

EXPEDIENTE: 2024-0-14

PLIEGO DE CONDICIONES TECNICAS RELATIVO PARA EL SUMINISTRO DE REACTIVOS NGS PARA EL ESTUDIO GENETICO DE CÁNCER HEREDITARIO Y BIOMARCADORES PARA TRATAMIENTO ONCOLÓGICO CON DESTINO AL SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS-BIOQUÍMICA CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE.

OBJETO DEL CONTRATO

El presente contrato tiene por objeto el suministro de reactivos, material fungible, y cesión en uso del equipamiento necesario durante la vigencia del contrato, para el estudio genético mediante panel NGS multigen de genes relacionados con cáncer hereditario, y biomarcadores para tratamiento en oncología (DPYD, UGT1A1), en el laboratorio de Cáncer Hereditario del Servicio de Análisis Clínicos-Bioquímica del Hospital.

El laboratorio de Cáncer Hereditario realiza el diagnóstico genético en familias con pacientes con cáncer a una edad temprana, con múltiples casos de cáncer en la familia y/o para la indicación de tratamiento oncológico (inhibidores de PARP/BRCA1/2, 5'Fluorouracilo/DPYD, irinotecán/UGT1A1).

El laboratorio presta servicio a una amplia población, ya que incluye todos los estudios genéticos de cáncer hereditario del:

- Hospital Universitario 12 de Octubre.
- Hospital Universitario de Getafe.
- Hospital Universitario Severo Ochoa.
- Hospital Universitario de Móstoles.
- Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
- Hospital Infanta Cristina.
- Hospital del Tajo.

El expediente consta del siguiente lote:

LOTE 1: REACTIVOS PARA EL ESTUDIO GENETICO DE CÁNCER HEREDITARIO Y BIOMARCADORES

LOTE	Nº Orden	DESCRIPCIÓN
1	1	REACTIVO GENERACIÓN LIBRERIAS GENES CANCER HEREDITARIO
	2	REACTIVO PARA CUANTIFICACIÓN DE ALTA SENSIBILIDAD Y EVALUACION DE CALIDAD MEDIANTE ELECTROFORESIS CAPILAR
	3	SOPORTE PARA CUANTIFICACIÓN DE ALTA SENSIBILIDAD Y EVALUACION DE CALIDAD MEDIANTE ELECTROFORESIS CAPILAR
	4	REACTIVOS SECUENCIACION PARA CARRERA PEQUEÑO FORMATO

LOTE	Nº Orden	DESCRIPCIÓN
1	5	REACTIVOS SECUENCIACION PARA CARRERA GRAN FORMATO
	6	REACTIVO CONTROL CALIDAD CARRERA NGS
	7	REACTIVO GENOTIPADO DPYD (5-FU)
	8	REACTIVO GENOTIPADO UGT1A1 (IRINOTECÁN)

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 al menos los genes: ACD, APC, ATM, BARD1, BAP1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CDK4, CHEK2, DICER1, EPCAM, HOXB13, MC1R, MITF, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NTHL1, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, POT1, PTEN, PTCH1, RAD51C, RAD51D, RB1, SMAD4, SUFU, STK11, TERT 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 (*paired*) y generación autónoma de archivos de salida FASTQ.
- La oferta incluirá los reactivos de amplificación de librerías de genes cáncer hereditario, sin coste adicional como mínimo en la misma cantidad de los reactivos solicitados en el orden 1 del anexo al pliego, así como tubos de 0,2 ml para PCR y placas con código de identificación molecular.
- La oferta debe incluir reactivos para un equipo de secuenciación masiva con capacidad de procesado 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 procesado (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 deberá de incluir un equipo automatizado para la preparación de diversos protocolos para la generación de librerías NGS con capacidad de procesamiento de hasta 24 muestras al mismo tiempo, y así como todo los fungibles necesarios para la correcta realización de los protocolos técnicos correspondientes.
- La oferta deberá de incluir un sistema para el genotipado de distintos SNPs mediante NGS que permitan la identificación inequívoca de las muestras. Deberá de incluir el software necesario para su análisis posterior y asegurar de esta manera la trazabilidad completa en al menos un 20% del total de las muestras NGS.
- La oferta incluirá todos los reactivos necesarios para la detección de las 6 mutaciones más fuertemente asociadas con la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD) para el tratamiento con 5´ fluorouracilo (5-FU), y de la mutación más fuertemente asociada a un descenso de la actividad de la enzima UGT1A1 para el tratamiento con irinotecán mediante análisis de fragmentos.
- El adjudicatario deberá proveer de hasta 7 esquemas o programas de control de calidad externo al laboratorio para la intercomparación de resultados necesaria para su acreditación por la norma ISO15189.
- El adjudicatario deberá garantizar la conectividad e integración de todos los equipos y sistemas software ofertados. Además, los gastos que originen dichas conexiones, correrán a cuenta de la empresa adjudicataria.

Los equipos conectados a la red local de hospital deberán mantenerse actualizados por el proveedor, especialmente en lo relativo a parches del sistema operativo y de seguridad.

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 NGS 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.
- 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 todos los accesorios y fungibles necesarios para el equipo automatizado para la preparación de librerías NGS.
- La oferta debe incluir tubos de 0,2uL para PCR en formato de tiras suficientes para el procesado de muestras indicadas abajo utilizando pipetas multicanal.

- La cantidad de reactivos ofertados permitirá el procesado de al menos 1.392 muestras/año.
- La cantidad de reactivos ofertados permitirá el procesado de al menos 144 muestras/año en un equipo de secuenciación masiva con capacidad de procesado intermedio (24 muestras/carrera)
- La cantidad de reactivos ofertados permitirá el procesado de al menos 1.248 muestras/año en un equipo de secuenciación masiva con capacidad de procesado 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 oferta deberá de incluir todos los reactivos e índices necesarios que permitirá el genotipado de los distintos SNPs mediante NGS. La cantidad de reactivos ofertados permitirá el procesado de al menos 279 muestras/año.
- La calidad de lectura del dato crudo generado deberá ser superior a Q30 (1 error de cada 1000 bases leídas).
- La cantidad de reactivos ofertados permitirá el procesado de al menos 400 muestras/año DPYD y al menos 250 muestras/año UGT1A1 mediante análisis de fragmentos.
- 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 el 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.
- Debe permitir la detección de inserciones Alu.
- Debe de permitir la detección de la inversión de Boland que afecta a los exones 1-7 gen MSH2.
- Debe permitir la detección de CNVs en el gen PMS2, discriminándolo del 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, transcrito, etc. dentro de la cuenta del laboratorio de una manera simple y rápida.
- El software deberá poder realizar la conexión con el sistema informático del laboratorio (SIL), o en su caso poder tener la capacidad de poder implementar dicha conexión.
- Herramienta para clasificación de variantes que integre información de múltiples bases de datos y basada en el conocimiento de la comunidad.

4. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DEL EQUIPAMIENTO ANALÍTICO.

La oferta incluirá el siguiente equipamiento analítico principal y auxiliar

- Equipamiento analítico principal:
 - El adjudicatario cederá un 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 de incluir un equipo automatizado para la preparación de diversos protocolos de librerías NGS, y todo los fungibles/equipamiento requerido para la correcta realización de los protocolos técnicos necesarios.
- Equipamiento auxiliar:
 - Centrífuga para placas de PCR, que permitan realizar un spin a todas las muestras a la vez y centrifuga de tubos.
 - Un lector de placas para la cuantificación de ácidos nucleicos y proteínas mediante espectrofotometría.
 - Ordenador portátil para el análisis de los resultados de NGS mediante Software de análisis y visor genómico.
 - Dos juegos de pipetas multicanal que permitan llevar a cabo el protocolo de trabajo procesando en un solo pipeteo varias muestras a la vez.
 - Dos microfugas de sobremesa con adaptadores para tubos de PCR de 0,2uL y tiras de tubos de PCR de 0,2uL.
 - Equipo de electroforesis digital para la verificación de la integridad, distribución de tamaños y concentración de las muestras y librerías generadas.
 - Equipo de pequeño tamaño para la cuantificación fluorimétrica de la concentración de ADN de muestras y librerías generadas.

- Dos termocicladores en formato de placa de 96 pocillos que permita la incubación de muestras en el proceso de generación de librerías.
- 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.
- Fluorímetro.
- Soportes para la separación magnética de *beads* de enriquecimiento en formato de 96 pocillos.
- Sistema de concentración de vacío para la evaporación y secado rápido de pequeños volúmenes de muestra.
- Centrífuga con agitador vórtex.
- 2 Vórtex.
- Además, se deben incluir igualmente los equipos auxiliares necesarios para el correcto funcionamiento de la técnica y ejecución de los chequeos de calidad.

El material auxiliar será entregado al hospital una vez finalizado el contrato.

- Durante la vigencia del contrato el adjudicatario, se compromete al mantenimiento de todo el equipamiento, 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 con el fin de garantizar la actividad asistencial.

Si en el pliego de prescripciones técnicas se hiciera referencia a una fabricación o una procedencia determinada, o a un procedimiento concreto que caracteriza a los productos o servicios ofrecidos por un empresario determinado, o a marcas, patentes o tipos, o a un origen o a una producción determinados, se tendrán en cuenta por no ser posible hacer una descripción lo bastante precisa e inteligible del objeto del contrato y por tanto serán así o "equivalentes", según el artículo 126.6 de la LCSP.

Madrid, A fecha de firma

SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS-BIOQUÍMICA CLÍNICA

Firmado por LOPEZ JIMENEZ ELENA ANA - ***2390** el día
16/02/2024 con un certificado emitido por AC FNMT Usuarios

Fdo.: Dra. López Jiménez

JEFE DE SERVICIO DE BIOQUÍMICA