PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS PARA LA CONTRATACIÓN DE SUMINISTROS DE REACTIVOS PARA LAS PRUEBAS DE DETECCIÓN GENÉTICA POR EL LABORATORIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA DE MÁLAGA PERTENECIENTES AL SERVICIO ANDALUZ DE SALUD.

1. Objeto de la contratación

El objeto de esta licitación es la contratación del suministro de pruebas de detección genética por el Hospital Universitario Virgen de la Victoria, en base a kits, componentes, cartuchos y software de análisis bioinformático para el procesamiento de librerías de DNA de forma automatizada, posterior secuenciación por captura en un equipo NextSeq 550DX mediante técnicas de secuenciación masiva (NGS) e interpretación final de los resultados mediante un software actualizado continuamente y que proporcione una clasificación e interpretación de las variantes específica en función del tipo tumoral.

La NGS mediante paneles dirigidos es una técnica que permite estudiar a diferentes pacientes en una misma reacción multiplex analizando mutaciones de diferentes genes, CNV y reordenamientos. Mediante la generación de una librería y posterior secuenciación en un secuenciador de nueva generación se pueden identificar mutaciones a lo largo de genes enteros o regiones concretas (en función del diseño del mismo), detectar alteraciones en el número de copias de las regiones que se han cubierto por ser de interés y detectar la presencia de determinados reordenamientos con cualquiera de sus partners posibles. Para realizar esta técnica se necesitan unos reactivos comunes (cartuchos) y otros que son específicos para el conjunto de genes que se quieren analizar (Panel Action OncokitDx Automatic). Todo ello se presenta en forma de Kit diseñado para 24 tests (3 tandas de 8 test cada una). Se adjunta características del panel como anexo A en el presente pliego de prescripciones técnicas.

Las cantidades de consumo indicadas en el informe de necesidades se refiere a previsiones de un año, en base a la incidencia de tumores y necesidades previstas. Estas cantidades se podrán modificar al alza o a la baja en función de las necesidades dependiendo de la actividad asistencial, y de acuerdo con lo que prevé la legislación vigente. Los contratos que se deriven del expediente de licitación son de suministros de trato sucesivo, sin que exista un compromiso de compra mínima. En caso de variación de cantidades, las empresas adjudicatarias no tendrán derecho a percibir indemnización alguna por la variación.

2. Requerimientos técnicos de los reactivos y equipos

- Certificación CE-IVD de reactivos y equipos, que permita detectar a nivel de DNA tanto mutaciones, CNV, reordenamientos y variantes relacionadas con la farmacogenética del paciente.
- Los reactivos deben permitir generar la librería de forma automatizada en un robot MagnisDx NGS Prep System, (adjuntamos requerimientos técnicos en anexo). Este robot está preparado para generar las librerías de forma simultánea de 8 muestras de NGS en una sola noche (overnight), a excepción de la fragmentación enzimática que se realiza en un termociclador.
- Secuenciación en el equipo NextSeq550Dx en tandas de 8 muestras por carrera en un Mid-Output de 150 ciclos.
- Utilización marcado molecular con Identificadores Moleculares Únicos (UMIs) que

aumenta la sensibilidad del análisis bioinformático. Los UMIs, también conocidos como «códigos de barras moleculares», fueron introducidos en *Next-generation Sequencing* (NGS) por primera vez hace más de una década, consisten en diferentes secuencias cortas de oligonucleótidos que se añaden de forma exclusiva a cada molécula de ADN antes de la preparación de la librería con el fin de crear una identidad diferente para cada una de ellas. Tras la secuenciación, es posible identificar con precisión las copias producidas durante la PCR a partir de cada fragmento de ADN, ya que tienen idénticas coordenadas de alineación y secuencia de UMI. Dado que cada ácido nucleico del que se parte está etiquetado con un código de barras molecular único, el software bioinformático es capaz de filtrar los posibles errores producidos durante la generación de las librerías y la secuenciación con un alto nivel de precisión y analizar exclusivamente las lecturas correctas Y son especialmente valiosos para la identificación de variantes con baja frecuencia en paneles de genes, ya que al reducir el número de variantes falsas positivas aumenta la sensibilidad de detección de aquellas. Además, son muy recomendables en muestras en las que se requieren muchos ciclos de PCR para obtener material suficiente para la secuenciación, como es el caso de los estudios con células individuales.

- Disponibilidad de un software de análisis que permita visualizar e interpretar los resultados de forma visual, integrada e intuitiva y que además esté actualizado continuamente y proporcione una clasificación e interpretación de las variantes específica por el tipo de tumor sólido en un idioma oficial del estado. Este software no debe requerir ningún tipo de integración en el hospital, ni ningún dato de la historia clínica del paciente (datos sensibles).
- Utilización de un sistema de captura por sondas de alta sensibilidad.
- Manual de usuario: el proveedor deberá entregar un manual de usuario, en aquellos casos en que sea necesario, documento de instrucciones o protocolo de utilización del material, preferiblemente en castellano.

3. Condiciones generales del suministro

- Los productos objeto de este pliego serán conservados en hielo y nieve carbónica.
- Se suministrará el material bajo pedido del Hospital Universitario Virgen de la Victoria.
- Es obligatorio presentar las fichas de datos de seguridad de los productos cuando proceda.
- El plazo de entrega será, como máximo, de 10 días a contar desde la fecha de recepción del fax o e-mail de los pedidos correspondientes. El incumplimiento de estos plazos comportará las sanciones que se especifican en el pliego de cláusulas administrativas particulares, pudiendo incluso comportar la resolución anticipada del contrato a instancia del órgano de contratación. Excepcionalmente, el órgano de contratación podrá valorar y autorizar la modificación del plazo de entrega fijado para los productos objeto de este procedimiento.
- La fecha de caducidad de los productos referenciados en esta licitación no podrá ser inferior a 3 meses, contados a partir de la fecha de la entrega. No obstante, la empresa adjudicataria de los reactivos detallados serán responsables del mantenimiento de las caducidades de los mismos, y de la reposición de los materiales caducados, sin coste económico alguno por el Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

- Los productos ofrecidos tendrán que cumplir la normativa española y comunitaria vigente en materia de calidad, etiquetado y envasado. En caso de tratarse de productos sanitarios, la empresa licitadora deberá presentar de forma imprescindible, la documentación acreditativa de cumplimiento de la legislación vigente y de que los productos disponen del marcado de conformidad CE. Asimismo, en lo que se refiere a los productos sanitarios y los datos proporcionados por el fabricante, la empresa deberá presentar una declaración conforme todos los productos van etiquetados y aportan la documentación cumpliendo el contenido previsto en el apartado 13 del Anexo I del RD 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios.
- El lugar de entrega será el Hospital Universitario Virgen de la Victoria, dentro del horario de 08:30 a 14:00h, de lunes a viernes y en las condiciones que el reactivo requiera (frio, etc). La entrega se realizará, en su caso, en Palé europeo retractilado, con un máximo de 1.40 cm de altura.
- Los productos tendrán que presentarse en los envases habituales de consumo, para cada tipo de producto y en ningún caso las unidades de embalaje podrán superar el peso de 25 kg.
- La empresa adjudicataria encargada de realizar el suministro, formalizará un albarán de entrega del suministro en el que especificará:
    - Número de Pedido
    - Fecha de entrega
    - Cantidad, tipos de producto y referencia del producto entregado
    - Valoración económica del suministro con partida de IVA incluida

4. Requerimientos adicionales obligatorios

Formación: la empresa adjudicataria tendrán que formar al personal para el correcto uso de los equipos y productos suministrados.

5. Condiciones logísticas y de suministro

5.1. Condiciones de suministro

Las empresas adjudicatarias se comprometen a suministrar los materiales adjudicados con una caducidad mínima de 3 meses. Las empresas adjudicatarias retirarán los materiales defectuosos y los sustituirá por otros nuevos.

5.2. Garantía de suministro

La empresa adjudicataria se comprometen a mantener las existencias que garanticen una adecuada continuidad en el abastecimiento.

En caso de falta de suministro, facilitarán una alternativa propia con la suficiente antelación, para comprobar su idoneidad y ser aprobada por parte del centro destinatario.

En el supuesto de que la alternativa presentada no sea equivalente al producto inicialmente adjudicado, el órgano de contratación tomará las medidas oportunas para garantizar el abastecimiento al centro destinatario, con cargo a la empresa adjudicataria.

La empresa adjudicataria dispondrá de un teléfono y/o correo electrónico específico de contacto para poder tener asegurado el suministro o por cualquier consulta que pudiera surgir. Asimismo, la empresa adjudicataria se compromete a asegurar los plazos de entrega que se indican en el presente pliego.

ANEXO A

CARACTERÍSTICAS DEL PANEL DE SECUENCIACIÓN.

Tecnología de secuenciación masiva mediante captura de sondas específica de regiones de interés involucradas en tumores sólidos (pulmón, colorrectal, mama, melanoma, gástrico, ovario, endometrio, cerebral, tiroides, tracto urinario, etc.).

Se integra en un mismo panel el estudio de SNVs e indels en genes con regiones exónicas completas, Inestabilidad de Microsatélites, CNVs, fusiones génicas, y variantes de farmacogenética.

Estos genes tienen una utilidad clínica reportada por la NCCN y evidencia clínica 1 y 2.

El panel debe tener marcado CE-IVD.

El análisis bioinformático del panel se realiza mediante software. Este software debe permitir la visualización e interpretación de los resultados de manera muy visual, integrada e intuitiva. Esta herramienta debe realizar la llamada y anotación de variantes de forma automática, y permitir su priorización en función de criterios de calidad y relevancia clínica.

El usuario debe poder aplicar filtros estándar para priorizar variantes de alta confianza que permitan excluir variantes por su calidad técnica, evidencia en la base de datos interna como artefactos o benignas, y probabilidad de benignidad basada en frecuencia poblacional y efecto proteico.

El software debe proporcionar un informe automático que incluya la clasificación funcional y clínica de las variantes, así como la información de relevancia clínica para la toma de decisiones del oncólogo en base a las mutaciones detectadas en el paciente.

El panel se basa en una tecnología de sondas de RNA de alta sensibilidad, incluyendo marcado molecular UMI, y basado en el estudio de muestras de DNA (no RNA).

El protocolo incluye el marcado molecular o molecular barcoding mediante la adición de marcadores moleculares únicos (UMIs). Se trata de secuencias cortas o “barcodes” añadidos a cada fragmento durante la preparación de las librerías. El aprovechamiento de estos UMIs se hará durante la fase de análisis bioinformático y sus funciones principales son:

- La reducción de los errores de secuenciación introducidos por la polimerasa durante la fase de amplificación.
- El aprovechamiento de todas las lecturas existentes, eliminando el concepto de “duplicados de PCR” y por tanto mejorando la sensibilidad del análisis bioinformático.

El panel debe estar totalmente automatizado. El equipo de automatización debe estar preparado para la preparación completa de las librerías de manera simultánea de 8 muestras en una sola noche (overnight). El equipo debe realizar una automatización directa y muy sencilla del kit, que parte de reactivos preparados para un uso directo del kit. El equipo debe tener todos los equipos, imán, termobloques, bloques fríos… integrados en la misma plataforma para así tener mayor autonomía de trabajo.

El workflow de secuenciación del panel debe ser de 8 muestras en un cartucho de 150 ciclos.

COMPOSICIÓN DEL PANEL.

- Secuenciación de regiones exónicas completas de 55 genes: ALK, ARID1A, ATM, ATRX, BAP1, BRAF, BRCA1, BRCA2, CDH1, CTNNB1, CHEK2, EGFR, ERBB2/HER2, ESR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, GNA11, GNAQ, H3F3A, HIST1H3B, HIST1H3H, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MAP2K1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, MTOR, MYC, NRAS, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PALB2, PBRM1, PDGFRA, PIK3CA, PMS2 + 5'UTR, PTEN, POLD1, POLE, RET, ROS1, SDHA, SDHB, SDHD, TERT + 5'UTR, TP53, VHL.
- Secuenciación de regiones hotspot de los genes TSC1 y TSC2, 36 regiones en total, y variante E17K de AKT1.
- Captura de 11 genes de fusión con cualquiera de sus reordenamientos posibles. Para lo que se incluyen las regiones intrónicas en las que con más frecuencia se han encontrado puntos de rotura en la bibliografía: ALK (intrón 19), ATP1B1 (intrones 3 y 4), BRAF (intrones 7, 8, 9 y 10), EGFR (intrones 7, 23, 24 y 25), ETV6 (intrones 4 y 5), FGFR2 (intrón 17 y región 3'UTR), FGFR3 (intrón 17 y región 3' UTR), NTRK1 (intrones 8, 9, 10, 11 y 12), NTRK2 (intrones 10 y 12), RET (intrones 9, 10 y 11), ROS1 (intrones 31, 32, 33, 34 y 35).
- Análisis de inestabilidad de microsatélites (MSI) mediante un panel de 110 microsatélites que facilitan la detección de la condición de MSI a partir de los resultados del panel. El análisis de MSI con este panel se corresponde en >99% de los casos con el del panel Bethesda.
- Detección de alteraciones en el número de copias o CNVs en todo el genoma, permitiendo detectar alteraciones como 1p/19q o 1q/16p, por ejemplo. Además, este análisis debe estar mejorado con un SNP array de baja densidad mediante la captura de >500 SNPs distribuidos a lo largo de todo el genoma. Esto permitirá tanto validar los resultados obtenidos, como la detección de alteraciones en las que ha habido una pérdida de heterocigosidad pero el número de copias ha sido neutralizado por una duplicación (Copyneutral LOH).
- Detección de variantes relacionadas con la farmacogenética del paciente, relacionada directamente con la respuesta a tratamientos quimioterapéuticos y que ofrezca una guía opcional para ajuste de dosis en cada caso. Se analizarán las siguientes alteraciones que alteran la respuesta a tratamientos de tumores de distinto origen: DPYD (rs3918290, rs67376798, rs55886062, rs115232898, rs75017182), XRCC1 (rs25487), UGT1A1 (rs4148323), CYP2D6 (rs5030655, rs3892097), MTHFR (rs1801133), TPMT (rs1142345, rs1800460, rs1800584, rs1800462), CYP2C9 (rs1799853, rs1057910).