

EXPEDIENTE: 2020-0-139

**PLIEGO DE CONDICIONES TECNICAS RELATIVO PARA EL SUMINISTRO DE REACTIVOS PARA EL ESTUDIO GENETICO DE CANCER HEREDITARIO CON DESTINO AL SERVICIO DE BIOQUIMICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE.**

**OBJETO DEL CONTRATO**

El presente contrato tiene por objeto el suministro de reactivos, materiales, y cesión de equipamiento necesario para el estudio genético de cáncer hereditario, en el laboratorio de diagnóstico genético del Servicio de Bioquímica del Hospital.

LOTE	Nº Orden	DESCRIPCIÓN
1	1	REACTIVO GENERACIÓN LIBRERIAS GENES CANCER HEREDITARIO
	2	REACTIVO AMPLIFICACION LIBRERIAS GENES CANCER HEREDITARIO
	3	TUBOS DE 0,2 ML PARA PCR EN TIRAS.
	4	PLACA CODIGO BARRAS IDENTIFICACION MOLECULAR PACIENTES
	5	REACTIVO PARA CUANTIFICACIÓN DE ALTA SENSIBILIDAD Y EVALUACION DE CALIDAD MEDIANTE ELECTROFORESIS CAPILAR
	6	SOPORTE PARA CUANTIFICACIÓN DE ALTA SENSIBILIDAD Y EVALUACION DE CALIDAD MEDIANTE ELECTROFORESIS CAPILAR
	7	REACTIVOS SECUENCIACION PARA CARRERA PEQUEÑO FORMATO
	8	REACTIVO CONTROL CALIDAD CARRERA NGS PEQUEÑO FORMATO
	9	REACTIVOS SECUENCIACION PARA CARRERA GRAN FORMATO
	10	REACTIVO CONTROL CALIDAD CARRERA NGS GRAN FORMATO

## 1. ESPECIFICACIONES GENERALES

- La oferta incluirá todos los reactivos necesarios para identificar o confirmar la presencia o ausencia de variantes, SNV e *indels* en las regiones codificantes completas de los genes APC, ATM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11 y TP53 en línea germinal de pacientes con cáncer o individuos con un riesgo elevado de cáncer por sospecha de síndromes de cáncer hereditario.
- La metodología propuesta permitirá además la detección simultánea de variaciones de número de copias (*Copy Number Variations*, CNV) en los genes arriba indicados.
- La oferta incluirá todos los reactivos necesarios para analizar las muestras en equipos de secuenciación masiva de sobremesa con capacidad para la amplificación clonal de moléculas individuales, secuenciación mediante química de secuenciación SBS (*seq by synthesis*) de terminadores reversibles, con opción a lecturas de las moléculas clonadas en dos sentidos (*pair-end*) y generación autónoma de archivos de salida FASTQ.
- La oferta debe incluir reactivos para un equipo de secuenciación masiva con capacidad de procesamiento intermedia (mínimo 24 muestras), cumpliendo las especificaciones en parámetros de calidad referidas en los apartados de abajo.
- La oferta debe incluir además reactivos para un equipo de secuenciación masiva con alta capacidad de procesamiento (mínimo 96 muestras), cumpliendo las especificaciones en parámetros de calidad referidas en los apartados de abajo.
- La oferta incluirá una metodología para la verificación de la integridad, distribución de tamaños y concentración de las muestras y librerías generadas.
- Debe incluirse en la propuesta el acceso a una plataforma de análisis bioinformático de los datos brutos obtenidos tras las carreras, incluyendo anotado y clasificación de variantes.
- La oferta incluirá el equipamiento necesario para la correcta realización de los protocolos técnicos necesarios.
- La oferta debe incluir equipamiento isoterma para almacenaje de reactivos y librerías generadas en condiciones adecuadas.

## 2. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DE LOS REACTIVOS Y FUNGIBLES

- Los materiales, reactivos y equipos necesarios para la técnica ofertada deberán reunir las siguientes características imprescindibles:
- Los reactivos a incluir deben consistir en un panel de captura mediante hibridación de sondas dirigido a todos los exones codificantes de los genes anteriores mencionados, cubriendo también las regiones intrónicas flanqueantes de los mismos, comprendiendo así los sitios de *splicing* (al menos +/- 10pb).
- El panel debe permitir el análisis de variantes SNV, *indels* y CNV en todos los genes en varios pacientes en paralelo.
- Debe permitir la detección de inserciones Alu.
- El panel deberá tener una sensibilidad y especificidad de 100% y permitir obtener un elevado grado de lecturas "on-target" (>79%) y de uniformidad de cobertura (> 99%).
- Deberá permitir obtener >99,9% de las regiones cubiertas con una profundidad de >200x.

- Se deberá incluir todos los reactivos específicos y auxiliares (incluyendo los necesarios para los chequeos de calidad y cuantificaciones) necesarios al procesamiento de las muestras a partir de ADN hasta la obtención del *pool* final de librerías a secuenciar.
- La oferta debe incluir tubos de 0,2uL para PCR en formato de tiras suficientes para el procesamiento de muestras indicadas abajo utilizando pipetas multicanal.
- La cantidad de reactivos ofertados permitirá el procesamiento de al menos 720 muestras/año.
- La cantidad de reactivos ofertados permitirá el procesamiento de al menos 240 muestras/año en un equipo de secuenciación masiva con capacidad de procesamiento intermedio (24 muestras/carrera)
- La cantidad de reactivos ofertados permitirá el procesamiento de al menos 480 muestras/año en un equipo de secuenciación masiva con capacidad de procesamiento alta (96 muestras/carrera).
- En particular, la oferta deberá incluir los reactivos necesarios para el etiquetado molecular de muestras de distintos orígenes o pacientes, con al menos 96 índices distintos.
- La calidad de lectura del dato crudo generado deberá ser superior a Q30 (1 error de cada 1000 bases leídas).
- Todos los reactivos deberán incluir fecha de caducidad, y a la fecha de suministro esta deberá de ser como mínimo de 6 meses.
- Cualquier cambio de las características de los reactivos será comunicado con un tiempo no inferior a un mes, no suponiendo nunca un incremento en el coste del producto o pérdida de alguna de las características referidas en presente pliego.

### 3. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DEL SOFTWARE DE ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO

- El adjudicatario deberá incluir el software de análisis y almacenamiento de datos suficientes para cubrir los genes incluidos en el panel ofertado. Dicho software deberá permitir hacer el análisis bioinformático y la identificación, anotación e interpretación de las variantes encontradas, así como la emisión de informes de acuerdo con las especificaciones abajo indicadas.
- El software incluido en la oferta y los flujos de trabajo de análisis bioinformático contemplados deberán estar debidamente validados para los reactivos ofertados.
- El software y los reactivos incluidos deberán ser fabricados por empresas certificadas para las normativas ISO 13485 y ISO 27001 y cumplir con la normativa vigente en Protección de Datos de Carácter Personal.
- Se deberá disponer de un programa de validación de todo el flujo de trabajo (*wet & drylab*), desde la preparación de librerías hasta el análisis bioinformático de los datos, para establecer y demostrar el rendimiento analítico de la prueba. Como resultado del programa de validación deberá ser emitido un informe oficial por empresa certificada de forma a facilitar la obtención de la certificación ISO 15189 por parte del laboratorio.
- Almacenamiento de datos obtenidos (FASTQ, BAM y VCF) y posibilidad de visualización y reanálisis bioinformático de 5 años como mínimo.

- Los datos deberán ser almacenados en servidores certificados según la normativa ISO 27001 de forma que se cumpla con la legislación europea (GDPR- EU Regulation 2016/679).

-El adjudicatario se compromete a facilitar si fuera necesario archivos con las variantes de secuencias de ADN de las muestras analizadas de experimentos concretos o de toda la serie histórica a fin de poder explotar por parte del laboratorio la base de datos de variantes generada. Este listado de variantes ha de ofrecerse conforme a las necesidades del laboratorio en archivos crudos o filtrados en formatos de uso corriente en el almacenaje, procesado y clasificación de variantes de secuencia de ADN (p.ej. VCF o CSV).

-El propietario de la base de datos de variantes de ADN obtenida será siempre el Hospital 12 de Octubre, siendo necesaria su autorización para cualquier explotación de la misma. El Hospital 12 de Octubre se reserva el derecho de modificación o borrado de la base de datos de variantes generada por el mismo.

- El panel debe ser capaz de discernir entre PMS2 y su pseudogen PMS2CL.

- El software de análisis deberá incluir una pre-clasificación de las variantes según las guías de la ACMG.

- El software de análisis deberá permitir la obtención de "Informes de Calidad" para cada carrera que permitan evaluar los parámetros de calidad de la misma y de sus muestras.

- El software deberá hacer los alineamientos de las secuencias brutas (FASTQ) y la identificación de variantes de forma automática utilizando algoritmos previamente validados para los reactivos propuestos.

- Tras el análisis de los resultados y la identificación de variantes, el software deberá proporcionar también su anotación y una pre-clasificación en distintas clases según su grado de patogenicidad.

- El software deberá permitir la emisión de informes de resultados tras la revisión del usuario.

- El software deberá permitir restringir el análisis sólo a los genes de interés, dependiendo del consentimiento informado firmado por el paciente.

- El software deberá permitir determinar el cálculo de cobertura de paneles virtuales de genes.

- El software debe integrarse automáticamente en el software IGV.

- El software debe integrar el acceso directo a bases de datos de variantes de probada utilidad con actualización periódica a las últimas versiones accesibles: bases de datos poblacionales (p.ej. GnomAD), bases de datos de utilidad clínica (p.ej. ClinVar) y de utilidad variantes somáticas en cáncer (p.ej. COSMIC).

- Para ayudar a la interpretación de las variantes encontradas, en particular las que no se encuentren descritas en las principales bases de datos, el software deberá indicar de forma automática los scores de los principales algoritmos de predicción de función proteica (al menos los programas clásicos SIFT, PolyPhen-2 y *Mutation Taster*).

- Para ayudar a la interpretación de potenciales variantes de *splicing* encontradas se deberá disponer algoritmos de predicción tanto de las regiones de *splicing* como de sus *enhancers* (p.ej. NNSPLICE, SpliceSite Finder, ESEFinder) además de un entorno de visualización del contexto genómica de las variantes a fin de facilitar su análisis e interpretación.

- La plataforma de análisis deberá poder instalarse en múltiples dispositivos y con la creación de un número ilimitado de usuarios, sin costes adicionales.
- El software de análisis deberá permitir el acceso anónimo a la clasificación de variantes genéticas realizadas por otros centros.
- El software deberá constituir una base de datos integrada que se alimenta automáticamente con cada carga, dando la posibilidad de realizar una búsqueda por gen, posición, transcripto, etc. dentro de la cuenta del laboratorio de una manera simple y rápida.

#### **4. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DEL EQUIPAMIENTO ANALÍTICO y DE ALMACENAMIENTO DE REACTIVOS Y MUESTRAS.**

- El adjudicatario cederá el equipo de secuenciación masiva necesario para el análisis de las muestras durante la vigencia del contrato con una capacidad de procesamiento mínima de 24 muestras conforme a las especificaciones técnicas de calidad especificadas en otros apartados.
- La oferta deberá incluir un soporte, mesa o poyata sobre el que colocar el equipo de secuenciación masiva, ajustado al espacio que será asignado por los responsables del Área de Genómica del Hospital 12 de Octubre.
- Además, se deben incluir igualmente todos los equipos auxiliares necesarios para el correcto funcionamiento de la técnica y ejecución de los chequeos de calidad.
- La oferta debe incluir dos juegos de pipetas multicanal que permitan llevar a cabo el protocolo de trabajo procesando en un solo pipeteo varias muestras a la vez.
- La oferta debe incluir dos microfugas de sobremesa con adaptadores para tubos de PCR de 0,2uL y tiras de tubos de PCR de 0,2uL.
- La oferta debe incluir un equipo de electroforesis digital para la verificación de la integridad, distribución de tamaños y concentración de las muestras y librerías generadas.
- La oferta debe incluir un equipo de pequeño tamaño para la cuantificación fluorimétrica de la concentración de ADN de muestras y librerías generadas.
- La oferta debe incluir un termociclador en formato de placa de 96 pocillos que permita la incubación de muestras en el proceso de generación de librerías.
- La oferta debe incluir un bloque termostatzado con agitación y los adaptadores necesarios para tubos de 1,5ml y placas de 96 pocillos para la incubación isoterma de muestras y reactivos.
- La oferta debe incluir soportes para la separación magnética de *beads* de enriquecimiento en formato de 96 pocillos y tubos de 1,5ml.
- Los equipos isoterms suministrados para el almacenaje de reactivos y librerías han comprender 2 congeladores (-20°C) y una nevera (4°C) y tener cada uno de ellos una capacidad mínima neta de 300L.
- Durante la vigencia del contrato el adjudicatario, se compromete al mantenimiento de los equipos cedidos, tanto preventivo, como correctivo ante cualquier avería, rotura, etc., así como a los costes asociados, mano de obra, material, etc...
- En caso de averías, roturas u otras eventualidades que impidieran el uso de los equipos cedidos, la asistencia técnica se realizará en menos de 24 horas desde el aviso.

- Si el equipo no es reparable en menos de 48 horas, el adjudicatario planteará soluciones alternativas como por ejemplo la externalización de las muestras a otros centros a fin de garantizar la no acumulación de demoras.

**MUESTRAS SOLICITADAS PARA LA EVALUACIÓN DE LOS PRODUCTOS: NO**

- No obstante, y durante el período de evaluación técnica de los productos ofertados, **se podrán solicitar muestras** en aquellos casos que se considere necesario, requisito imprescindible para poder valorar la calidad del producto.

**OTROS**

El presente pliego, así como el de Cláusulas Administrativas Particulares, será incorporado como parte del contrato.

Madrid, 02 de Junio de 2020

SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS / BIOQUÍMICA CLÍNICA



Fdo.: Dra. López Jiménez  
JEFE DE SERVICIO DE BIOQUÍMICA

EXPEDIENTE: 2020-0-139

OBJETO: SUMINISTRO DE REACTIVOS PARA EL ESTUDIO GENETICO DE CANCER HEREDITARIO PARA EL SERVICIO DE BIOQUIMICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

						PRESUPUESTO					
LOTE	ORDEN	DESCRIPCION ARTICULO	UD DE MEDIDA	CANTIDAD 24 MESES	PRORROGA 24 MESES	PRECIO S/IVA	BASE IMPONIBLE	IVA 21%	IMPORTE TOTAL	VALOR ESTIMADO (incluida 20% modificación)	EPIGRAFE
1	1	REACTIVO GENERACION LIBRERIAS GENES CANCER HEREDITARIO	det	1440	1.440	295,583333	425.640,00	89.384,40	515.024,40	936.407,999	27002
	2	REACTIVO AMPLIFICACION LIBRERIAS GENES CANCER HEREDITARIO	det	1440	1.440	0,000000	0,00	0,00	0,00	0,000	27002
	3	TUBOS DE 0,2 ML PARA PCR EN TIRAS	ud	7700	7.700	0,000000	0,00	0,00	0,00	0,000	27002
	4	PLACA CODIGO BARRAS IDENTIFICACION MOLECULAR PACIENTES	ud	1440	1.440	0,000000	0,00	0,00	0,00	0,000	27002
	5	REACTIVO PARA CUANTIFICACION DE ALTA SENSIBILIDAD Y EVALUACION DE CALIDAD MEDIANTE ELECTROFORESIS CAPILAR	det	1440	1.440	0,702916	1.012,20	212,56	1.224,76	2.226,838	27002
	6	SOPORTE PARA CUANTIFICACION DE ALTA SENSIBILIDAD Y EVALUACION DE CALIDAD MEDIANTE ELECTROFORESIS CAPILAR	det	1440	1.440	0,886111	1.276,00	267,96	1.543,96	2.807,200	27002
	7	REACTIVOS SECUENCIACION PARA CARRERA PEQUEÑO FORMATO	det	480	480	72,333333	34.720,00	7.291,20	42.011,20	76.384,000	27002
	8	REACTIVO CONTROL CALIDAD CARRERA NGS PEQUEÑO FORMATO	det	480	480	1,975000	948,00	199,08	1.147,08	2.085,600	27002
	9	REACTIVOS SECUENCIACION PARA CARRERA GRAN FORMATO	det	960	960	20,520313	19.699,50	4.136,90	23.836,40	43.338,900	27002
	10	REACTIVO CONTROL CALIDAD CARRERA NGS GRAN FORMATO	det	960	960	0,583333	560,00	117,60	677,60	1.232,000	27002
							<b>483.855,70</b>	<b>101.609,70</b>	<b>585.465,40</b>	<b>1.064.482,54</b>	