

TIBBİ GENETİK ANA BİLİM DALI
GENETİK HASTALIKLAR TANI MERKEZİ
KANSERDE GERMİNAL VE SOMATİK YENİ NESİL DİZİLEME TESTLERİ İÇİN
HİZMET ALIMI SÖZLEŞMESİ TEKNİK ŞARTNAMESİ

HİZMETİN KAPSAM VE TANIMI

Bu hizmet; Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'nde kanser tanı, tedavi ve taraması açısından germinal ve somatik mutasyon analizine yönelik Yeni Nesil Dizileme (NGS) tabanlı analiz ve klinik raporlama hizmetinin yürütülmesini kapsamaktadır.

Yüklenici firma aşağıdaki yükümlülükleri üstlenmektedir:

- Hizmet sağlayıcı firma, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi ruhsatına sahip olmalı veya ruhsatlı bir merkez ile sözleşme karşılığında burada sunulacak hizmetleri gerçekleştirdiğini belgelemelidir.
- Hizmet sağlayıcı firma, yeni nesil dizileme (NGS) teknolojilerini uygulama ve germinal ve somatik varyant analizi konusunda deneyimli olmalı; bu deneyimi talep hâlinde belgeleyebilmelidir.
- Hastalara ait materyaller tutanak karşılığında teslim alınacak, materyallerin test sonuçlarını etkileyecek şekilde bozulmaması ve özelliklerini kaybetmemesi için gerekli önlemler alınarak uygun koşullarda taşınacak ve muhafaza edilecektir.
- Veri üretimi için gerekli laboratuvar çalışmalarının (kütüphane hazırlama, kalite kontrol, dizileme) tamamı eksiksiz olarak yürütülecektir.
- Ham dizileme verisi (raw data) ve Ruhsatlı Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'nde görevli Tıbbi Genetik Uzmanının imzaladığı nihai rapor, hizmet alan Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'ne KVKK uyarınca gerekli önlemler alınarak teslim edilecektir.
- Tüm çalışmalar güncel bilimsel ve teknik kalite standartları çerçevesinde gerçekleştirilecek ve gerektiğinde güncellenecektir.
- Örneklerin, ilişkili evrakların ve genetik test sonuçlarının transferine ilişkin tüm masraflar yüklenici firma tarafından karşılanacaktır.

İş akışı, test için gerekli biyolojik örneklerin yükleniciye tutanakla teslim edilmesinden ham datanın, onaylı raporun ve ilişkili çıktılarının Merkez'e iletilmesine kadar geçen tüm süreci kapsamakta olup, analiz ve raporlama yüklenici tarafından gerçekleştirilecektir.

TEKNİK GEREKSİNİMLER

Numune ve Platform Uyumluluđu

- Analizler klinik kullanıma uygun ve üretici tarafından valide edilmiş NGS platformlarında gerçekleştirilmelidir.
- Laboratuvara gönderilecek örnekler her testin kendi özelinde kullanılacak şekilde; FFPE doku kesiti/bloğu, izole DNA, cfDNA ve/veya RNA ve EDTA'lı tüpte periferik kan formatında kabul edilebilmelidir.
- Sistem, FFPE tümör dokusu ve plazmadan elde edilen ctDNA örnekleriyle çalışmaya uygun olmalı ve DNA ve RNA temelli analizlerin aynı iş akışı içinde değerlendirilmesine olanak sağlamalıdır.
- **Solid Tümör Varyant ve Füzyon Panel için Testlerde**
 - FFPE solid tümör doku örneklerinden izole edilen DNA ve RNA ile çalışmaya uygun, NGS tabanlı IVD solid tümör paneli olmalıdır.
 - Panel, SNV, Indel, gen füzyonu, kopya sayısı değışikliği/amplifikasyon ve MSI analizini aynı iş akışı içerisinde değerlendirebilmelidir.

Somatik Kanser Paneli

FFPE solid tümör dokusundan elde edilen DNA ve RNA ile çalışmaya uygun, en az 50 gen kapsayan NGS tabanlı bir IVD panel olmalıdır. Panel, SNV, Indel, CNV ve bilinen/yeni gen füzyonlarını aynı iş akışı içinde değerlendirebilmelidir. Başta akciğer, kolon ve meme kanserleri olmak üzere sık görülen solid tümörlerde hedefe yönelik tedavi kararını destekleyecek klinik olarak anlamlı biyobelirteçleri kapsaması zorunludur. Raporlama süresi numunenin laboratuvara ulaşmasından itibaren en fazla 10 iş günü olmalıdır.

Likit Biyopsi Paneli

Plazma cfDNA'sından sirküle tümör DNA'sını (ctDNA) hedefleyen, en az 50 gen kapsayan NGS tabanlı panel olmalıdır. Doku biyopsisinin uygulanamadığı ya da uygulanmasının riskli olduğu durumlarda, hastalık takibinde ve tedaviye direnç mekanizmalarının belirlenmesinde kullanılabilir kapasitede olmalıdır. Raporlama süresi en fazla 10 iş günü olmalıdır.

Myeloid Paneli (DNA + RNA Füzyon Paneli)

Başta Akut Miyeloid Lösemi ve Kronik Miyeloid Lösemi olmak üzere myeloid kökenli hematolojik kanserlerde kullanılmalıdır. DNA ve RNA'yı birlikte analiz ederek hotspot/tam ekzon taraması ile gen füzyonu tespit edebilmelidir. Panel prognoz, tedavi seçimi ve tedavi yanıtı izlemi açısından klinik kılavuzlarda tanımlanmış kritik biyobelirteçleri içermelidir. Raporlama süresi en fazla 10 iş günü olmalıdır.

Genişletilmiş Somatik Kanser Paneli – Doku

FFPE doku örneklerinden çalışan, en az 150 gen kapsayan, DNA mutasyon analizi ile birlikte gen füzyonu tespitini de entegre eden genişletilmiş NGS panel olmalıdır. SNV, Indel, CNV ve

füzyon değişkenlerini tespit edebilmelidir. Panel, DNA düzeyinde hem hotspot hem de tam ekzon taramalı genleri içermeli, RNA düzeyinde ise bilinen ve literatürde tanımlanmamış novel füzyon transkriptlerini tespit edebilmelidir. Raporlama süresi en fazla 10 iş günü olmalıdır.

Kapsamlı Genomik Profilleme Paneli

Tüm kanser türlerinde kullanılacak, en az 500 gen kapsayan, DNA ve RNA tabanlı kapsamlı genomik profilleme testi olmalıdır. Panel, SNV, Indel, seçili genlerde CNV değişimleri ile bilinen ve literatürde henüz tanımlanmamış novel füzyon ve splice varyantlarını tek bir iş akışında tespit edebilmelidir. Tümör Mutasyon Yüğü (TMB) analizi zorunlu olup sonuçlar mutasyon/Mb cinsinden raporlanmalıdır. HRD skoru da panel kapsamında hesaplanabilmeli ve PARP inhibitörü tedaviye uygunluk değerlendirmesine katkı sunmalıdır. MSI durumu belirlenebilmeli ve immünoterapi yanıtı yönelik PD-L1 ile ilişkili biyobelirteç analizi de kapsamda olmalıdır. Raporlama süresi en fazla 14–21 iş günü olmalıdır.

Numune Kalite Kontrolü

- Numune kabulü sonrasında nükleik asit kalite ve miktarı değerlendirmesi yapılmalı; minimum kalite kriterlerini karşılamayan örnekler için çalışma öncesinde kurum yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilmelidir. Kalitesinden emin olunmalıdır. Gerekliyse, zaman kaybı yaşanmadan yeni bir numuneden çalışma başlatılabilmelidir.
- Kütüphane hazırlama öncesinde ve dizileme cihazına yüklenmeden önce olmak üzere iki ayrı kalite kontrol basamağı uygulanmalıdır.

Analiz Süreci

- Ham dizileme verileri valide edilmiş biyoinformatik analiz platformlarında işlenmeli; kalite kontrolü, hizalama (alignment), varyant çağırma (variant calling), anotasyon ve klinik yorumlama süreçleri entegre şekilde yürütülmelidir.
- Hedef bölgelerde ortalama kapsama derinliği en az 500×; cfDNA analizlerinde ise en az 1000× olmalıdır.
- Plazma örneklerinde analiz duyarlılığı en az %0,2 VAF düzeyindeki varyantları güvenilir biçimde saptayabilecek seviyede olmalıdır.
- Analiz yöntemi, tümör heterojenitesi ve düşük allel frekanslı somatik varyantların güvenilir biçimde saptanmasına uygun duyarlılıkta olmalıdır.
- Analitik özgüllüğün artırılması amacıyla UMI (Unique Molecular Identifier) veya eşdeğer moleküler barkodlama/hata düzeltme teknolojileri kullanılmalıdır.
- Tümör mutasyon yükü (TMB) analizi yapılabilmesi ve sonuçlar mutasyon/Mb cinsinden raporlanmalıdır.
- Her dizileme çalışması (run) için kalite kontrol raporu oluşturulmalı ve talep hâlinde kurum ile paylaşılmalıdır.

- Analiz sonuçları FASTQ, BAM ve VCF formatlarında arşivlenebilmeli ve test raporlarıyla birlikte kurumla paylaşılmalıdır.

Biyoinformatik Analiz ve Raporlama

- Ham dizileme verileri, ilgili panel ile uyumlu ve valide edilmiş biyoinformatik analiz platformlarında işlenmeli, kalite kontrol, hizalama, varyant çağırma, anotasyon ve klinik yorumlama süreçleri entegre şekilde yürütülmelidir.
- Varyant yorumlamasında ACMG/AMP kriterleri veya eşdeğer uluslararası kılavuzlar ile ClinVar, COSMIC, dbSNP ve OncoKB gibi güncel veritabanları kullanılmalıdır.
- Rapor formatı, hedefe yönelik tedavi kararlarını destekleyen, onkoloji kılavuzlarıyla ilişkili klinik açıdan anlamlı biyobelirteçlerin değerlendirilmesine olanak sağlamalıdır. Nihai raporda saptanan varyantlar, klinik anlamlılık düzeyleri, hedefe yönelik tedavi ilişkileri, olası direnç mekanizmaları ve kullanılan referans kaynakları açıkça belirtilmelidir.

Kalite ve Akreditasyon

- Hizmet sağlayıcı laboratuvar ilgili ulusal ve uluslararası kalite standartlarına uygun faaliyet göstermelidir. Kullanılan test, panel ve reaktifler CE-IVD, IVDR veya eşdeğer düzenleyici standartlara uygun olmalıdır.
- ISO 15189, CAP, CLIA veya eşdeğer kalite akreditasyonlarından en az birine sahip olunması tercih nedeni sayılacaktır.
- Hizmet sağlayıcı talep hâlinde analiz yöntemi, biyoinformatik pipeline, kalite kontrol kriterleri, minimum numune kabul standartları ve analitik validasyon verilerine ilişkin teknik dokümanları kurumla paylaşmakla yükümlüdür.

Transfer ve Lojistik

- Numune transferine ilişkin taşıma koşulları ve soğuk zincir prosedürleri hizmet sağlayıcı tarafından yazılı olarak tanımlanmalı ve eksiksiz uygulanmalıdır.
- Örneklerin, evrakların ve test sonuçlarının transferine ilişkin tüm masraflar yüklenici tarafından karşılanacaktır.

Teklif Sunum Koşulları

- Teklif dosyasında, yönteme ait analitik validasyon verileri, duyarlılık/özgüllük performans bilgileri ve destekleyici bilimsel yayınlar sunulmalıdır.
- Örnek kalite kontrol çıktıları ile örnek biyoinformatik analiz ve raporlama örnekleri teklif kapsamında paylaşılmalıdır.
- Numune kabul kriterleri, minimum örnek gereksinimleri, raporlama süreleri ve referans merkez bilgileri açıkça belirtilmelidir.

- Teklifler, test başına birim fiyat esasına göre hazırlanacak olup değerlendirme, teknik uygunluk kriterlerine göre yapılacaktır.

TEST LİSTESİ

Test Adı	Min. Gen Sayısı	Varyant Tipleri	Materyal	Rapor Süresi
Somatik Kanser Paneli (Doku)	≥ 50	SNV, Indel, CNV, Füzyon	FFPE Doku	≤ 10 iş günü
Likit Biyopsi Paneli	≥ 50	SNV, Indel, CNV, Füzyon	Plazma (cfDNA)	≤ 10 iş günü
Myeloid Paneli (DNA + RNA)	≥ 45 DNA + ≥ 30 Füzyon Geni	SNV, Indel, Füzyon, Ekspresyon	Periferik Kan / Kemik İliği	≤ 10 iş günü
Genişletilmiş Somatik Kanser Paneli (Doku)	≥ 150	SNV, Indel, CNV, Füzyon, Splice Varyant	FFPE Doku	≤ 10 iş günü
Kapsamlı Genomik Profillemeye HRD + TMB Dahil	≥ 500	SNV, Indel, CNV, Füzyon, Splice Varyant, TMB, HRD, MSI	FFPE Doku	14–21 iş günü
Tüm Ekzom Dizileme	Protein kodlayan tüm genler dizilenir + Mitokondrial genom (gerekirse farmakogenetik analiz raporu istenebilir!)	SNV, Indel, CNV	Periferik Kan	14–21 iş günü
Tüm Genom Dizileme	Protein kodlayan/kodlamayan genler, intronik bölgeler ve regülatör diziler, intergenik bölgeler dahil olmak üzere tüm genom dizilenir	SNV, Indel, CNV	Periferik Kan	14–21 iş günü
Kalıtısal kanser paneli	≥ 500	SNV, Indel, CNV	Periferik Kan	10-14 iş günü
Signatera			Plazma (cfDNA)	
Mamaprint			FFPE Doku	
Oncotype			FFPE Doku	