmiş ruhsat başvurusunda bulunduğu, stabilite verileri ve klinik çalışmalar açısından referans alerjen ürüne ait verilere atıf yapılabilir.
- (10) Referans alerjen ürünün etkililik, güvenilirlik ve/veya kalite sorunu nedeniyle ruhsatının askıya alınması ve/veya iptal edilmesi durumunda, Kurum tarafından ilgili gruptaki bütün ilişkili alerjen ürünler için ruhsat askı ve /veya iptal durumu değerlendirilir.

(11) Referans alerjen ürünün ruhsatının diğer nedenlerden dolayı iptal edilmesi durumunda ise, ruhsat sahibi, ruhsatları devam eden diğer ilişkili alerjen ürünler arasından yeni bir referans alerjen belirlemeli ve seçilen yeni referans alerjen ürüne ait tam ve eksiksiz dosyayı Kuruma sunmalıdır.

## **DÖRDÜNCÜ BÖLÜM**

### **Ruhsat Başvurusunda Sunulması Gereken Belgeler**

#### **Sunulması gereken idari belgeler**

**MADDE 11** - (1) İdari belgeler Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin Ek-1'i doğrultusunda sunulur.

(2) Referans alerjen ürüne atıf yapılması yoluyla yapılan basitleştirilmiş ruhsat başvuruları için başvuru dosyasının kalite, klinik dışı ve klinik bilgiler özet bölümlerinde referans alerjen ürüne atıf yapılan hususlar belirtilir.

#### **Kısa Ürün Bilgileri (KÜB), Kullanma Talimatı (KT) ve Ambalaj bilgileri**

**MADDE 12** - (1) KÜB ve KT; Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği ve Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı ve Takibi Yönetmeliği ve ilgili kılavuzlar doğrultusunda hazırlanır.

(2) Referans alerjen ürün ile ilişkili alerjen ürünlere ait KÜB ve KT metinleri klinik, farmakolojik ve kalite bilgileri açısından birebir aynı olmalıdır.

(3) Başvuru sahibi tarafından sunulan her bir başvurunun ayrı ayrı değerlendirilecek olması ve idari bilgilerin her üründe farklı olması sebebiyle referans alerjen ürün ve ilişkili alerjen ürünlere ait KÜB ve KT metinleri ayrı ayrı hazırlanmalı ve onaylanmak üzere Kuruma sunulmalıdır.

(4) Teşhis amaçlı alerjen ürünler (epikütanöz test veya yama testi, intrakütanöz test veya prick testler, provokasyon testleri) için yalnızca KÜB sunulmalıdır.

(5) Tedavi amaçlı alerjen ürünler hastanın kendisi tarafından da kullandığından KÜB ile birlikte KT sunulmalıdır.

(6) Ruhsat düzenlenmiş epikütanöz test veya yama testi ürünleri için imalatçı birden fazla ürün gruplarını içerecek şekilde tanı paneli oluşturabilir. Bu tanı panelleri için başvuru sahibi tanı panelleri içindeki ruhsatlı ürün bilgilerinin yer aldığı Modül 1 dosyası ile Kuruma başvuru yapar. Tanı panelleri için sekonder ambalajda ayrı bir barkod yer alır. Tanı panelleri için sekonder ambalajda panelde yer alan ürünlerden en erken son kullanma tarihine sahip ürünün son kullanma tarihine yer verilir.

#### **Kalite ile ilgili sunulması gereken bilgi ve belgeler**

**MADDE 13** - (1) Alerjen ürünlere ait kalite verilerinin hazırlanmasında Avrupa Farmakopesi "Alerjen ürünler" monografı, Türk Farmakopesi "Alerjen ürünler" monografı ve Avrupa İlaç Ajansı Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesi'nin (CHMP) *Alerjen Ürünler Kılavuzu: Üretim ve Kalite Konuları* başlıklı kılavuzu esas alınır.

(2) Alerjen ürün içeriğinde yer alan alerjen ekstraktlarına ait kalite bilgileri "*Alerjen Ürünler Kılavuzu: Üretim ve Kalite Konu Konuları*" kılavuzu doğrultusunda hazırlanmalıdır.

(3) Referans alerjen ürün için Tutarlılık en az üç seride gösterilmelidir.

(4) Referans alerjen ürün için ürüne özgü kalite belgelerinin detaylı olarak sunulması gerekir.

(5) İlişkili alerjen ürün, referans alerjen ürüne ait kalite verilerine atıfta bulunabilir. Ancak, başvuru sahibi bu sonuçların referans veri olarak kullanılabilirliğini kanıtlamakla yükümlüdür.

(6) In vivo teşhis amaçlı alerjen ürünlerde bu maddenin diğer fıkralarında belirtilen hususlara ek olarak;

a) Epikütanöz test veya yama testleri için; kullanılan alerjenlere, kullanılan matrikse ve söz konusu matriks içerisindeki alerjen konsantrasyonuna ilişkin bilgilerin sunulması gerekmektedir. Ayrıca, alerjenlerin matris içerisinde homojen dağılımı ve kullanıma hazır alerjen ürünlerin stabilitesi gösterilmelidir.

b) İntrakütanöz, prick ve provokasyon testleri gibi diğer in vivo teşhis ajanları için kalitatif ve kantitatif karakterizasyonun kapsamı; söz konusu alerjenle ilgili mevcut kalite bilgisine, mevcut serum/antikör verilerine (analizler için reaktif olarak) ve alerjinin sıklığı hakkındaki mevcut bilgiye dayanmaktadır.

#### **Klinik dışı ve toksikolojik belgeler**

**MADDE 14 – (1)** Sunulması gereken belgelerin içeriği ve kapsamı alerjen ürünün bileşimine bağlıdır. Farmakolojik ve toksikolojik testlere dayalı belgeler yayımlanmış bilimsel literatürde yeterli kanıtın bulunması ve atıfta bulunulan kaynaklardaki sonuçların söz konusu alerjen ürüne uygulanabilirliğinin gösterilmesi halinde bibliyografik olarak sunulabilir.

(2) Alerjenler, alerjik bireyler için bir risk oluşturan ancak alerjik olmayan bireyler için zararsız olan maddelerdir. Bu nedenle astım, rinit, saman nezlesi, atopik dermatit gibi birçok alerji için uygun bir hayvan modeli bulunmamaktadır. Dolayısıyla uzman raporunda belgelerin kapsamı uygun bir gerekçeyle sınırlandırılabilir.

#### **Klinik belgeler**

**MADDE 15 - (1)** In vivo teşhis ürünlerinde,

a) Klinik çalışmalara ilişkin belgeler in vivo teşhis ürünleri için önemli olan hususları desteklemelidir. In vivo teşhise yönelik alerjen ürünlerin etkililiği; seçicilik, duyarlılık ve klinik uygunluk parametreleriyle karakterize edilir. Bilim dernekleri tarafından tanımlanmış epikütanöz testlerin güvenilirliği ve etkililiği büyük oranda bilinmektedir. Başvurunun alerjen konsantrasyonu ve matriks açısından Kurumca uygun görülen bilim derneklerinin tavsiyelerine uyması halinde güvenilirlik ve etkililiğin ruhsatlandırma başvuru dosyasında tekrar gösterilmesine gerek yoktur.

b) İntrakütanöz, prick ve provokasyon testleri için, mevcut bilgi düzeyi ve teşhis edilecek alerjinin sıklığına bağlı olarak, alerjen ürünün seçiciliği, duyarlılığı, klinik uygunluğu ve güvenilirliği, klinik çalışmalar veya yayımlanmış bilimsel literatür verisi ile gösterilmelidir. İlişkili alerjen ürün için sunulan belgeler, referans veri olarak kullanılabilirliğini kanıtlaması durumunda bir referans alerjen ürüne dayandırılabilir.

(2) ASİ'ye yönelik alerjen ürünlerinde,

a) Yeni alerjen ürünlerin belirtilen dozlardaki etkililik ve güvenilirliğini belgelemek üzere tasarlanan klinik çalışmaların yürütülmesinde İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Yönetmeliğine uyulmalıdır. Buna ek olarak, Avrupa İlaç Ajansı Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesi'nin (CHMP) *Alerjik Hastalıkların Tedavisinde Spesifik İmmünoterapiye yönelik Ürünlerin Klinik Gelişimine ilişkin Kılavuz* esas alınır.

b) Bu çalışmalar ruhsatlandırma başvurusu yapılan referans alerjen ürünle yürütülmeli ve özellikle hedeflenen endikasyona, dozajına, uygulama yoluna ve tedavi süresine odaklanmalıdır. Çalışma katılımcılarının dahil edilme ve dışlanma kriterleri, özgün tespit yöntemleri kullanılarak alerjik hastalık açısından net bir şekilde tanımlanmalıdır. Mevsimsel ve yıl boyu süren alerjik hastalıklar arasında temel bir ayırım yapılmalıdır. Çalışma esnasında



kullanım için tanımlanan diğer ilaçlar ve bütün acil tedaviler belirtilmelidir. Mevsimsel polen alerjisi durumunda, ortamdaki polen sayımı da kaydedilmelidir.

c) Başvuru sahibi klinik çalışma stratejisi ve tasarımını standart farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar olmadan da yapabilir. Ancak, ana çalışmalar hedeflenen doz rejimi için bir doz belirleme bölümü (Faz II) ve Faz III çalışması içermelidir. Bu çalışmalar (genelde) plasebo kontrollü ve ASİ'nin etkililiğini açıkça gösterecek büyüklükte olmalıdır.

ç) Faz III çalışmaları normal şartlarda 2-3 yıl sürmelidir. Örneğin, böcek zehri alerji çalışmalarında plasebo hastalar tarafından kabul edilebilir olmadığından, ruhsatlandırılmış bir alerjen ürüne karşı karşılaştırmalı çalışmalar planlanmalıdır. Çocuklar üzerinde çalışmalar spesifik olarak planlanmalı ve uygulanmalıdır. Ruhsatlandırma için önerilen endikasyon ve pozoloji bilgileri yürütülen Faz III çalışması ile uyumlu olmalıdır.

d) Klinik çalışmaların sonlanım noktaları hastalığa uyarlanmalıdır. Primer sonlanım noktası belirtilerin şiddetini içermelidir. Sekonder sonlanım noktaları provokasyon testlerini kapsayabilir (örneğin rinomanometri ile).

e) ASİ ürününün güvenliliği yeterince büyük çalışmalarla belgelendirilmelidir. Kanıtlanmış bir pozitif yarar-risk oranı ruhsatlandırma için son derece önemlidir.

f) Referans alerjen ürüne ait klinik veriler, sonuçların ilişkili alerjen ürün için referans veri olarak kullanılabilirliğinin gösterilebilmesi durumunda, ilişkili alerjen ürün için kullanılabilir.

## **BEŞİNCİ BÖLÜM**

### **Ruhsatlandırma Sonrası İşlemler**

#### **Ruhsatlandırma sonrası varyasyonlar**

**MADDE 16 – (1)** Alerjen ürün ruhsatlandırıldıktan sonra bu ürüne ilişkin tüm değişiklikler için ilgili yönetmelik ve kılavuz hükümlerine göre ruhsat sahibi tarafından Kuruma başvuru yapılır.

#### **Alerjen ürünler için piyasaya sunum izni**

**MADDE 17- (1)** Satış izni bulunan ruhsatlı/geçici izinli alerjen ürünler için; ürün piyasaya sunulmadan önce ürünün her serisi için piyasaya sunum izni almak üzere kılavuz hükümlerine göre ruhsat/geçici izin sahibi tarafından Kuruma başvuru yapılır.

## **ALTINCI BÖLÜM**

### **Çeşitli ve Son Hükümler**

#### **Alerjen ürünleri için geçici izin**

**GEÇİCİ MADDE 1 – (1)** Avrupa Birliği'nde yer alan ülkelerden herhangi birinde üretilen ve hali hazırda Avrupa Birliği üyesi ülkelerde piyasada bulunan alerjen ürünler, aşağıdaki gerekliliklerin karşılanması kaydıyla 31/12/2024 tarihine kadar piyasaya arz edilebilir:

a) Yönetmelik Ek-1'i doğrultusunda hazırlanmış Modül 1 ile ruhsat başvurusu yapılır.

b) Modül 1'de yer alan başvuru formunun 6.15 ekinde yalnızca söz konusu ürünün ilgili ülkenin piyasasında bulunduğunu gösterir güncel Farmasötik Ürün Sertifikası yer alır.

c) Modül 1 bilgilerine göre ön değerlendirmesi uygun bulunan ruhsat başvurusunda bulunulan ilgili alerjen ürün için ruhsatlandırma sürecinin başladığı Kurum tarafından başvuru sahibine bildirilerek ruhsat süreçleri tamamlanıncaya kadar geçerli olmak üzere geçici izin verilir. Bu bildirim tarihi ruhsatlandırma süreci başlangıç tarihi ve geçici izin tarihi olarak kabul edilir.

- ç) Ürüne ait KÜB, KT ve ambalaj bilgilerinde ruhsatlandırma süreci tamamlanana kadar geçici izin tarihi yer alır.
- d) Geçici izin verilen ürünlerin piyasaya arz edilebilmesi için Yönetmelik'in 28 nci maddesinde ve ilgili kılavuzda yer alan gerekliliklere uygun olarak Kuruma başvurulur.
- e) Modül 1 ile yapılan ruhsat başvuruları için tüm modüllerin sunularak başvurunun tamamlanması ve bilimsel ve idari değerlendirilmesi Kurum tarafından uygun bulunması halinde ürün ruhsatlandırılır. Ruhsatlandırılan ürünler için ruhsata esas bilgiler ile ürünlerin piyasaya arz edilebilmesi için Yönetmelik'in 28 nci maddesinde yer alan gerekliliklere uygun olarak Kuruma yeniden başvurulur.
- f) 31/12/2024 tarihine kadar tüm modüller ile başvurunun tamamlanması ve söz konusu ürünlerin ruhsatlandırılması gereklidir. Bu süre zarfında ruhsatlandırma işlemi tamamlanmayan veya ruhsat başvurusu usulden veya esastan reddedilen ürünlerin geçici izni iptal edilerek piyasaya arzı durdurulur. Bu bent kapsamında başvurusu reddedilen ürünler için yeniden yapılacak geçici izin başvuruları Kurum tarafından değerlendirmeye alınmaz.
- g) Geçici izin verilen ve ruhsatlandırma süreci devam eden ürünlerin bilimsel değerlendirme sürecinde Yönetmeliğin 18 inci maddesi hükümleri doğrultusunda başvurunun esastan reddedilmesi halinde geçici izin iptal edilerek piyasaya arzı durdurulur ve piyasada olan ürünler 19.11.2015 tarihli ve 29537 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Geri Çekme Yönetmeliğinin ilgili maddesi doğrultusunda piyasadan çekilir.

**Yürürlük**

**MADDE 18 -** (1) Bu Kılavuz Kurum Başkanı onayı ile yürürlüğe girer.

**Yürütme**

**MADDE 19 -** (1) Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

## Ek-1 Önerilen Homolog Gruplar

1) AB Alerjen Ürünler Kılavuzunun Ek 1'i: Üretim ve Kalite Sorunları, bugüne kadar oluşturulmuş homolog grupların ayrıntılı bir listesini içerir (bkz. EMEA / CHMP / BWP / 304831/2007).

AB Alerjen Ürünler Kılavuzunda yer alan homolog gruplar aşağıda sıralanmaktadır:

### a) Ağaç polenleri

#### I. Huş veya Kayın ağacı grubu

- i. *Betula verrucosa*=*B. pendula*=*B. alba* (Avrupa Beyaz Huş Ağacı)
- ii. *Alnus glutinosa* (Kızılağaç)
- iii. *Carpinus betulus* (Gürgen ağacı)
- iv. *Corylus avellana* (Fındık ağacı)
- v. *Quercus alba* (Ak Meşe)
- vi. *Castanea sativa* (Anadolu Kestanesi)
- vii. *Fagus sylvatica* (Avrupa Kayını)

#### II. Zeytingiller grubu

- i. *Olea europaea* (Zeytin ağacı)
- ii. *Fraxinus excelsior* (Dişbudak)
- iii. *Ligustrum vulgare* (Kurtbağrı)
- iv. *Syringa vulgaris* (Hakiki Leylak)

#### III. Servigiller grubu

- i. *Juniperus sp.* (Ardıç)
- ii. *Cupressus sp.* (Servi)

#### IV. Herhangi bir grupta yer almayan ağaç poleni türleri için gerekçelendirme gerekmektedir:

- i. *Fagus sylvatica* (Avrupa Kayını)
- ii. *Acer sp.* (Akçaağaç)
- iii. *Platanus sp.* (Çınar)
- iv. *Populus sp.* (Kavak)
- v. *Robinia pseudoacacia* (Beyaz çiçekli yalancı akasya)
- vi. *Salix sp.* (Söğüt)
- vii. *Tilia sp.* (Ihlamur)
- viii. *Ulmus sp.* (Karaağaç)
- ix. *Cryptomeria japonica* (Japon çamı)

### b) Çim ve tahıl polenleri

#### I. Poaceae(Buğdaygiller) familyasının Pooideae alt familyasından Tatlı Çimen grubu

- i. *Anthoxanthum odoratum* (Kokulu çayır otu)
- ii. *Avena sativa* (Beyaz yulaf)
- iii. *Dactylis glomerata* (Ayrık otu)
- iv. *Festuca sp.* (Çayır otu)
- v. *Holcus lanatus* (Tüylü balotu)
- vi. *Hordeum vulgare* (Arpa)
- vii. *Lolium perenne* (İngiliz çimi)

- viii. *Phleum pratense* (Çayır kelp kuyruğu)
- ix. *Poa pratensis* (Çayır salkım otu)
- x. *Secale cereale* (Çavdar)
- xi. *Triticum aestivum* (Kavuzlu buğday)
- II. Pooideae homolog grubuna ait olduğu tartışmalı olan diğer çim türleri
  - i. *Agropyron sp.* (Otlak ayrığı)
  - ii. *Agrostis sp.* (Tavus otu)
  - iii. *Alopecurus pratensis* (Çayır tilkikuyruğu)
  - iv. *Arrhenatherum elatius* (Yüksek çayır yulafı)
  - v. *Bromus sp.* (Erişte otu)
- III. Gruplandırılmamış çim poleni türleri (Gerekçelendirilmesi gerekmektedir.)
  - i. *Cynodon dactylon* (Domuz ayrığı)
  - ii. *Cynosurus cristatus* (Tarak otu)
- c) Yabani ot polenleri
  - I. Yabani ot poleni türleri
    - i. *Ambrosia artemisiifolia*, *Ambrosia trifida* (Kanarya otu)
    - ii. *Artemisia vulgaris* (Misk otu)
    - iii. *Parietaria judaica*, *Parietaria officinalis* (Yapışkan otu)
  - II. Gruplandırılmamış yabani ot türleri (Gerekçelendirilmesi gerekmektedir.)
    - i. *Plantago sp.* (Sinir otu)
- d) Akarlar
  - I. Dermatophagoides türü ev tozu akarları
    - i. *Dermatophagoides pteronyssinus* (Avrupa ev tozu akarı)
    - ii. *Dermatophagoides farinae* (Amerika ev tozu akarı)
  - II. Gruplandırılmamış akar türleri (Gerekçelendirilmesi gerekmektedir.)
    - i. *Acarus siro* (Un akarı)
    - ii. *Glycyphagus domesticus* (Ev akarı)
    - iii. *Lepidoglyphus destructor* (Ev akarı)
    - iv. *Thyreophagus entomophagus* (Un akarı)
    - v. *Tyrophagus putrescentiae* (Küf akarı)
- e) Böcek zehirleri

Herhangi bir homolog grup tanımlanmamıştır, gerekçelendirilmesi gerekmektedir.

- f) Omurgalılarından elde edilen alerjen ekstraktları

Hayvan epiteli, saçı, kepeği vb. gibi ekstraktlar.

Herhangi bir homolog grup tanımlanmamıştır, gerekçelendirilmesi gerekmektedir.

- I. *Canis familiaris* (Köpek)
- II. *Felis domesticus* (Kedi)
- III. *Cavia porcellus* (Gine domuzu)
- IV. *Cricetus cricetus* (Hamster)
- V. *Equus caballus* (At)
- VI. *Mus musculus* (Fare)
- VII. *Oryctolagus cuniculus* (Tavşan)

VIII. *Rattus sp. (Sıçan)*  
g) Küfler