|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Malzeme Adı | Birimi | Miktarı |
| Yeni Nesil Dizileme Kiti | Test | 2320 |

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK AD YENİ NESİL DİZİLEME

KİT TEKNİK ŞARTNAMESİ

A. GENEL ŞARTLAR

1.Çalışılacak bütün testler için ihale öncesinde demo yapılmalıdır.

2.İhaleye iştirak eden firmalar, yeni nesil sekans sisteminde deneyimli olmalıdır. Firmaya daha öncede çalışılan 5 hasta örneği (BRCA Herediter, Klinik Ekzom Paneli, Kistik Fibroz, Kanser Paneli ve DMD) verilecek ve bu hastalardan sonuç raporuna kadar giden süreç çalışılacak ve rapor verilecektir. Raporlardaki uyuşmazlık ihalenin kaybına neden olabilir.

3.Kopya sayısı değişiminin (CNV) hastalık yapıcı etkisi kanıtlanmış olan Herditer meme / över kanseri, Kistik Fibroz ve Klinik ekzom paneli gibi hastalıklarda aynı kit ve sağlanacak olan Biyoinformatik yazılım ile bakılabilmelidir. Özellikle Klinik Ekzom çalışmalarında örnek çözümleme başarısını arttırabilmek adına resesif hastalıklarda çokça karşılaşılan bir nokta mutasyonu ve bir delesyondan oluşan "compound heterozigotluk" durumların tespit olasılığı arttırılmalıdır. Bu amaçla sağlanacak olan yazılımın CNV analizi özelliği ile MLPA'ya duyulan ihtiyaç azaltılmalıdır. Yapılan CNV analizi için okuma derinliği 200X'i geçmelidir ve en az 8 örnek bir arada çalışılmalıdır, bu şekilde normalizasyon ve kopya sayısı değişimi güvenilir bir şekilde gerçekleştirilmelidir.

4.İhale bir paket ihalesi olup(l-18. kalemler ve 19. Kalem ayrı olmak üzere); gerekli tüm sarflar ve biyoinformatik hizmetleri birlikte verilmelidir. Üstlenici firma bu hizmetler için ayrıca bir ücret talep edemez.

5.Tanıda zaman kaybını önlemek için firma Kayseri'de yerleşik teknik bir kişiyi bulundurmalıdır. Bu kişi sorun olduğunda en geç 24 saat içinde sisteme müdahale edebilmelidir.

6.Üstlenici firma/lar 1-18. kalemler toplu ve 19. kalem için ayrı olarak testlere teklifte bulunmalıdır. Değerlendirmeler belirtilen şekilde yapılacaktır.

7.İhalede teklif edilen kit ile çalışılmış gerçek hasta sonucu/raporu ile uyumlu olmalıdır.

8.Kitlerin UBB kaydı olmalıdır. Ubb kaydı olmayan ürünler için kapsamdışı yazısı

sunulmalıdır.Bölümün yeniden tasarladığı kitlerde UBB kaydı istenmeyebilir.

9.CE-IVD belgeli kitler tercih nedeni olabilecektir.

10.Teklif edilen kitler için üretici firma kendisi ya da yetki belgesi bulunmalıdır.

11.Teklif edilecek kitler GENKÖK'te bulunan MiSeq ve NextSeq500 model Illumina marka cihazlara uygun olmalıdır. Yüklenici firma bu cihazların yıllık bakım ve onarımını Teknik servis hizmetinin için Türkiye yetkili distribütörü hizmet almalıdır. Bu hizmet kendileri adına GENKÖK tarafından da alınabilir bu taktirde bakım ücreti ihaleyi alan firma tarafından karşılanır.

12.Biyoanalizör, vakum konsantratör ve termal döngü cihazı firma tarafından temin edilmelidir.

B. Yapılacak testlerin genel dağılımı aşağıda verilmiştir. Buradaki rakamlar son rakamlar değildir. Hastanın gelme durumuna göre testler (1-18 kalemler kendi arasında ve 19. Kalem kendi arasında geçişler olabilecektir.

|  |  |
| --- | --- |
| Test/Panel Adı | **Test adedi (yaklaşık)** |
| 1-Ateşli hastalıklar paneli | 96 |
| 2-Kistik Fibrozis | 250 |
| 3-Duchenne Musküler Distrofı | 96 |
| 4-Marfan Sendromu | 72 |
| 5-BRCA 1 ve BRCA2 (Ailevi Meme Kanser Paneli) | 300 |
| 6-MODY | 150 |
| 7-Aritmi Paneli | 48 |
| 8-Hipertrofık kardiyomiyopati (HCM) | 24 |
| 9-Ailevi Adenopolipozis koli (FAP) | 24 |
| 10-Herediter Meme ve Över Kanser Paneli | 200 |
| 11-Alport Sendromu | 72 |
| 12-Fankoni Aplastik Anemisi Dizi Analizi paneli | 150 |
| 13- Tümör Hot Spot | 48 |
| 14-Kalıtsal Hastalıklar Paneli | 150 |
| 15-Nefropati Paneli | 250 |
| 16-înfertilite Paneli | 100 |
| 17-Klinik Eksom Paneli | 150 |
| 18.Hematolajik malignite analiz kiti | 48 |
| 19- Likid materyal moleküler analiz paneli | 140 |

|  |
| --- |
| **GENEL TOPLAM** |
| **SIRA NO** | **MALZEME ADI** | **BİRİM** | **MİKTAR** |
| 1-18 | Yeni Nesil Dizileme Kiti | Test | 2138 |
| 19 | Likid Materyal Moneküler Analiz Panelleri | Test | 140 |

**C. Kitlerin Özellikleri**

**1. Ateşli Hastalıklar Paneli:**

Teklif edilen yeni nesil dizileme kiti en az NLRP3, MVK, TNFRSF1A, NLRP12, PSTPIP1, N0D2, ELANE, IL1RN, LPIN2, ADA2, TNFRSF11A, CARDI4, PSMB8, ILI ORA, IL10RB, NLRP7, MEFV genlerinin kodlayan bölgelerini ve exon intron sınırlarını en az 10 baz olacak şekilde kapsamalıdır.

**2. Kistik Fibrozis Geni Dizi Analizi:**

a. CE-IYD belgesi bulunmalı.

b. Dizilenen bölge, CFTR geninin tüm kodlayan bölgesini kapsamalıdır.

c. Ayrıca en çok bilinen en az 3 önemli intron bölge varyantını da (c.870- 1110J 113delTAAG, c,1680-886A>G ve C.3718-24770T...), içermelidir.

d. Kit CNV analizine de yapabilmelidir.

**3. Duchenne Muscular Distrofl (Distrofîn) Geni Dizi Analizi**

a. Distrofîn geninin tüm kodlayan bölgesini içermelidir ve intron/ekzon bölgesine de en az 20 baz dizileyebilmelidir.

b. Kit, kontrol amplikonları içermeli ve CNV tespiti de yapabilmelidir.

**4. Marfan Sendromu Dizi Analizi**

FBN1 geninin tüm kodlanan bölgelerin içermelidir ve intron/ekzon bölgesine de en az 10 baz dizileyebilmelidir.

**5. BRCA 1 ve BRCA 2 Ailevi Meme Kanser Paneli:**

a. Panel dahilinde BRCA1 ve BRCA2 genlerini içermeli ve genlerin tüm kodlayan ekzonları ve ekzon/intron sınırları kit içerisinde yer almalıdır.

b. Kit taze tümör dokudan da çalışmaya uygun ve CE-IVD sertifikasına sahip olmalıdır.

**6. MODY Genleri Dizi Analizi**

Kit GCK, HNF1A, HNFİB, HNF4A genlerinin tüm kodlayan bölgelerini içermelidir ve intron/ekszon sınırında en az 15 baz dizileyebilmelidir.

**7. Aritmi Paneli**

Kit long QT, Short QT, Burugada send, ARVD, CPVD, IVF, ve AF gibi ani ölüme sebep olan sendromlarm tespiti için kullanılabilecektir. Panel en az aşağıda verilen genlerden oluşmalıdır: ABCC9, CALM, CAS02, CTNNA3, DES, DPP6, DSC2, DSG2, DSP, GJA1, JUP ,KCNA5, LMNA, NPPA, PLN, RYR2, TGFB3, TMEM43, TPDN, TRPM. CACNAİC, CACNA2D1, CACNB2, GPDİL, HCN4, KCND, KCNE3, KCNE5, KCNJ8, MOGİ, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN5A, SLMAP, ABCC9, CACNAİC, CACNA2D1, CACNB2, KCNH2, KCNJ8. AKAP9. ANK2, CACNAİC, CACNA2D1, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNJ, KCNQ1, NOSİAP, SCN4B, SCN5A, SNTA1...

Not; Farklı kit üreticileri farklı genleri kullanabilirler bu listedeki genlerden en fazla %10 farklarıma kabul edilecektir.

**8. HCM paneli dizi Analizi**

Panel en az aşağıda verilen genlerden oluşmalıdır: MYBPC3, MYH7, TNNI3, TNNT2, MYL2..

**9. FAP (Ailevi Adenopolipozis koli) Genleri Dizi Analizi**

APC ve MUTHY genlerini içermeli ve genlerin tüm kodlayan ekzonları ve ekzon/intron sınırları kit içerisinde yer almalıdır.

**10. Herediter Meme &Over Kanser Paneli**

Panel en az aşağıda verilen genlerden oluşmalıdır:

BRCA1, BRCA2, ARDÎ, BRIP1, RAD51C, RAD51D, TP53, MRE11A, RAD50, NBN, FAM 75A, ATM, STK11, PTEN, CHEK2, XRC2, PTEN...

**11. Alport sendromu genleri Dizi Analizi**

Panel en az aşağıda verilen genlerden oluşmalıdır: COL4A3, COL4A4, COL4A5...

**12. Fankoni Aplastik Anemisi Dizi Analizi**

Panel en az aşağıda verilen genlerden oluşmalıdır:

BRCA1, BRCA2, BRIP1, ERCC4, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, PALB2, RAD51, RAD51C, SLX4, UBE2T

**13. Kanser Paneli (Tümör Hot Spot) Genleri Dizi Analizi**

Panel en az aşağıda verilen genlerden oluşmalıdır:

AKI, ALK, BRAF, CDKN2A, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB4, FGFR2, FGFR3, H3F3A, HIST1H3B, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MEKİ, MET, NRAS, PDGFRA, PIK3R1, PIK3CA, PTEN, STK11.

**14. Kalıtsal Hastalıklar Paneli Dizi Analizi**

Kalıtsal hastalıklar paneli, resesif hastalıkları içeren en az 500 genden oluşan bir panel olmalıdır.

**15. Nefropati Paneli**

Panel en az, PKD1, PKD2, PKHD1, WT1, HNFlb(TSC2), CEP290, UMOD, TTC21B, F0XC1, DSTYK, PAX2, EYA1, SIX1, CLCN5, OCRL, PHEX, CASR, CTNS, SLC12A1, KCNJ1, BSND, CLCNKB, SLC12A3, NR3C2, A VPR2, A0P2, AGXT, GRHPR, SLC34A1, CYP24A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, FN1, NPHS2, LAMB2, ATP6V0A4, ATP6V1B1, CRB2, CUBN, EMP2, KANK2, SLC4A1, SLC4A4 genleri içermelidir.

**16. Erkek İnfertilitesi Paneli**

Panel en az AR, AURKC, CATSPERİ, DYP19L2, FSHB, FSHR, LHCGR, SRY, USP9Y, CATSPER2, DDX25, LHB, PRDM9, RXFP2, DAZL, GSTMÎ, NR5A1, PRM1, USP26, HESX1, NR5A1, POU1F1, CFTR genleri içermelidir.

**17. Klinik Ekzom Paneli**

Klinik ekzom paneli, Mendeliyel hastalıklarla ilişkilendirilmiş en az 4000 gen den oluşmalıdır.

18. Kit, myelodisplastik sendromların tanı, prognoz ve tedavisi ile ilişkili aşağıda belirtilen en az 25 genin aksiyon alınabilen ekzon varyantlarını içermelidir.Bu genler için aynı zamanda analiz programında, görülen mutasyonlara yönelik klinik çalışma önerisi sunulmalı, yönetmelik önerileri ve ilgili pubmed girişleri belirtilmeli ve görülen vaıyasyona uygun ilaç varsa belirtilmelidir.

ABL (4-9), ASXL (9,11,12), BRAF (15), CALR (9), CEBPA (hepsi), CSF3R (hepsi), DNMT3A (hepsi), ETV6 (hepsi), EZH2 (hepsi), FLT3 (13-15, 20), HRAS (2,3), IDH1 (4), IDH2 (4), JAK2 (hepsi), KIT (2,8-11,13,17,18), KRAS (2,3), MPL (10), NPM1( 10,11), NRAS(2,3), PTPN11 (3,7-11), RUNXl(all), SETBP1 (4), SF3B1 (10-16), SRSF2 (1), TET2 (hepsi), TP53 (hepsi), TP53 (hepsi), U2AF1(2,6), WT1 (6-10), ZRSF2 (hepsi)

**Veri analizi program özellikleri**

İhaleyi alan firma yeni nesil dizileme sistemi ile birlikte, veri analizini kolaylaştırmak için en az aşağıdaki özellikleri sağlayabilen bir yazılım programı ve bu programlara

uygun bir masaüstü bilgisayar ile yazıcıyı ücretsiz olarak temin etmekle yükümlüdür.

1. Program, Yeni Nesil Dizileme ile üretilen FASTQ veri dosyaları ile çalışır. Cihazdan çıkan FASTQ verisine herhangi bir işlem yapılmadan yazılıma yüklenebilmelidir.

2. Her çalışma ya da koşum için hasta sayısından bağımsız en geç 2 saat içerisinde analizi otomatik olarak yapmalıdır.

3. Program, yüklenen her FASTQ veri dosyasını çift güvenlikli kriptolayarak, iki farklı server üzerinde minimum 5 yıl süre ile saklamalıdır.

4. Yüklenen her FASTQ veri dosyası sırası ile BAM ve VCF veri dosyalarına çevrilmelidir. FASTQ ile aynı koşullarda minimum 5 yil süre ile saklama yapılabilinşr ve kullanıcıya istediği zaman erişim sağlanılmalıdır. Verilerin FASTQ 'dan VCF veri dosyasına

dönüştürme ve varyant analizi işlemi başka bir yazılıma ihtiyaç duyulmaksızm otomatik olarak aynı yazılım ile yapılabilmelidir.

1. Her çalışma ya da yükleme için her bir örneğin kalite skorlarını içerecek şekilde ayrı bir kalite kontrol raporu sunulmalıdır. (QA-Report).

2. Teklif edilecek yazılım, ISO 13485 sertifikasına sahiptir. ISO 13485 standardı, tıbbi cihaz ve ilgili hizmetlerin, müşteri taleplerinin ve düzenleyici gerekliliklerin kalıcı biçimde kuruluş tarafından sağlama yeteneğini göstermek için alınmalıdır.

3. Yazılım ISO 27001 belgesine de sahiptir. Bu sayede analiz edilen bilgilerin uluslararası standartta güvenirliğini sağlamalıdır.

4. Program, ihalede sunulan kitler ile uyumludur. Yeni geliştirilen kitler için de en çok 70 gün içerisinde analiz imkânı sunulmalıdır.

5. CE-IVD belgeli yeni nesil dizileme kitleri için sunulan analiz hizmeti yine CE-IVD' olmalıdir.

6. Yazılım özellikleri:

a. Doğruluğu arttırmak için çift eşleştirme (alignment and realignment) uygulanmalıdır.

b. Pattern Recognition metodolojisine sahip olmalıdır.

c. Machine Learning metodolojisine sahip olamlıdır.

d. Artifıcial Intelligence metodolojisine sahip olmalıdır.

e. Germline ve Somatik varyant analizi yapmalıdır.

f. Tek Nükleotid Poliformizmi(SNP), Insersiyon, Delesyon ve gerekli olan durumlarda kopya sayısı değişimi (CNV) de tespit etmelidir.

g. Panel şeklinde yapılan çalışmaları alt panellere indirgeyerek varyant analizi yapılmalıdır.

h. Varyantların patojenitesine ve türler arasında korunmuşluğuna göre in silico (PolyPhen2, SIFT, Mutation Taster, GERP, PhyloP, LRT,EurogenTest) sınıflandırma ve fıltreleme yapılır. Değerler rakamsal ve grafiksel olarak gösterilmelidir.

i. Toplumsal veri tabanlarındaki ( ESP5400, G1000, ExAC) varyantın görülme sıklığı rakamsal ve grafiksel olarak gösterilirv ve fıltreleme yapılmalıdır.

j. COSMIC, OMİM, Clinvar veri tabanları ile iletişimdedir ve bu bilgileri gösterir. Ayrıntılar için tek bir tuşla ilgili veri tabanında varyanta ait anahtar kelimelerle arama yapılmalıdır.

k. Programdan indirilecek VCF dosyası tüm anotasyon bilgilerini içermelidir.

1. Güvenilirliği düşük olan varyantları ayrı bir yerde gösterir ve güvenilirliğinin düşük olma sebebi belirtilir.

m. Varyant anotasyonu sırasında, varyantın aynı koşum içerisinde, aynı hesap içerisinde ve dünyadaki kullanım içerisindeki görülme sıklığı sayısal ve grafiksel olarak gösterilmelidir.

n. Varyantın, varyant fraksiyonu (VF),okuma derinliği ve gen üzerindeki pozisyonu grafiksel olarak gösterilmelidir.

o. IGV ile otomatik bağlantı sağlanılır ve ilgili varyantın okumaları görselleştirilir.

p. Büyük gen panelleri veya ekzom analizi için fıltreleme özelliği bulunmalıdır. Konulan filtrelerle yüzlerce ya da binlerce anlamsız varyant elenebilmelidir.

q. Varyantları Artifıcial Intelligence temellerine dayanan algoritmalar kullanarak patoj enitesine sınıflandırılmalıdır.

r. Kullanıcılara varyantın patojenitesine göre sınıflandırma yapabilmelerine olanak sağlamalıdır. Kullanıcı bu sınıflandırmayı diğer örneklerin analizinde de görebilir. Varyantın diğer kullanıcılar düzeyinde nasıl sınıflandırıldığı bilgisini de grafiksel olarak göstermelidir.

s. Varyantın görüldüğü diğer hastalara tek bir tuşla ulaşılırolmalıdır.

t. Örneğin yeterli düzeyde amplifıye edilemeyen bölgelerini gösterir.

u. Dizilenen bölgenin yapısı gereği analizi zor olan bölgeleri (Noisy region,

homopolymer, low complexitiy, repeat region) göstermektedir. Bu bölgelere düşen bir varyant var ise uyarı vermelidir.

v. Analiz edilen genlerle ortak özellik gösteren homolog bölgeler (Pseudogene) hakkında uyarı vermelidir. Bu bölgeye bir varyant düşüyorsa kullanıcıya uyarı vermelidir.

w. Kullanıcı yaptığı değerlendirmeleri, yorumları ve varyant listesini içeren kişiye özgü klinik rapor alabilmelidir.

11. Doku çalışmalarının analiz programı, 10. maddedeki özellikleri içermekle birlikte aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

a. Tedavide kullanılacak ilaç bilgileri ve ilaçlara yanıt bilgisi (hassas/dirençli) yer almalıdır.

b. Varyantlarla ilişkilendirilmiş ilaçların hangi aşamada (aynı tümör için onaylanmış, farklı tümör için uygulanmış, klinik araştırma faz 1-4, araştırma amaçlı) olduğu yer almalıdır.

c. Tedavide kullanılabilecek aynı ve farklı hastalıklar için onaylanmış (FDA, EMA,NICE, Clinical Society) ilaçlara ait bilgiler yer almalıdır.

d. Tedavide kullanılabilecek bir ilaç yok ise varyanta yönelik yürütülmekte olan klinik çalışmalar yer almalıdır. Faz durumu, çalışma başlangıç bitiş tarihi, ülkesi, rehabilitasyon durumu yer almalıdır. Ayrıca klinik çalışma bilgilerine tek bir tuşla erişilebilinir. Listelenen klinik çalışmalar, hastalık, gen ve ilaç bazlı fıltrenebilmelidir.

e. Varyantın kanser türleri arasındaki prognoz ve diagnoz durumu yer almalıdır.

f. Kullanıcı yaptığı değerlendirmeleri, yorumları, varyant listesini ve isterse klinik sonuçları da içeren kişiye özgü klinik rapor alabilmelidir.

12. Program ile yetkilendirilmiş kişilerin lokasyon farketmeksizin programa erişimi olmalı ve hasta verilerini analiz edebilmelidir.

13. Firma bünyesinde, yeni nesil dizileme panel ve ekzom veri analizinde destek verebilecek en az iki biyoinformatik uzmanı çalıştırmakla yükümlüdür. Bu uzmanların Bigisayar Mühendisliği ve Moleküler Biyoloji ve Genetik alanında en az doktora derecelerinin olması gerekmektedir ve bu kişiler, in silico yapılan tahminin yanısıra, manuel olarak da ACMG kriterleri kullanılarak klinik kanıtlara dayalı patojenite sınıflandırması yapan bir genetik analiz özeti vermelidir.

14. Yukarıda belirtilen bioinformatik analiz özelliklerini kapsayacak bir yazılımı firma ücretsiz olarak sağlamalıdır.

Not: Yukardaki verilen bioinformatik teknik özellikleri genel özelliklerdir. İhaleyi alan her firma örnek kabulden klinik raparlondırmaya kadar ilerleyen her etabı yeniden planlayabilir. Bunlar içerisinde kullanılacak bioinformatik yazılımı kulanıcı dostu ve dünyaca kabul edilmiş ve en az 10 farklı tanı merkezi tarafından kullanılmış olmalıdır.

**19.Likid Materyal (Biopsi) Analiz Paneli (Yeni Nesil Dizileme)**

Likit biyopsi NGS testleri için gerekli cihaz parkı GENKÖK merkezinde yer almaktadır.

1. Panelleri içeren yeni nesil dizileme öncesinde ihtiyaç duyulabilecek tüm kimyasallar ve sarflar bulunmalıdır.

2. Kit içeriği insan örneklerinde çalışmaya uygun olmalıdır. Merkez tarafından talep edilecek gen bölgeleri dizayn edilerek yüksek hassasiyette çalışma yapılabilmeli ve SNV'ler, CNV'ler, küçük indeller gibi çeşitli DNA varyantları analiz edilebilmelidir.

3. Çalışmaya 3 ng'dan düşük miktarda DNA ile başlansa bile varyant tespitine imkan veren hassasiyete sahip olmalıdır.

4. Paneller, seçilen genleri ve gen bölgelerini 20-100 ng taze DNA veya 40-250 ng FFPE DNA kullanarak çalışabilmelidir.

5. İş akışı, fragmante DNA'ya, sırasıyla; molekül er barkod, forward primer, örnek indeks primeri, universal primer, gen spesifik primer eklenecek şekilde kurgulanmış olmalıdır.

6. %1 oranında görülen SNP'ler ve indel mutasyonlar için hassasiyet %90'ın üzerinde olmalıdır.

7. Custonı panellerin varyant analizinde kullanılan biyoinformatik yazılımlar merkez sorumlusunun belirleyeceği 3.parti biyoinformatik firmaları üzerinden sağlanacak olup bilgi güvenliği ve iş paketi maliyetleri yüklenici firmanın yükümlülüğünde olacaktır.

8. Çalışılacak testler, laboratuvar gereksinimlerine yönelik, teklif edilmiş test fiyatları doğrultusunda, gerektiğinde birbiri içerisinde değiştirilebilecektir. Test değişiklikleri fiyat denkliklerine göre yapılacaktır.

9. Tüm sarflar test miktarım karşılayacak miktarda ücretsiz verilmelidir.

10. Panellerin analizine imkan verecek biyoinformatik yazılım Madde l.a. Biyoinformatik ve Teknik Altyapısı'nda belirtilen özelliklere haiz olmalıdır.

11. İhale kapsamında Yeni Nesil Dizi Analizi yöntemi ile çok çeşitli ve bir kısmıda önceden bilinmesi mümkün olmayan genetik testlerin çalışılacak olması bu genlerde tespit edilen olası mutasyon ya da varyantların konfırmasyon ya da segregasyon takibi için refleks testlerin gerekmesi ve bunlar için TİTUBB'a kayıtlı kit kullanılması mümkün olmadığından NGS - DNA dizi analizi panelindeki testler ve cihazlar için TÎTUBB kaydı aranmayacaktır.

12. Sistemin çalışması için kullanılacak cihazların yıllık bakımları yüklenici firma tyarafmdan ücretsiz olarak sağlanacaktır.

**l.a. Entegre Biyoinformatik ve Alt Yapısı Teknik Özellikleri**

1. Teklif edilen Entegre Biyoinformatik Yazılım ile birlikte, 6698 nolu kişisel verilerin korunması kanunu gereğince genetik bilgi güvenliği için merkeze/kuruma sunucu (server) kurulumu yapılmalı, dizi analizi sonucu ham veriler (raw data) kurum dışındaki herhangi bir firmaya ait buluta (cloud) yüklenmemelidir.

2. Dizi analizi sonucu elde edilen ham verilerden data analizi, biyoinformatik analiz yazılımında otomatik olarak yapılmalı ve vaıyantlar otomatik olarak belirlenmelidir.

3. Analiz yazılımı, önceden optimize ve genom tarayıcı ile entegre çalışmalı.

4. FASTQ dosya formatından VCF dosya formatına çevirim işlemi kurumdaki lokal sunucularda gerçekleşmelidir.

5. Analiz yazılımından elde edilen VCF dosyaları tek bir ara basamak ile değerlendirme yazılımına aktarılmalıdır.

6. Değerlendirme yazılımı, aşağıdaki maddelerde özellikleri tanımlanan bilgi veritabanlarını kullanarak kişiye özgü klinik rapor verilebilmesi için bi

1. Biyoinformatik yazılımı, varyant in-siliko analiz araçları olarak CADD, PolyPhen, SIFT, Mutation Taster, BLOSUM, Phylop, MaxEntScan, Gene Splicer, B-SIFT, QCI Inferred Activation'a erişim sağlamalıdır.

2. Biyoinformatik yazılımı, varyant ile ilgili popülasyon analizleri gerçekleştirebilmen ve Ancestry, ExAC, ESP, 1000 Genome gibi veribankalarına erişim sağlamalıdır. Bu bilgi bankalarındaki tüm veriler etnik gruplara göre allel dağılımı ve varyantın frekanslarını homozigosite açısından da rakamsal ve grafiksel olarak sunmalıdır.

3. Biyoinformatik yazılımı, bulunan varyant ile ilgili daha önceki literatür bilgilerini metaanaliz ile ortaya koyabilmeli, ilgili çalışmaların detaylarına erişimi direkt olarak sağlayabilmelidir.

4. Biyoinformatik yazılımı ile tespit edilen varyanta ait tüm literatür bilgisine ulaşımı sağlayabilmeli ve yayınlanmış tüm literatürleri tek tek özet şeklinde sunarak, gerektiğinde kullanıcı isteğine göre fîltrelemeye imkan vermelidir.

5. Biyoinformatik yazılımı ile tespit edilen varyantın kromozom ve ilgili gen üzerindeki lokasyonu grafiksel olarak gösterilebilmeli, aynı zamanda varyantın protein üzerine etkileri grafik üzerinde belirtilmelidir. Aynı grafikte tespit edilen varyantın

çevresindeki daha önce tespit edilmiş tüm varyantlar patojenitesine göre sınıflandırılmış olarak gösterilebilmelidir.

6. Biyoinformatik yazılımı genom tarayıcısını da entegre bir şekilde içermelidir.

7. Biyoinformatik yazılımı ile hasta fenotipi seçilebilmeli ve ACMG kriterlerini kullanarak fenotipe özgü olarak klinik kanıtlara dayalı değerlendirme yapmaya imkan sunmalıdır.

8. Biyoinformatik yazılımı ile tespit edilen varyatın fonksiyonel etkisi literatürde bildirilmiş ise, bu ayrı bir rapor halinde verilmeli ve ilgili literatür bilgisine ulaşılabilmelidir.

9. Vaıyant analizinde kullanılan biyoinformatik yazılım Jaspar, Encode, ClinVar gibi ücretsiz veri tabanlarının yanısıra lisanslı OMIM ve COSMIC veritabanları ve HGMD, PGMD, Pathways & Path to Phenotype, Curated Somatic Variants, Deep Curated Disease Variants veritabanları ile birlikte ilaç etiketleri, uluslararası guideline'lar ve klinik çalışma bilgilerine erişimi de desteklemelidir.

10. Yazılım, HGMD'nin profesyonel tam erişime imkan veren güncel versiyonlara erişim olanağı ile birlikte gelmelidir.

11. Varyant analizi sonucunda belirlenen patojenik varyantlar için tedaviye yönelik güncel kanıtlar mevcut tüm literatür bilgisi ile listelenmelidir. Her bir literatür linki ile ilgili bilgilere direkt erişim sağlanabilmelidir.

12. Güncel literatür bilgileri haftalık olarak güncellenmeli ve ilgili literatür listesine yazılım üzerinden direkt erişim olmalıdır.

13. Haftalık düzenli olarak giincellenen literatür bilgilerinden, her bir varyanta ait klinik vaka sayısı direkt olarak fıltrelenebilmeli ve listelenebilmelidir.

14. Yazılım, klinik ekzom veri analizi ve değerlendirmesi için fenotipe özgü varyant fıltrelemesini de içeren entegre bir iş akışına sahip olmalıdır.

15. Tedavi seçenekleri için kanıt seviyesi kesin varyant, pozisyon, gende fonksiyon kazanımı ve endikasyon durumuna göre fıltrelenebilmelidir.

16. Tedavide kullanılabilecek güncel ilaç bilgileri listelenmeli ve ilaçlara yanıt duyarlılık ya da dirençlilik şeklinde bildirilmelidir.

17. Tedavide kullanılabilecek ilaçların onay durumlarına (FDA vb.) göre fıltreleme yapılabilmelidir.

24. Entegre biyoinformatik yazılımının, sadece klinik raporlama aşamasında kullanılan bölümü bulutta (cloud) çalışmalı ve bu sayede tedavide kullanılabilecek ilaçlarla ilgili bölümün haftalık olarak güncel tutulması sağlanmalıdır.

25. Tedavide kullanılabilecek bir ilaç bulunmaması durumunda, ilgili varyanta yönelik tüm dünyada yürütülmekte olan ve halen hasta kabulü yapan klinik çalışmalar listelenmelidir. İstendiğinde coğrafi konuma göre fıltreleme yapılabilmelidir. Yürütülen klinik çalışmaların faz durumu (faz 1, faz 2, faz 3, faz 4) bilgisi ve merkeze ait iletişm bilgilerine erişim sağlanabilmelidir.

Not: Yukardaki verilen bioinformatik teknik özellikleri genel özelliklerdir. İhaleyi alan her firma örnek kabulden klinik raparlondırmaya kadar ilerleyen her etabı yeniden planlayabilir. Bunlar içerisinde kullanılacak bioinformatik yazılımı kulanıcı dostu ve dünyaca kabul edilmiş ve en az 5 farklı tanı merkezi tarafından kullanılmiş olmalıdır.

**I.a. Yeni Nesil Dizi Analizi Solid Kanser Paneli**

a) Tümörlerin birinci basamak testi olan ve en çok tedavi seçenekleri sunan kanser paneli test edilmelidir. Kanser test paneli ile en sık rastlanan akciğer, göğüs, kolon, yumurtalık ve cilt kanserlerindeki tümörlerle ilişkili en az 20 genin

{AKTI,1DH1,ALK,IDH2,BRAF,KIT, CTNNB1, KRAS,EGFR,MET,ERBB2, NRAS, ERBB3, PDGFRA, ESRİ,

PDGFRA,F0XL2,PIK3CA,GNA11,RAFI,GNAO,RET, TP53) her birindeki klinik olarak anlamlı varyantlar, yeni nesil sekanslama (NGS) metodu ile analiz edilmelidir.

b) Sistem ile solid tümör ve likit örneklerinden çalışma yapılabilmelidir.

c) Likit örneklerin izolasyon kiti ile uyumlu merkez tarafından optimize edilen ve seçilen özelliklerde özel kan alma tüpleri ücretsiz olarak verilmelidir.

d) Panellerin analizine imkan verecek biyoinformatik yazılım Madde La. Biyoinformatik ve Teknik Altyapısı'nda belirtilen özelliklere haiz olmalıdır.

**l.b. Yeni Nesil Dizi Analizi Akciğer Kanser Paneli**

a) Akciğer kanseri paneli ile akciğer kanserindeki tümörlerle ilişkili en az 70 genin {AKTI ,FGFR1 ,NF1 ,R1T1 ,ALK,FGFR2,NFE2L2,R0S1,AMERİ , FGFR3, NOTCHl ,R UNX1 T1,APC, FHIT, NRAS, SETD2,ARID1A, GRM8, NTRK1, SMAD4,A TM, HRAS, NT RK2, SMARCA4, BAI3,JAK2,NTRK3, SOX2,BAPl,KDR,PDGFRA, STK11 ,BRAF,KEA PLPIK3CA, TNFAIP3, CDKN2A, KIT, PIK3 CG, TP53,CDKN2B,KMT2D,PIK3R1, TS C1 , CREBBP, KRAS, PIK3R2, U2AF1 .CTNNBl ,LRP 1B,PKHD1 ,DDR2,MAP2Kl ,PTE N, EGFR, MDM2,PTPRD, EPHA5, MET, RARB, ERBB2, MGA, RASSF1, ERBB4, MIHI, RB1, FBXO7,MUC16, RBM10, FBXJV7,MYC, RET) herbirindeki klinik olarak anlamlı va?yant yeni nesil sekanslama (NGS) metodu ile analiz edilmelidir.

b) Sistem ile solid tümör ve likit materyal örneklerinden çalışma yapılabilmelidir.

c) Likit biyopsi izolasyon kiti ile uyumlu merkez tarafından optimize edilen ve seçilen özelliklerde özel kan alma tüpleri ücretsiz olarak verilmelidir.

**I.c. Yeni Nesil Dizi Analizi Meme Kanser Paneli**

a) Meme kanseri paneli ile meme kanserindeki tümörlerle ilişkili en az 90 genin {ACVR1B, CDKN2A, GENİ,NCORl,SEPT9,AKTI, CHEK2, HERC1,NEK2,SMAD4,A PC, CSMD1 ,HOXBl 3 ,NF1 ,SMARCA4,AR, CTNNBl, IRAK4, PALB2, STK11,A TM, DIR AS3,ITCH,PALLD,SYNE1,ATR,EGFR,KMT2C,PBRM1, TGFB1,AXIN2,EP300,KRA S, PCGF2,

TP 53, BAP I, EPCAM, MAP2K4, PIK3 CA, T RAF5, BARDI, ERBB2, MAP3K1, P1K3R1, VHL, BLM, ERBB3, MDM2, PMS1, WEE1, BMPRİA, ERCC4, MEDÎ2, PMS2,X RCC2,BRCA1, ESRİ, MEN 1, PPM1 L,XR CC3, BR CA 2, EX0C2, MLHİ, PTEN, ZBED4, BRIP1, EXT2, MRE11A,PTGFR, CASP8.FAM175A,MSH2,RAD50, CBFB, FANCC, MS H6, RAD51, CCND1, FBX032, MUC16,RAD51C, CDH1, FGFR1, MZJTYH, RAD51 D, C DK4, FGFR2,MYC,RB1, CDK6, GA TA3,NBN,RET) her birindeki klinik olarak anlamlı varyant yeni nesil sekanslama (NGS) metodu ile analiz edilmelidir.

b) Sistem ile solid tümör ve likit materyal örneklerinden çalışma yapılabilmelidir.

c) Likit biyopsi izolasyon kiti ile uyumlu merkez tarafından optimize edilen ve seçilen özelliklerde

özel kan alma tüpleri ücretsiz olarak verilmelidir,

 **l.d. Yeni Nesil Dizi Analizi Kolon Kanser Paneli**

a) Kolon kanseri paneli ile kolon kanserindeki tümörlerle ilişkili en az 70 genin (ACVR1B, CTNNB1, MIER3, SCG5,AKT1, DCC, MLHİ, SLC9A 9,APC, DMD, MLH3, S MA D2, A TM, EGFR, MSH2, SMA D4,A TP6V0D2, ENG, MSH3, SRC,AXIN2, EP3 00, MS H6.STK11, BAX, EPCAM, MUTYH, TC ERGİ, BLM, ERBB2, MYOİB, TCF7L2.BMPR1 A,FBXW7,NRAS, TGFBR2,BRAF,FGFR3,PALB2, TP53,BRCA1,FLCN,PIK3CA, WBSCR17, BR CA 2, FZD3.PIK3 R1,BUB1B, GALNT12.PMS1, CASP8, GPC6.PMS2, CDC27, GREMİ, POLD1, CDH1, KIT, POLE, CDK4,KRAS, PTEN, CDKN2A,MAP2K4,PTPN1 2,CHEK2,MAP7,RET, CTNNAÎ ,MET,RPS20) her birindeki klinik olarak anlamlı varyant yeni nesil sekanslama (NGS) metodu ile analiz edilmelidir.

b) Sistem ile solid tümör ve likit biyopsi örneklerinden çalışma yapılabilmelidir.

c) Likit biyopsi izolasyon kiti ile uyumlu merkez tarafından optimize edilen ve seçilen özelliklerde özel kan alma tüpleri ücretsiz olarak verilmelidir.

NOT-1. Farklı firmaların kitleriııdeki çeşitlilikten dolayı yukarıda verilen genlerde %5 lik farklaşmaya kadar değişiklikler kabul edilebilir.

NOT-2. Paneller hasta (1-18 ve 19. Kalemler kendi içerisinde)durumuna göre kendi içinde değiştirilebilir.

NOT-3. İhaleyi iki farklı firmanın alması durumunda cihaz bakım maliyeti test sayısına bölünerek test üzerinden cihaz bakım ücretleri firmalara denge bir şekilde paylaştırılacaktır.

NOT-4 Genel şartlarda 5. Kalemde verilen teknik kişi ihaleyi alan birden fazla firma olması durumunda en yüksek test sayısını alan firma tarafından sağlanmalıdır.