PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS PARTICULARES PARA LA CONTRATACIÓN DE SERVICIOS DE SECUENCIACIÓN PARA EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PMP21/00015 "Medicina de precisión genómica en Neoplasias Linfoides" (FIS_PMP21) DE LA FUNDACIÓ DE RECERCA CLINIC BARCELONA – INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES AUGUST PI I SUNYER

Proyecto PMP21/00015, financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y por la "Unión Europea NexGenerationEU/Mecanismo para la Recuperación y la Resilencia (MRR)/ Plan de Recuperatión, Transformación y resiliencia (PRTR).

EXP. F23.0036CH

El contenido de estas prescripciones técnicas deriva del proyecto "Medicina de precisión genómica en neoplasias linfoides (pregenlinf)", Ref: PMP21/00015, financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la Unión Europea NextGenerationEU / Mecanismo para la Recuperación y la Resiliencia (MRR)/PRTR.

El proyecto ha sido aprobado en el marco de la Convocatoria de proyectos de investigación de medicina personalizada.

Con la mera presentación de su oferta, la empresa licitadora acepta las prescripciones técnicas establecidas en este pliego.

Cualquier propuesta que no se ajuste a los requerimientos mínimos establecidos en este pliego quedará automáticamente excluida de la licitación.

1. Contesto

La Fundació de recerca Clínic Barcelona – Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, es una Fundación destinada a la investigación biomédica, cuyos objetivos fundacionales son el desarrollo, la promoción, la gestión y la difusión de la investigación e innovación en el ámbito de las ciencias biomédicas, especialmente orientada a la actividad de investigación básica, traslacional y clínica en el seno del Consorcio Hospital Clínic de Barcelona y en todos los ámbitos donde el Hospital despliegue su actividad bien por sí mismo o junto con otras entidades, también en todo lo que hace referencia a la UB; siendo sus finalidades: (i) el Contribuir desde la investigación e innovación, al desarrollo de soluciones para la mejora de la salud en las diversas especialidades de las ciencias de la salud; (ii) Generar conocimiento científico; y (iii) Transmitir a la sociedad los avances científicos y valorizarlos.

Este servicio se enmarca en un estudio clínico cuyo objetivo es la traslación del conocimiento genómico de gran escala a la práctica clínica en el sistema nacional de salud (SNS). Las neoplasias linfoides son un conjunto relativamente frecuente de tumores muy heterogéneo biológica y clínicamente cuyo manejo clínico plantea importantes retos que pueden beneficiarse del conocimiento genómico de gran escala.

Los objetivos del estudio clínico son, entre otros:

1.Establecer un circuito operativo para una medicina de precisión genómica en pacientes con neoplasias linfoides que permita integrar la **información derivada de la secuenciación a gran escala y la información clínica** para apoyar la toma de decisiones en la atención a estos enfermos en el SNS.

a. Definir protocolos de **procesamiento de muestras** para estudios genómicos de gran escala

b. Evaluar y estandarizar **metodologías de análisis genómico** integrada para la interpretación de alteraciones genómicas en el contexto clínico.

c. Desarrollar una **plataforma de información que integre datos genómicos y clínicos** con identificación de posibles dianas terapéuticas para apoyar la toma de decisiones en la clínica.

d. Implementar un plan de gestión de datos siguiendo los principios FAIR, a través del desarrollo de un registro de oncología genómica en el marco de iniciativas nacionales (IMPaCT) e internacionales (EHDS, ARGO, EUCANCan).

e. Definir los requerimientos éticos-legales para el consentimiento informado de los pacientes y hacer posible el plan de gestión de datos.

2.Determinar el valor del análisis genómico en gran escala en el manejo de los pacientes con **neoplasias linfoides** en diferentes contextos de la actividad clínica.

a. Definir el valor de la secuenciación de genomas completos para establecer el **diagnóstico preciso de neoplasias linfoides** que no pueden catalogarse con los métodos actuales y determinar su impacto en la decisión terapéutica.

b. Detectar parámetros genómicos en pacientes **con mieloma múltiple quiescente** (MMq) que podrían beneficiarse de tratamiento inmediato para prevenir la progresión a enfermedad agresiva.

c. Identificar **perfiles genómicos asociados a respuestas inesperadas con las terapias actuales** en mieloma múltiple al diagnóstico y en linfoma difuso de células grandes candidato a terapias de rescate.

d. Identificar parámetros genómicos que permitan **seleccionar pacientes candidatos a nuevas estrategias terapéutica**s en pacientes con linfoma difuso de células grandes refractarios o recaídos.

3.Evaluar el **coste-beneficio** de las aproximaciones diagnosticas genómicas de neoplasias linfoides en la práctica clínica.

4.Desarrollar una **acción formativa** en medicina de precisión genómica en oncología.

2. Objeto del contrato o necesidad a cubrir

El presente Pliego tiene por objeto establecer las prescripciones técnicas particulares que regirán la realización de la prestación de los siguientes servicios, para un máximo de 600 casos en total:

- **Construcción de librerías y Secuenciación del genoma completo (WGS)**
- **Construcción de librerías y Secuenciación del exoma completo (WES)/ /Secuenciación del exoma completo (WES) a partir de librerías externas ya preparadas**
- **Construcción de librerías y Secuenciación del transcriptoma completo (Stranded mRNA-seq)/ Secuenciación del transcriptoma completo (Stranded mRNA-seq) a partir de librerías externas ya preparadas**

Estos servicios según características técnicas y condiciones definidas en el pliego de prescripciones técnicas, definiendo así sus cualidades.

Con la realización del referido objeto contractual, el órgano de contratación pretende cubrir las siguientes necesidades y/o funcionalidades:

Las necesidades (naturaleza y extensión) a satisfacer mediante este contrato consisten en dar servicio al personal de la Fundación que pueda requerir dichos servicios, para poder desarrollar el proyecto de investigación PMP21/00015 “Medicina de precisión genómica en neoplasias linfoides (pregenlinf)”.

Y para conseguir los objetivos en él marcados, es necesaria la adquisición de los servicios de secuenciación indicados en el apartado segundo de este PPT.

Objeto y alcance:

El objeto del Sublote 1 consiste en:

Secuenciación del genoma completo (WGS)
Control de calidad de las muestras (cuantificación fluorimétrica y análisis de integridad)
Reemplazo gratuito de las muestras que no pasan el control de calidad
Kit de captura y librería: Hyper Kappa Roche
Instrumento: NovaSeq 6000 (Illumina)
Longitud de lectura: 2x150pb
Cobertura: >90 Gb (approx. 30x) y >150 Gb (approx. 50x)
Control de calidad de los datos y envío de FASTQ vía ftp
Requisitos de las muestras: 2,5ug total DNA, concentración entre 50-200ng/ul
Tiempo de entrega de resultados: máximo de 4 semanas desde el control de calidad

El objeto del Sublote 2 consiste en:

Secuenciación del exoma completo (WES)
Control de calidad de las muestras (cuantificación fluorimétrica y análisis de integridad)
Reemplazo gratuito de las muestras que no pasan el control de calidad
Kit de captura y librería: Kappa Roche
Instrumento: NovaSeq 6000 (Illumina)
Longitud de lectura: 2x150pb
Cobertura: 90x y 150x
Control de calidad de los datos y envío de FASTQ vía ftp
Requisitos de las muestras: 225ng total DNA, concentración entre 5-10ng/ul
Tiempo de entrega de resultados: máximo de 10 semanas des del control de calidad

Secuenciación del exoma completo (WES) a partir de librerías externas ya preparadas
Control de calidad de las librerías (Bioanalyzer + qPCR)
Instrumento de secuenciación: NovaSeq 6000 (Illumina)
Longitud de lectura: 2x150pb
Cobertura: >90x o >150x
Control de calidad de los datos y envío de FASTQ vía ftp
Requisitos para la preparación de librerías externas: volumen mínimo de 12ul; molaridad superior a 10nM

Uso de *Unique Dual Indexing* (Illumina) para una correcta demultiplexación de las librerías.
Tiempo de entrega de resultados: máximo de 6 semanas des del control de calidad

El objeto del Sublote 3 consiste en:

Secuenciación del transcriptoma completo (Stranded mRNA-seq)

Control de calidad de las muestras (cuantificación fluorimétrica y análisis de integridad)
Reemplazo gratuïto de las muestras que no pasan el control de calidad
Kit de captura y librería: Stranded mRNA (Illumina)
Instrumento: NovaSeq 6000 (Illumina)
Longitud de lectura: 2x150pb
Cobertura: 30 M PE reads y 50 M PE reads
Control de calidad de los datos y envío de FASTQ vía ftp
Requisitos de las muestras: 2ug total RNA, concentración entre 50-100ng/ul
Tiempo de entrega de resultados: máximo de 10 semanas des del control de calidad

Secuenciación del transcriptoma completo (Stranded mRNA-seq) a partir de librerías externas ya preparadas
Control de calidad de las librerías (Bioanalyzer + qPCR)
Instrumento de secuenciación: NovaSeq 6000 (Illumina)
Longitud de lectura: 2x150pb
Cobertura: 30 M PE reads o 50 M PE reads
Control de calidad de los datos y envío de FASTQ vía ftp
Requisitos para la preparación de librerías externas: volumen mínimo de 12ul; molaridad superior a 10nM. Uso de *Unique Dual Indexing (Illumina)* para una correcta demultiplexación de las librerías.
Tiempo de entrega de resultados: máximo de 6 semanas des del control de calidad

El empresario pasará el control de calidad de las muestras en un plazo máximo de 10 días naturales desde que tienen las muestras a su disposición.

Justificación de la no división de lotes:

I. De cada una de las muestras se secuenciará genoma total (si disponemos de muestra de DNA germina) o exoma total (cuando solamente dispongamos de muestra tumoral) de forma simultánea con la secuenciación del transcriptoma. De esta manera la misma muestra se secuenciará de forma simultánea mediante a tecnologías de diferentes sublotes. Así, es imprescindible que los tres sublotes previstos en la oferta sean adjudicados al mismo empresario para posibilitar que el análisis conjunto de las muestras de la misma paciente sea óptimo.

II. El objeto del contrato debe adjudicarse a un único empresario dado que las muestras objeto de análisis son escasas, muy preciadas y deben analizarse bajo los mismos parámetros y de forma homogénea. En el presente caso, al tratarse de un contrato que tiene por objeto la prestación de servicios de secuenciación de muestras, aunque la presente prestación se divide en tres sublotes, se agrupan en un único lote, que será adjudicado a un único contratista y no admite su división.

3. Actividades y funciones de la empresa contratista

Las funciones que debe asumir la empresa contratista son las siguientes:

- Recogida de muestras a la FRCB-IDIBAPS
- Control de calidad de las muestras (cuantificación fluorimétrica y análisis de integridad)
- Enviar a FRCB-IDIBAPS el quality control para que decida qué muestras deben sequenciarse.
- Preparación de librerías de DNA para estudio de genoma total y exoma total
- Preparación de librerías de RNA para estudio de transcriptoma completo
- Secuenciación del genoma completo (WGS)/ exoma completo (WES) y Transcriptoma completo (Stranded mRNA-seq)
- Solicitar a la FRCB el reemplazo de las muestras que no pasan el control de calidad
- Control de calidad de los datos y envío de FASTQ vía ftp, en formato seguro. En el plazo máximo indicado en este PPT.
- El sistema de transporte de las muestras deberá ser seguro y deberá garantizar las características e integridad de las muestras.

Las actividades específicas de cada lote serán:

Sublote 1:

- Library Prep+Sequencing: Human WGS, >90Gb (30x) Germinal
- Library Prep+Sequencing: Human WGS, >150Gb (50x) Tumoral

Sublote 2:

- Library Prep+Sequencing: Human WES 150x (Tumor)
- Sequencing (FASTQ): Human WES 150x (Tumor)

Sublote 3:

- Library Prep+Sequencing: Human mRNA-seq >50 M PE reads
- Sequencing (FASTQ): Human mRNA-seq >50 M PE reads

La oferta que presente la empresa licitadora deberá abarcar la totalidad de las actividades y funciones especificadas en el presente pliego y en el Pliego de Cláusulas Administrativas Particulares, siendo todas ellas obligatorias para la admisión de las propuestas.

4. Finalidades y objetivos a alcanzar

Dado que las finalidades y objetivos a alcanzar con el proyecto de investigación al que se adscribe el contrato son los siguientes:

1.Establecer un circuito operativo para una medicina de precisión genómica en pacientes con neoplasias linfoides que permita integrar la **información derivada de la secuenciación a gran escala y la información clínica** para apoyar la toma de decisiones en la atención a estos enfermos en el SNS.

a. Definir protocolos de **procesamiento de muestras** para estudios genómicos de gran escala

b. Evaluar y estandarizar **metodologías de análisis genómico** integrada para la interpretación de alteraciones genómicas en el contexto clínico.

c. Desarrollar una **plataforma de información que integre datos genómicos y clínicos** con identificación de posibles dianas terapéuticas para apoyar la toma de decisiones en la clínica.

d. Implementar un plan de gestión de datos siguiendo los principios FAIR, a través del desarrollo de un registro de oncología genómica en el marco de iniciativas nacionales (IMPaCT) e internacionales (EHDS, ARGO, EUCANCan).

e. Definir los requerimientos éticos-legales para el consentimiento informado de los pacientes y hacer posible el plan de gestión de datos.

2. Determinar el valor del análisis genómico en gran escala en el manejo de los pacientes con **neoplasias linfoides** en diferentes contextos de la actividad clínica.

a. Definir el valor de la secuenciación de genomas completos para establecer el **diagnóstico preciso de neoplasias linfoides** que no pueden catalogarse con los métodos actuales y determinar su impacto en la decisión terapéutica.

b. Detectar parámetros genómicos en pacientes **con mieloma múltiple quiescente** (MMq) que podrían beneficiarse de tratamiento inmediato para prevenir la progresión a enfermedad agresiva.

c. Identificar **perfiles genómicos asociados a respuestas inesperadas con las terapias actuales** en mieloma múltiple al diagnóstico y en linfoma difuso de células grandes candidato a terapias de rescate.

d. Identificar parámetros genómicos que permitan **seleccionar pacientes candidatos a nuevas estrategias terapéutica**s en pacientes con linfoma difuso de células grandes refractarios o recaídos.

3. Evaluar el **coste-beneficio** de las aproximaciones diagnosticas genómicas de neoplasias linfoides en la práctica clínica.

4. Desarrollar una **acción formativa** en medicina de precisión genómica en oncología.

5. Ejecución de los proyectos de investigación a los que se adscribe el contrato.

Dados estos objetivos del proyecto, el proveedor de los servicios indicados en el apartado 2 de este PPT, debe facilitar la consecución de los siguientes objetivos y finalidades:

- Enviar a la FRCB-IDIBAPS los resultados en crudo de las secuenciaciones de las muestras secuenciadas, con la máxima calidad, evaluando el Coverage/millones de

lecturas por muestra, la calidad de las lecturas (>90% de las lecturas con >Q30) y nº de lecturas que alinean al genoma de forma correcta (>90% (si la muestra es congelada o fresca; por FFPE no aplica ya que la muestra puede influenciarlo).

- Estos datos deben facilitarse en formato válido y accesible, y que permita garantizar la protección de los datos enviados.

5. Requerimientos técnicos generales obligatorios de la prestación y o rendimiento o exigencias funcionales de la prestación

La empresa contratista dispondrá de los medios técnicos, materiales cualitativos y personales suficientes para desarrollar las tareas objeto de este contrato.

La prestación regulada en el presente pliego deberá ajustarse, al menos, a los siguientes requisitos técnicos, sin perjuicio de los parámetros a valorar mediante los criterios de adjudicación establecidos:

a) **Plazo de entrega de la prestación:** Tiempo de entrega de resultados: máximo 10 semanas desde que se supere el control de calidad (desde que las muestras pasan los controles de calidad hasta la entrega de los resultados en formato de ficheros FASTQ).

b) condiciones mínimas exigibles sobre la calidad de la prestación

WGS:
Longitud de lectura: 2x150pb
Cobertura: >90 Gb (approx. 30x) y >150 Gb (approx. 50x)

WES:
Longitud de lectura: 2x150pb
Cobertura: 90x y 150x

Stranded mRNA-seq
Longitud de lectura: 2x150pb
Cobertura: 30 M PE reads y 50 M PE reads

C) Calidad de los resultados o del servicio: Sin considerar el efecto de la calidad de las muestras el resultado de los servicios contratados deberá cumplir con los parámetros establecidos en la descripción de la cada uno los sublotes.

El control de calidad que se utiliza en secuenciación con las máquinas de Illumina es el parámetro %Q30. Para considerar de buena calidad un run de secuenciación de 2 x 150 pares de bases en el secuenciador NovSeq6000 S4, el valor del %Q30 ha de ser mayor del 85%. Esto se traduce como que, más del 85 % de las reads tienen una buena calidad de secuenciación, con una probabilidad de error por debajo de 0.001.(1/1000)

En términos de rendimiento o de exigencias funcionales, las prestaciones de este contrato tendrán que alcanzar los siguientes hitos:

- Enviar a FRCB-IDIBAPS los resultados de la secuenciación, dentro de los plazos indicados en este PPT

- Informar a FRCB-IDIBAPS sobre las exigencias de calidad de las muestras y sobre cómo se debe realizar el envío de las muestras.

- Informar a FRCB-IDIBAPS de la conveniencia de la devolución de las muestras remanentes o no utilizadas. En su caso la devolución de muestra sobrante.

- Establecer las codificaciones de las muestras enviadas para facilitar la trazabilidad e informar y garantizar el cumplimiento de las normativas de confidencialidad de datos.

- Preparar librerías de DNA para estudio de genoma total y exoma total a partir del DNA de las muestras enviadas. Se utilizará el Kit de captura y librería Hyper Kappa Roche para WGS.

- Preparación de librerías de RNA para estudio de transcriptoma completo a partir del RNA de las muestras. Se utilizará el Kit de captura y librería Stranded mRNA (Illumina).

- Secuenciación del genoma completo (WGS)/ exoma completo (WES) y Transcriptoma completo (Stranded mRNA-seq), utilizando el instrumento: NovaSeq 6000 (Illumina) (por ser comparables con nuestros resultados derivados de secuenciaciones anteriores)

- Pasar el Control de calidad de las muestras (cuantificación fluorimétrica y análisis de integridad)

- Reemplazo de las muestras que no pasan el control de calidad (gratuito)

- Control de calidad de los datos y envío de FASTQ vía ftp para el envío de los resultados a FRCB-IDIBAPS.

6. Formas de seguimiento y control de la ejecución de las condiciones

El órgano de contratación designará a una persona que asumirá el control y la coordinación de la ejecución contractual con la empresa contratista a fin de tratar directamente las cuestiones relacionadas con el desarrollo normal de las tareas indicadas en este pliego.

La empresa contratista debe designar a una persona responsable a quien encargar la gestión de la ejecución del contrato y que deberá garantizar la calidad de la prestación objeto de este pliego, tratando directamente las cuestiones relacionadas con el desarrollo normal de las tareas indicadas en este pliego con la persona interlocutora designada por el órgano de contratación.

Las personas referidas anteriormente se podrán reunir, a instancia de la FRCB-IDIBAPS, con una periodicidad mínima de 6 meses para supervisar, controlar y tratar cualquier aspecto vinculado con el desarrollo del contrato, a fin de asegurar que el mismo se está ejecutado conforme a lo establecido en el presente pliego. Esta persona de la empresa proveedora deberá poder expresarse en catalán, castellano o inglés.

A los efectos anteriores, se evaluará el seguimiento y control del cumplimiento de cada requerimiento técnico de la siguiente manera:

- Todos los servicios ofrecidos deberán cumplir con los requerimientos técnicos y de calidad expresamente exigidos por la normativa nacional e internacional.

- El inicio de la prestación del servicio tendrá lugar una vez formalizado el contrato y tendrá la duración estipulada en el Pliego de Cláusulas Administrativas Particulares.

- El servicio debe quedar garantizado de forma que los posibles errores técnicos producidos durante la obtención de resultados serán subsanados por parte del proveedor sin coste adicional, pudiendo el investigador principal no autorizar el pago de las facturas en dicho caso.

- De acuerdo con lo que establece el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1996, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, la empresa adjudicataria, así como el personal que adscriba a la prestación del servicio, quedan obligados a guardar secreto respecto aquellos datos personales que conozca por razón de la prestación de los servicios que se contraten y a no comunicarlas a terceras personas, obligaciones que subsistirán incluso en el caso de que finalizase su relación contractual con FRCB-IDIBAPS.

- De acuerdo con lo que establece el Reglamento (UE) 2016/679 de 27 de abril relativo a la protección de las personas físicas en relación al tratamiento de sus datos personales informamos que en caso que resulte adjudicatario del procedimiento de licitación, y el objeto de este concurso implique acceso a datos personales bajo la responsabilidad de FRCB-IDIBAPS, deberá firmar el contrato de encargado de tratamiento que le proporcione FRCB-IDIBAPS.

- La transferencia de datos y resultados deberá garantizar las normas de protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre), para lo cual el adjudicatario se obliga a disponer de un sistema de comunicaciones online que asegure la confidencialidad de los mismos. La transmisión de datos de carácter personal a través de redes públicas o redes inalámbricas de comunicaciones electrónicas se realizará cifrando dichos datos o bien utilizando cualquier otro mecanismo que garantice que la información no sea inteligible ni manipulada por terceros.

- En cuanto a la protección de datos de carácter personal se estará a lo dispuesto en el Reglamento Europeo de Protección de datos personales indicado con anterioridad.

7. **Documentación técnica a aportar por las empresas licitadoras**

Las especificaciones técnicas propuestas por la empresa licitadora en su oferta se convertirán en condiciones de obligado cumplimiento a lo largo de la ejecución del contrato si ésta se convierte en la adjudicataria.

Con el fin de acreditar el cumplimiento de cada especificación técnica exigida en este pliego, la empresa licitadora deberá aportar *y acreditar el cumplimiento de los aspectos técnicos de su propuesta, mediante la aportación de la siguiente documentación:*

- Memoria técnica del servicio ofrecido, con indicación de los procesos, calidad.
-Indicación del equipamiento que se adscribirá a la ejecución del contrato.
-Indicación del equipo humano adscrito a la ejecución del contrato.
-Indicación de los plazos de ejecución (control de calidad, procesamiento y secuenciación de la muestra, envío de resultados a la FRCB-IDIBAPS).

DECLARACIÓN RESPONSALE ACREDITATIVA DE LOS REQUERIMIENTOS TÉCNICOS ESENCIALES ESTABLECIDOS EN EL PPT

EXP.F23.0036CH

El/la Sr. Sra. , con NIF núm. , como representante legal de la empresa , con residencia en , calle , núm. ,

DECLARA,

Que conoce y cumple estrictamente las condiciones y requisitos esenciales que se exigen en el Pliego de Prescripciones Técnicas (PPT), para poder participar en el procedimiento de adjudicación del contrato de " ", y que se compromete a ejecutarlo con estricta sujeción a los requisitos y condiciones estipuladas en los pliegos y en la oferta presentada.

Y para que así conste, firmo esta declaración responsable , a de de 2023.

Nombre y firma del representante legal