|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sıra No** | **Malzeme Adı** | **Birim** | **Miktar** | **Birim Fiyat** | **Toplam Tutar** |
| 1 | Yeni Nesil Dizileme Kiti | Test | 2424 |   |   |

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK ANABİLİMDALI

YENİ NESİL DİZİLEME KİT TEKNİK ŞARTNAMESİ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sıra No** | **Malzeme Adı** | **Miktar** |
| 1 | Yeni Nesil Dizileme Kiti | 2424 Test  |
|  | TOPLAM | 2424 Test |

1. GENEL ŞARTLAR
2. Çalışılacak bütün testler için ihale öncesinde demo yapılmalıdır.
3. 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.
4. Kopya sayısı değişiminin (CNV) hastalık yapıcı etkisi kanıtlanmış olan Herditer meme / over kanseri, Kistik Fibroz ve Klinik ekzom paneli gibi hastalıklarda 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.
5. İhale 1(bir) kalem olup gerekli tüm sarflar ve biyoinformatik hizmetleri birlikte verilmelidir. Üstlenici firma bu hizmetler için ayrıca bir ücret talep edemez.
6. 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.
7. İhalede teklif edilen kit ile çalışılmış gerçek hasta sonucu/raporu uyumlu olmalıdır.
8. Kitlerin UBB kaydı olmalıdır. UBB kaydı olmayan ürünler için kapsam dışı 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 yada 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 ,termal döngü, spektrofotometre ,otomatik multipipet, otomatik pipet seti, PCR cihazı ve manyetik stant cihazı (2 adet ) firma tarafından temin edilmelidir.
13. Farklı firmaların kitlerindeki çeşitlilikten dolayı teklif verilen genlerde %5 lik farklılaşmaya kadar değişiklikler kabul edilebilir.
14. Kalem içerisindeki kitler, hasta yoğunluğuna göre kendi içerisinde değiştirilebilir.

**Yeni Nesil Dizileme Kitlerin Teknik Şartnamesi**

|  |  |
| --- | --- |
| Test / Panel adı | Test adedi (yaklaşık) |
| 1**-**Ateşli hastalıklar paneli | 48 |
| 2-Kistik Fibrozis | 384 |
| 3-Duchenne Musküler Distrofı | 96 |
| 4-Marfan Sendromu | 24 |
|  5-BRCA 1 ve BRCA2 (Ailevi Meme Kanser Paneli) | 384 |
|  |
|  6-MODY | 96 |
| 7-Kardiyo Paneli(PED+HCM) | 32 |
| 8-Ailevi Adenopolipozis koli (FAP) | 16 |
| 9-Herediter Meme ve Över Kanser Paneli | 384 |
| 10**-**Alport Sendromu | 48 |
| 11**-**Fankoni Aplastik Anemisi Dizi Analizi paneli | 192 |
| 12- Tümör Hot Spot | 24 |
| 13-Kalıtsal Hastalıklar Paneli | 192 |
| 14-Nefropati Paneli | 192 |
| 15-İnfertilite Paneli | 96 |
| 16-Klinik Eksom Paneli | 96 |
| 17.Hematolajik malignite analiz kiti | 48 |
|  18.Nörofibromatozis Gen Paneli | 24 |
|  19.mtDNA Gen Panel | 48 |
|  **TOPLAM** |  **2424 test** |

* + 1. Ateşli Hastalıklar Paneli:

Teklif edilen yeni nesil dizileme kiti en az NLRP3, MVK, TNFRSF1A, NLRP12, PSTPIP1, NOD2, ELANE, IL1RN, LPIN2, ADA2, TNFRSF11A, CARD14, PSMB8, ILI ORA, IL10RB, NLRP7, MEFV genlerinin kodlayan bölgelerini ve exon intron sınırlarını en az 10 baz olacak şekilde kapsamalıdır.

* + 1. Kistik Fibrozis Geni Dizi Analizi:
			1. CE-IVD belgesi bulunmalı.
			2. Dizilenen bölge, CFTR geninin tüm kodlayan bölgesini kapsamalıdır.
			3. Ayrıca en çok bilinen en az 3 önemli intron bölge varyantını da (c.870- 1110J 113delTAAG, c.l680-886A>G ve C.3718-24770T...), içermelidir.
			4. Kit CNV analizine de yapabilmelidir.
		2. Duchenne Muscular Distrofi (Distrofin) Geni Dizi Analizi
			1. Distrofin geninin tüm kodlayan bölgesini içermelidir ve intron/ekzon bölgesine de en az 20 baz dizileyebilmelidir.
			2. Kit, kontrol amplikonları içermeli ve CNV tespiti de yapabilmelidir.
		3. Marfan Sendromu Dizi Analizi

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

* + 1. BRCA 1 ve BRCA 2 Ailevi Meme Kanser Paneli:
			1. Panel dahilinde BRCA1 ve BRCA2 genlerini içermeli ve genlerin tüm kodlayan ekzonları ve ekzon/intron sınırları kit içerisinde yer almalıdır.
			2. Kit taze tümör dokudan da çalışmaya uygun ve CE-IVD sertifikasına sahip olmalıdır.
		2. MODY Genleri Paneli

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

7. Kardiyo Paneli

Kit long QT, Short QT, Burugada send, ARVD, CPVD, IVF, ve AF gibi ani ölüme sebep olan sendromların tespiti için kullanılabilecektir. Panel en az aşağıda verilen genlerden oluşmalıdır: ABCC9, CALMİ, CAS02, CTNNA3, DES, DPP6, DSC2, DSG2, DSP, GJA1, JUP ,KCNA5, LMNA, NPPA, PLN, RYR2, TGFB3, TMEM43, TRDN, 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,* MYBPC3, MYH7, TNNI3, TNNT2, MYL2..

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

1. FAP (Ailevi Adenopolipozis koli) Genleri Paneli

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

1. Herediter Meme &Over Kanser Paneli

Panel en az aşağıda verilen genlerden oluşmalıdır:

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

1. Alport sendromu genleri Paneli

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

1. Fankoni Aplastik Anemisi Paneli

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

1. Kanser Paneli (Tümör Hot Spot)

Panel en az aşağıda verilen genlerden oluşmalıdır:

AKT, ALK, BRAF, CDKN2A, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB4, FGFR2, FGFR3, H3F3A, HIST1H3B, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MEK1, MET, NRAS, PDGFRA, PIK3R1, PIK3CA, PTEN, STK11.

1. Kalıtsal Hastalıklar Paneli

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

14. Nefropati Paneli

Panel en az, PKD1, PKD2, PKHD1, WT1, HNFlb(TSC2), CEP290, UMOD, TTC21B, FOXCl, DSTYK, PAX2, EYA1, SIX1, CLCN5, OCRL, PHEX, CASR, CTNS, SLC12A1, KCNJ1, BSND, CLCNKB, SLC12A3, NR3C2 , AVPR2, AOP2, AGXT, GRHPR, SLC34A1, CYP24A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, FN1, NPHS2, LAMB2, ATP6V0A4, ATP6V1B1, CRB2, CUBN, EMP2, KANK2, SLC4A1, SLC4A4,GANAB genleri içermelidir.

15.Erkek İnfertilitesi Paneli

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

* 1. Klinik Ekzom Paneli

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

**17. Hematolajik malignite Paneli**

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 varyasyona 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), RUNX1(hepsi), SETBP1 (4), SF3B1 (10-16), SRSF2 (1), TET2 (hepsi), TP53 (hepsi), TP53 (hepsi), U2AF1(2,6), WT1 (6-10), ZRSF2 (hepsi)*

**18.Nörofibromatozis Gen Paneli**

Temin edilecek kit *NF1, NF2, BRAF, CBL, MAP2K1, MAP2K2, HRAS, PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, NRAS, SHOC2, SPRED1*genlerini kodlayan bölgelerinin tamamını exon-intron kavşakları dahil olmak üzere %100 kapsamalıdır.

**19.mtDNA Gen Panel**

*mt-ATP6, mt-ND3, mt-TC, mt-TL1, mt-TS2, mt-ATP8, mt-ND4, mt-TD, mt-TL2, mt-TT, mt-CO1, mt-ND4L, mt-TE, mt-TM, mt-TV, mt-CO2, mt-ND5, mt-TF, mt-TN, mt-TW, mt-CO3, mt-ND6, mt-TG, mt-TP, mt-TY, mt-CYB, mt-RNR1, mt-TH, mt-TQ, mt-ND1, mt-RNR2, mt-TI, mt-TR, mt-ND2, mt-TA, mt-TK, mt-TS1*

**Kitlerin Veri analizi program özellikleri**

İstek yapılan 1.kalem Veri analiz Proğram özellikleri aşağıdaki gibi olmalıdır.

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 duyulmaksızın otomatik olarak aynı yazılım ile yapılabilmelidir.
5. Her çalışma ya da yükleme için her bir örneğin kalite skorlarını içerecek şekilde ayrı bir kalite kontrol raporu sunulmalıdır. (QA-Report).
6. 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.
7. Yazılım ISO 27001 belgesine de sahiptir. Bu sayede analiz edilen bilgilerin uluslararası standartta güvenirliğini sağlamalıdır.
8. Program, ihalede sunulan kitler ile uyumludur. Yeni geliştirilen kitler için de en çok 70 gün içerisinde analiz imkânı sunulmalıdır.
9. CE-IVD belgeli yeni nesil dizileme kitleri için sunulan analiz hizmeti yine CE-IVD’ olmalıdir.
10. Yazılım özellikleri:
	1. Doğruluğu arttırmak için çift eşleştirme (alignment and realignment) uygulanmalıdır.
	2. *Pattern Recognition* metodolojisine sahip olmalıdır.
	3. Machine Learning metodolojisine sahip olamlıdır.
	4. Artificial Intelligence metodolojisine sahip olmalıdır.
	5. *Germline* ve *Somatik* varyant analizi yapmalıdır.
	6. Tek Nükleotid Poliformizmi(SNP), Insersiyon, Delesyon ve gerekli olan durumlarda kopya sayısı değişimi (CNV) de tespit etmelidir.
	7. Panel şeklinde yapılan çalışmaları alt panellere indirgeyerek varyant analizi yapılmalıdır.
	8. Varyantların patojenitesine ve türler arasında korunmuşluğuna göre in silico (PolyPhen2, SIFT, Mutation Taster, GERP, PhyloP, LRT,EurogenTest) sınıflandırma ve filtreleme yapılır. Değerler rakamsal ve grafiksel olarak gösterilmelidir.
	9. Toplumsal veri tabanlarındaki ( ESP5400, G1000, ExAC) varyantın görülme sıklığı rakamsal ve grafiksel olarak gösterilirv ve filtreleme yapılmalıdır.
	10. 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.
	11. Programdan indirilecek VCF dosyası tüm anotasyon bilgilerini içermelidir.
	12. Güvenilirliği düşük olan varyantları ayrı bir yerde gösterir ve güvenilirliğinin düşük olma sebebi belirtilir.
	13. Varyant anotasyonu sırasında, varyantın aynı koşum içerisinde, aynı hesap içerisinde ve dünyadaki kullanım içerisindeki görülme sıklığı sayısal ve grafiksel olarak gösterilmelidir.
	14. Varyantın, varyant fraksiyonu (VF),okuma derinliği ve gen üzerindeki pozisyonu grafiksel olarak gösterilmelidir.
	15. IGV ile otomatik bağlantı sağlanılır ve ilgili varyantın okumaları görselleştirilir.
	16. Büyük gen panelleri veya ekzom analizi için filtreleme özelliği bulunmalıdır. Konulan filtrelerle yüzlerce ya da binlerce anlamsız varyant elenebilmelidir.
	17. Varyantları Artificial Intelligence temellerine dayanan algoritmalar kullanarak patojenitesine sınıflandırılmalıdır.
	18. 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.
	19. Varyantın görüldüğü diğer hastalara tek bir tuşla ulaşılırolmalıdır.
	20. Örneğin yeterli düzeyde amplifiye edilemeyen bölgelerini gösterir.
	21. 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.
	22. Analiz edilen genlerle ortak özellik gösteren homolog bölgeler (Pseudogene) hakkında uyarı vermelidir. Bu bölgeye bir varyant düşüyorsa kullanıcıya uyarı vermelidir.
	23. 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:
	1. Tedavide kullanılacak ilaç bilgileri ve ilaçlara yanıt bilgisi (hassas/dirençli) yer almalıdır.
	2. Varyantlarla ilişkilendirilmiş ilaçların hangi aşamada (aynı tümör için onaylanmış, farklı tümör için uygulanmış, klinik araştırma faz 1-4, araştırma amaçlı) olduğu yer almalıdır.
	3. Tedavide kullanılabilecek aynı ve farklı hastalıklar için onaylanmış (FDA, EMA,NICE, Clinical Society) ilaçlara ait bilgiler yer almalıdır.
	4. 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 filtrenebilmelidir.
	5. Varyantın kanser türleri arasındaki prognoz ve diagnoz durumu yer almalıdır.
	6. 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 yukarıda verilen veri analiz şartlarından daha az olmamak kaydıyla yeniden planlayabilir. Bunlar içerisinde kullanılacak bioinformatik yazılımı kulanıcı dostu ve dünyaca kabul edilmiş ve en az 10 farklı tanı merkezi tarafından kullanılmış olmalıdır.**