Proces-verbaal van de opdrachtverlening

Aanschaf Oxford Nanopore Technologies PromethION 24 sequencing platform

Toelichting

Voor de Genoomanalyse (afdeling Humane Genetica) en de Core Facility Genomics (CFG) van het Amsterdam UMC is er behoefte aan een high-throughput long-read sequencing platform dat kan worden ingezet voor zowel diagnostische als onderzoeksgerichte toepassingen. Het systeem moet geschikt zijn voor het parallel uitvoeren van meerdere sequencing runs en moet een generieke infrastructuur bieden voor uiteenlopende genetische analyses. De beoogde toepassing vraagt om een platform dat lange DNA moleculen direct kan uitlezen, waarbij zowel sequentie informatie als epigenetische informatie, zoals DNA methylatie, uit dezelfde ruwe data kan worden verkregen. Dit is van belang omdat diverse diagnostische en researchtoepassingen steeds vaker afhankelijk zijn van gecombineerde interpretatie van gehele genomen, structurele variatie, repeat lengte, haplotype-informatie en methylatiepatronen. Het systeem moet daarnaast schaalbaar zijn en voldoende capaciteit bieden om meerdere monsters of workflows gelijktijdig te verwerken. Voor de beoogde inzet is het noodzakelijk dat meerdere flow cells parallel kunnen worden gebruikt, zodat zowel routinematige diagnostische analyses als grotere onderzoeksprojecten efficiënt kunnen worden uitgevoerd. Daarbij is flexibiliteit vereist in de keuze tussen toepassingen, zoals whole-genome sequencing, gerichte sequencing met bijvoorbeeld adaptive sampling, en real-time analyses.

De PromethION 24 (P24) is een high-throughput long-read sequencing platform waarop PromethION flow cells worden geplaatst. Op deze flow cells vindt het sequencing proces plaats, waarbij individuele DNA of RNA moleculen door nanopores worden geleid en elektrische signalen worden omgezet in ruwe sequentiedata. De P24 verzorgt de aansturing van de flow cells, de energievoorziening, temperatuurregulatie en de verwerking van de gegenereerde signalen tot ruwe sequencing data. Daarnaast biedt het systeem de benodigde rekenkracht voor initiële dataverwerking en kwaliteitscontrole tijdens de sequencing run.

Beschrijving

Amsterdam UMC is voornemens deze opdracht rechtstreeks (‘uit de hand’) aan een voorkeurspartij te gunnen op basis van een onderhandelingsprocedure zonder voorafgaande aankondiging.

Amsterdam UMC kan deze procedure toepassen omdat zij, na marktonderzoek en technische beoordeling, de overtuiging heeft dat slechts één bepaalde ondernemer de opdracht kan uitvoeren, omdat mededinging om technische redenen ontbreekt. Voor de beoogde toepassingen is een combinatie nodig van high-throughput long-read sequencing, directe uitlezing van native DNA, real-time datageneratie, methylatiedetectie uit dezelfde ruwe data, ondersteuning voor adaptive sampling en parallelle inzet van een groot aantal flow cells. Deze combinatie van technische eigenschappen is op dit moment uitsluitend beschikbaar binnen het PromethION platform van Oxford Nanopore Technologies.

De opdracht betreft de aanschaf van een ONT PromethION 24, bestaande uit een sequencing en een computing unit, en inclusief installatie, training, support en een onderhouds- en servicecontract.

De afdeling Genoomanalyse en de CFG willen een toekomstbestendige sequencing infrastructuur realiseren waarmee zowel diagnostische als onderzoeksgerichte long-read sequencing analyses kunnen worden uitgevoerd. De behoefte omvat onder meer:

- Whole-genome sequencing met lange reads;
- Detectie van structurele varianten;
- Analyse van repeat expansies en complexe repetitieve regio’s;
- Profilering van methylatie en andere epigenetische modificaties op basis van native DNA (geen amplificatie van DNA fragmenten vereist);

- Onderscheiden van haplotypes (phasing) zonder extra short-read experimenten (e.g. Hi-C);
- Karakteriseren van isoformen door middel van long-read RNA-seq;
- Mogelijkheid tot gerichte sequencing via adaptive sampling zonder enrichment strategieën in het lab;
- Schaalbare verwerking van meerdere monsters en flow cells parallel;
- In-house oplossing om doorlooptijd, run planning, validatie, en implementatie met laboratorium en bio-informatica workflows te kunnen waarborgen.

Voor deze toepassingen is het essentieel dat het platform niet uitsluitend korte-read sequencing data genereert, maar de optie heeft om long-read data te generen. Lange reads zijn noodzakelijk om structurele varianten, repetitieve regio's, complexe herschikkingen en haplotypes betrouwbaar te kunnen reconstrueren. Daarnaast is het van belang dat de techniek native DNA (geen amplificatie vereist) kan analyseren, zodat methylatie-informatie behouden blijft en uit dezelfde sequencing data kan worden afgeleid. Veel diagnostische en onderzoeksvraagstellingen richten zich bovendien op specifieke regio's in het genoom. Daarom is een eenvoudige, reproduceerbare mogelijkheid voor gerichte sequencing van targetregio's gewenst, bij voorkeur zonder aanvullende laboratoriumstappen. Tot slot zijn schaalbaarheid en flexibiliteit belangrijk, zodat verschillende toepassingen parallel en efficiënt op hetzelfde platform kunnen worden uitgevoerd.

Vergelijking met alternatieven

De afdeling Genoomanalyse en de CFG hebben een marktverkenning uitgevoerd naar beschikbare sequencing platforms die geschikt zijn voor de beoogde toepassingen. Hierbij zijn onder meer de volgende technologieën en platforms beoordeeld:

- Short-read sequencing platforms;
- Een ander long-read sequencing platform op basis van sequencing-by-synthesis technologie;
- ONT platforms met lagere capaciteit;
- Externe sequencing dienstverlening;

Uit deze beoordeling blijkt dat alternatieve platforms niet volledig voldoen aan de combinatie van technische eisen.

Short-read sequencing platforms bieden wel hoge nauwkeurigheid en hoge throughput, maar leveren geen reads met voldoende lengte voor volledige analyse van complexe structurele varianten, repeat-expansies en haplotypes. Dit kan gedeeltelijk opgevangen worden door software-gestuurde phasing met proximity data, maar deze short-read techniek biedt geen oplossing voor alle eisen, zoals isoform detectie door middel van RNA-seq of een directe bepaling van methylatie informatie uit native DNA binnen dezelfde sequencing run. Daarnaast is real-time datageneratie niet mogelijk, waardoor software-gestuurde verrijking van targetregio's tijdens de sequencing run niet kan worden toegepast. Ook zijn de meeste short-read sequencing platforms beperkt in het aantal flowcellen dat parallel kan worden gedraaid (maximaal 2). Dit vermindert de flexibiliteit om meerdere toepassingen gelijktijdig en onafhankelijk van elkaar uit te voeren.

Andere long-read platforms, die gebruik maken van sequencing-by-synthesis, bieden long-read sequencing met een hoge nauwkeurigheid, maar zijn voor de beoogde toepassing minder geschikt. Zij bieden niet de reads groter dan 20 kb, die in sommige gevallen noodzakelijk zijn voor haplotype bepalingen (phasing), repeat-expansies en de analyse van complexe genomische regio's. Daarnaast is het niet mogelijk om tijdens een sequencing run software-gestuurde target enrichment toe te passen. Gerichte verrijking kan bij deze platforms alleen voorafgaand aan de sequencing plaatsvinden via extra processen in het laboratorium. Dit vermindert de flexibiliteit, throughput en reproduceerbaarheid van de workflow. Daarnaast biedt dit platform een maximale capaciteit van vier SMRT Cells die parallel gedraaid kunnen worden. Hierdoor is de parallelle inzetbaarheid

beperkter dan gewenst voor een breed diagnostisch platform dat daarnaast ook voor uiteenlopende onderzoekstoepassingen gebruikt zal worden.

Kleinere ONT systemen zijn technisch gebaseerd op identieke nanopore sequencing, maar bieden onvoldoende schaal en parallelle capaciteit voor de beoogde diagnostische en onderzoeksinfrastructuur. De CFG beschikt momenteel over MinION en P2 Solo instrumenten, maar deze systemen zijn met name geschikt voor kleinere of meer incidentele toepassingen. Structurele high-throughput inzet waarvoor deze aanschaf bedoeld is kan niet worden gerealiseerd op kleinere systemen.

Externe sequencing dienstverlening is evenmin een gelijkwaardig alternatief, omdat daarmee onvoldoende controle bestaat over doorlooptijd, runplanning, validatie, dataverwerking, kwaliteitscontrole, gegevensbescherming en integratie met lokale diagnostische en bio-informatica workflows.

Onderbouwing exclusiviteit
De aanbestedende dienst heeft een transparant proces doorlopen waarbij onder meer marktonderzoek en raadpleging van experts hebben plaatsgevonden. Hieruit is gebleken dat slechts één oplossing voldoet aan de volledige combinatie van technische en functionele eisen, en dat is de PromethION 24 van Oxford Nanopore Technologies. Andere beschikbare sequencing platforms kunnen afzonderlijke onderdelen van de behoefte invullen, maar voldoen niet aan de volledige combinatie van eisen. Daardoor ontbreekt mededinging om technische redenen.

De belangrijkste (technische) kenmerken die uniek zijn voor de P24 van ONT zijn:

- Long-read sequencing van DNA-fragmenten groter dan 20 kb;
- Directe sequencing van native DNA zonder amplificatie, waardoor epigenetische modificaties kunnen worden gekarakteriseerd;
- Software-gestuurde verrijking van doelregio's door middel van adaptive sampling, zonder aanvullende laboratoriumverrijkingsstappen;
- High-throughput sequencing capaciteit, geschikt voor grootschalige diagnostische en wetenschappelijke toepassingen;
- Een aanzienlijk lagere aanschafdrempel dan vergelijkbare high-throughput long-read sequencing platforms, waardoor interne uitvoering van sequencing economisch haalbaar is.

Gunning
Amsterdam UMC is voornemens de opdracht te gunnen aan:

Oxford Nanopore Technologies plc.
Edmund Halley Road (Oxford Science Park)
Oxford, Oxfordshire OX4 4DQ
Verenigd Koninkrijk

Bedrijfsregistratienummer (UK Companies House): 05386273

Voorgestelde levering:

- 1x PromethION 24 apparaat
- Minimaal 500 PromethION Plus flow cells in 2 jaar tijd
- Reagentia kits ten behoeve van minimaal 500 flow cells in 2 jaar tijd
- 4 jaar service contract

- Installatie
- Training

Afsluiting

Op basis van het voorgaande is het Amsterdam UMC voornemens om binnen 20 dagen na publicatie tot gunning aan Oxford Nanopore Technologies plc over te gaan, omdat mededinging om technische redenen ontbreekt.
Indien u bezwaar heeft tegen deze voorgenomen gunning wordt u verzocht zich uiterlijk 17 augustus 2026 om 12.00 uur, via het emailadres c.giesberts@amsterdamumc.nl, strategisch inkoper Laboratoria, divisie 9. Als dit tijdens de bovengenoemde periode niet (succesvol) gebeurt, is Amsterdam UMC vrij om over gaan tot aanschaf van bovengenoemde opdracht.