

INSTRUKCIJA PRETENDENTIEM

1. VISPĀRĪGĀ INFORMĀCIJA

1.1. **Iepirkuma identifikācijas numurs:** CBL-2026-1.

1.2. **Pasūtītājs:** Sabiedrība ar ierobežotu atbildību "Cellboxlab", Reģ.Nr. 42103111196, Adrese: Ataru ceļš 42, Atari, Ādažu pag., Ādažu nov., LV-2164

1.3. **Iepirkums** – Ministru kabineta 2017.gada 28.februāra noteikumu Nr.104 "Noteikumi par iepirkuma procedūru un tās piemērošanas kārtību pasūtītāja finansētiem projektiem" (turpmāk – MK noteikumi Nr.104) IV.nodaļā noteiktajā kārtībā veikts iepirkums "**Zarnas uz čipa digitālā dvīņa izstrāde**". Iepirkums tiek rīkots Eiropas Savienības fondu līdzfinansētā projekta „**Digitālā dvīņa un zarnas-uz-čipa modeļsistēmu izmantošana personalizētai metformīna terapijai 2. tipa cukura diabēta pacientiem**”, līguma Nr. **1.1.1.3/1./24/A/043** (turpmāk- Projekts), īstenošanas ietvaros.

1.4. **Pretendents** ir piegādātājs, kurš iesniedzis piedāvājumu.

1.5. **Piedāvājums** - Pretendenta iesniegtais piedāvājums Iepirkuma (Identifikācijas numurs CBL-2026-1) ietvaros.

1.6. **Piegādātājs** – fiziskā vai juridiskā persona vai pasūtītājs, šādu personu apvienība jebkurā to kombinācijā, kas attiecīgi piedāvā tirgū pakalpojumus.

1.7. **Iepirkuma priekšmets:** "**Zarnas uz čipa digitālā dvīņa izstrāde**" (turpmāk – Pakalpojums).

1.7.1. Iepirkuma priekšmeta izpildes termiņš: norādīts Pielikumā Nr.1- Darba uzdevums.

1.7.2. Pretendents var iesniegt vienu Piedāvājuma variantu. Pretendentam jāiesniedz pilnībā piedāvāts iepirkuma priekšmeta apjoms, iekļaujot visas 1. Pielikumā iekļautās daļas. Vērtēta tiks piedāvātā cena kopā (bez PVN).

1.8. Instrukcijas saņemšanas vieta, papildu informācijas sniegšana un citi nosacījumi.

1.8.1. Pasūtītāja kontaktpersona, kura ir tiesīga iepirkuma gaitā sniegt organizatoriska rakstura informāciju par Instrukciju: Ieva Jokste, e-pasts: ieva.jokste@cellboxlabs.com.

1.9. Piedāvājumu iesniegšanas, atvēršanas laiks, vieta un kārtība:

1.9.1. Pretendents Piedāvājumu iesniedz līdz **2026.gada 28. janvāra plkst.13.00**, elektroniski nosūtot tos uz e-pasta adresi: ieva.jokste@cellboxlabs.com.

1.9.2. Iesniegto Piedāvājumu Pretendents var papildināt vai grozīt tikai līdz Piedāvājuma iesniegšanas termiņa beigām.

1.9.3. Piedāvājumu noformējuma pārbaudi, pretendentu kvalifikācijas pārbaudi un finanšu piedāvājuma vērtēšanu iepirkumu komisija veic slēgtās sēdēs.

2. PIEDĀVĀJUMA NOFORMĒŠANA

2.1. Sagatavojot piedāvājumu, Pretendents ievēro, ka:

2.1.1. Finanšu piedāvājums un kvalifikāciju apliecinājuma dokumenti jāiesniedz tikai elektroniskā veidā.

2.1.2. Dokumentus Pretendents ir tiesīgs iesniegt, parakstot tos ar drošu elektronisko parakstu.

2.1.3. Finanšu piedāvājums jāiesniedz tikai latviešu vai angļu valodā. Kvalifikāciju apliecinājošie dokumenti (piemēram, sertifikāti) jāiesniedz latviešu vai angļu valodā, tie var tikt iesniegti citā valodā ar pievienotu Pretendenta apliecinātu tulkojumu latviešu valodā.

2.1.4. Iesniedzot Piedāvājumu, Pretendents apliecina, ka pilnībā izprot un atzīst visus Instrukcijā ietvertos nosacījumus.

2.2. Iesniedzamie dokumenti:

2.2.1. Finanšu piedāvājums atbilstoši pielikumam Nr.2- *Finanšu piedāvājuma veidne*;

2.2.2. Pretendenta kvalifikāciju apliecinošā dokumentācija.

3. Pretendentu izslēgšanas noteikumi

3.1. Pasūtītājs izslēdz pretendentu no dalības iepirkuma procedūrā MK noteikumu Nr.104 12. panta noteiktajos gadījumos.

3.2. Pasūtītājs veic pārbaudi un izslēdz Pretendentu no dalības iepirkuma procedūrā, ja ir pasludināts Pretendenta maksātnespējas process, apturēta tā saimnieciskā darbība, kandidāts vai Pretendents tiek likvidēts;

3.3. Pasūtītājs veic pārbaudi un izslēdz Pretendentu no dalības Iepirkumā Starptautisko un Latvijas Republikas nacionālo sankciju likuma 11.¹ panta pirmajā un otrajā daļā noteiktajos gadījumos.

4. Pretendentu KVALIFIKĀCIJA

4.1. Pretendentam ir jāatbilst šādām prasībām:	4.2. Lai pierādītu atbilstību Pasūtītāja noteiktajām prasībām, Pretendentam jāiesniedz šādi prasību apliecinājošie dokumenti :
Atbilstība profesionālās darbības veikšanai	
4.1.1. Pretendents ir reģistrēts atbilstoši reģistrācijas vai pastāvīgās dzīvesvietas valsts normatīvo aktu prasībām.	4.2.1. Lai pārbaudītu nolikuma 4.1.1.apakšpunkta izpildi, par Latvijas Republikā reģistrētu Pretendentu reģistrāciju atbilstoši normatīvo aktu prasībām, Iepirkuma komisija pārbaudīs Uzņēmumu reģistra datubāzē vai Valsts ieņēmumu dienesta datu bāzē. Nerezidentiem jāiesniedz dokuments, kas apliecina tā reģistrāciju, izņemot gadījumu, ja informācija ir pieejama publiskajā datubāzē.

4.1.2. Pretendents pēdējo 5 (piecu) gadu laikā ir veicis vismaz 1 (vienu) pētījumu/projektu, kas ietver digitālā dvīņa izveidi (<i>MPS (Microphysiological Systems)</i>).	4.2.3. Lai apliecinātu nolikuma 4.1.3. apakšpunkta izpildi, Pretendents pievieno atsauču sarakstu ar veiktajiem pētījumiem/ projektiem.
4.1.3. Pretendentam jānodrošina, ka līguma izpildē piedalās speciālists/ speciālisti, kuram/kuriem ir šāda pieredze:	
4.1.3.1. Piedāvātais speciālists/speciālisti pēdējo 5 (piecu) gadu laikā ir vadījis/vadījuši vismaz 2 (divus) digitālā dvīņa izveides projektus/pakalpojumus.	4.2.3.1. Pretendents iesniedz CV, precīzi norādot katru pētījumu saskaņā ar Instrukcijas 4.1.3.1. punktu.

5. Piedāvājumu noformējuma pārbaude, finanšu piedāvājuma pārbaude un pretendentu atlase

5.1. Komisija veic piedāvājumu noformējuma pārbaudi un Pretendentu atlasī slēgtā sēdē, kuras laikā Komisija pārbauda piedāvājumu atbilstību Instrukcijā noteiktajām prasībām, un pārbauda Pretendenta atbilstību Instrukcijas 3. punkta prasībām.

5.2. Pretendenta piedāvājums tiek noraidīts un netiek tālāk izvērtēts, ja komisija konstatē, ka:

5.2.1. Pretendenta piedāvājumā pastāv neatbilstība Instrukcijas 2.punkta prasībām, netiek iesniegts pilns Piedāvājuma sastāvs, kas neļauj objektīvi identificēt Pretendentu un piedāvājuma saturu.

5.2.2. Pretendents neatbilst vai nav norādījis atbilstību kādai no Instrukcijas 4.punkta prasībām.

5.3. Komisija veic Finanšu piedāvājuma pārbaudi.

5.4. Ar Pretendentu, kurš iesniedzis zemāko kopējo līgumcenu un kura Piedāvājums atbilst Instrukcijas 5.1. un 5.2. prasībām, Pasūtītājs veic sarunas, lai pārliecinātos par Pretendenta atbilstību kvalifikācijas prasībām saskaņā ar Instrukcijas 4. punktu un izpratni par veicamo darba uzdevumu.

5.5. Ja Pretendents sarunu gaitā pauž pārliecību par savām spējām sniegt Pakalpojumu, ar Pretendentu tiek nolemts slēgt Līgumu. Ja Pretendents sarunu gaitā nespēj pārliecināt Komisiju par spējām veikt darbu vai nevienojas par Līguma slēgšanu citu iemeslu dēļ, uz sarunām tiek aicināts Pretendents, kurš iesniedzis nākamo zemāko kopējo līgumcenu.

6. Līgumslēgšanas tiesību piešķiršana, līguma noslēgšana

6.1. Komisija par uzvarētāju atzīst pretendentu, kurš izraudzīts atbilstoši Instrukcijā noteiktajām prasībām un kritērijiem un nav izslēdzams no dalības iepirkumā saskaņā ar Instrukcijas 3.1., 3.2. un 3.3. punktiem.

6.2. Triju darbdienu laikā pēc lēmuma pieņemšanas Pasūtītājs informē visus pretendentes par iepirkumā izraudzīto pretendentu vai pretendentiem un sniedz tiem lēmumā norādāmo informāciju vai nosūta minēto lēmumu;

6.3. Līgumu Pasūtītājs slēdz, saskaņā ar Instrukciju un pretendenta piedāvājumu.

7. PERSONAS DATU APSTRĀDE

7.1. Pasūtītājs iepirkumā iesniegtos personas datus apstrādās, iepirkuma dokumentu glabās un personas datus nodos Iepirkumu uzraudzības birojam un/vai Eiropas Savienības Oficiālajam Vēstnesim un/vai Centrālajai finanšu un līgumu aģentūrai un/vai citām Eiropas Savienības fondu vadībā iesaistītājām iestādēm un/vai Administratīvajai rajona tiesai atbilstoši Publisko iepirkumu likumā, Eiropas Savienības fondu vadību regulējošos tiesību aktos, Eiropas Parlamenta un Padomes 2016.gada 27.apriļa Regulā (ES) 2016/679 “Par fizisku personu aizsardzību attiecībā uz personas datu apstrādi un šādu datu brīvu apriti” un citos normatīvajos aktos noteiktajām prasībām.

8. PIELIKUMI

8.1. Pielikums Nr.1- Darba uzdevums;

8.2. Pielikums Nr.2 – Finanšu piedāvājums (veidne).

1. uzdevums – Metformīna farmakokinētikas cilvēka digitālā dvīņa izstrāde

Izpildītājam jāizstrādā fizioloģiski pamatots farmakokinētiskais (PBPK) “cilvēka digitālā dvīņa” modelis, kas apraksta metformīna farmakokinētiku, izmantojot pasūtītāja izvēlēto pacientu datu kopu un balstoties uz publicētiem klīniskiem un mehāniskiem pierādījumiem. Izpildītājam būs jānodrošina:

1. Metformīna PBPK modeļa izstrāde, izmantojot kvalificētas PK-Sim (12. versija) instalācijas, iekļaujot:
 - a. fizioloģiskos un bioķīmiskos parametrus, kas iegūti no OPTIMED kohortas,
 - b. atbilstošus mehāniskos datus no recenzētām publikācijām.
2. Skaitļošanas priekšapstrādes un pēcapstrādes veikšana, izmantojot R (versija 4.0) un RStudio (versija 1.2.5), ja piemērojams, ievērojot standarta analītiskās procedūras PBPK modeļu izstrādei un novērtēšanai [PMID: 27653238].
3. Atbilstības nodrošināšana starptautiskajām vadlīnijām PBPK modelēšanā un rezultātu ziņošanā, tostarp:
 - a. EMA vadlīnijām par PBPK modelēšanu un simulācijām (2019),
 - b. attiecīgajiem FDA un/vai OECD vadlīniju dokumentiem.
4. PBPK modeļa kvalificēšana, salīdzinot to ar pieejamajiem klīniskajiem farmakokinētiskajiem datiem, lai nodrošinātu prognožu precizitāti un mehānisko ticamību.
5. Personalizētu farmakokinētisko profilu simulēšana, iekļaujot pacientam specifiskus mainīgos, piemēram:
 - a. nieru funkciju,
 - b. aknu enzīmu aktivitāti.
6. Ja piemērojams un dati ļauj parametrizēt attiecīgos modeļa mainīgos, jāiekļauj mikrobiotas mediētas zāļu mijiedarbības.
7. Koncentrācijas profilu ģenerēšana, kas tiks izmantoti, lai noteiktu fizioloģiski nozīmīgus metformīna ekspozīcijas diapazonus turpmākajiem in vitro testiem.

Izpildītājam jānodrošina PBPK modelis, dokumentācija par modeļa parametriem, kā arī simulāciju rezultāti, kas piemēroti eksperimentu dizaina izstrādei nākamajos projekta posmos.

2. uzdevums – Zarnu-uz-čipa (GoC) digitālā dvīņa izstrāde metformīna devas optimizācijai

Izpildītājam jāizstrādā GoC sistēmas digitālā dvīņa (DT) modelis, lai simulētu metformīna koncentrācijas kinētiku mikrofluidiskajā vidē. Izpildītājam būs jānodrošina:

8. Matemātiska GoC digitālā dvīņa modeļa izstrāde, kas iekļauj:
 - a. aparāturai specifiskus parametrus (piemēram, barotnes tilpumus, plūsmas ātrumus, čipa ģeometriju),
 - b. metformīna fizikāli ķīmiskās īpašības,
 - c. atbilstošus bioloģiskos procesus, tostarp caurlaidību caur membrānu un šūnu slāņiem.
9. Uz čipa balstītu farmakokinētisko simulāciju ģenerēšana, lai identificētu metformīna dozēšanas apstākļus, kas atbilst personalizētajiem cilvēka digitālā dvīņa kinētiskajiem profiliem, kas izstrādāti 1. uzdevuma ietvaros.

10. Eksperimentālo mērījumu datu integrēšana no GoC testiem, pielāgojot kinētiskos parametrus, lai panāktu mehānisku atbilstību starp modeļa rezultātiem un novērotajiem datiem.
11. Caurlaidības un citu sadales parametru (piemēram, sadalījuma šūnu nodalījumā) novērtēšana, izmantojot:
 - atbilstošas funkcijas definēšanu, kas atspoguļo kvadrātisko starpību starp modeļa simulācijām un bioloģiskajiem mērījumiem,
 - automatizētu parametru pielāgošanas algoritmu pielietošanu funkcijas uzlabošanai un DT modeļa pilnveidei.
12. Modeļa reproducējamības un dokumentācijas nodrošināšana, sniedzot caurskatāmu ziņojumu par:
 - ievades parametriem,
 - pieņēmumiem,
 - kalibrācijas rezultātiem,
 - modeļa veikspējas rādītājiem.

Izpildītājam jānodrošina GoC digitālais dvīnis, kas spēj prognozēt metformīna kinētiku uz čipa un atbalstīt devas optimizāciju turpmākajam eksperimentālajam darbam.

3. uzdevums – GoC digitālais dvīnis metformīna kinētikai un pavadošo biomarkķieru korelācijai

Izpildītājam jāizmanto 2. uzdevuma ietvaros izstrādātais GoC digitālais dvīnis, lai simulētu metformīna kinētiku mikrofluidiskajā vidē un korelētu uz čipa iegūtos zāļu ekspozīcijas profilus ar atbilstošiem bioloģiskajiem biomarkķieriem. Izpildītājam būs jānodrošina:

13. GoC digitālā dvīņa simulāciju veikšana, lai reproducētu metformīna koncentrācijas - laika profilus fizioloģiski nozīmīgos apstākļos, atspoguļojot 3. uzdevumā identificētos dozēšanas scenārijus.
14. Simulēto zāļu ekspozīciju korelācija ar bioloģiskajiem biomarkķieriem, tostarp:
 - toksicitātes indikatoriem (piemēram, epitēlija bojājumiem, iekaisuma rādītājiem),
 - devas - atbildes attiecībām,
 - IC₅₀ vai līdzvērtīgiem rādītājiem, kas iegūti no GoC eksperimentālajiem datiem.
15. Individuālās variabilitātes analīze, iekļaujot klīniskā iznākuma informāciju no OPTIMED kohortas, īpašu uzmanību pievēršot:
 - pacientiem ar metformīna nepanesību,
 - pacientiem, kas klasificēti kā rezistenti vai zāļu effects netiek novērots,
 - personām ar blaknēm, kas potenciāli saistītas ar kuņģa-zarnu traktu vai mikrobiotas mediētiem mehānismiem.
16. Metformīna dažādu devu līmeņu ietekmes simulācija tieši mikrobiotu saturošās GoC vidēs, lai:
 - identificētu personalizētus efektīvo devu diapazonus,
 - noteiktu netoksiskus un klīniski nozīmīgus ekspozīcijas sliekšņus,
 - atbalstītu individuālu dozēšanas stratēģiju optimizāciju.
17. Rezultātu interpretācija, lai uzlabotu mehānisko izpratni par saistību starp:
 - metformīna farmakokinētiku,
 - saimniekorganisma kuņģa-zarnu trakta reakcijām,
 - mikrobiotas modulēto zāļu efektivitāti un nepanesību.

Izpildītājam jānodrošina modeļa rezultāti, devas - atbildes analīzes, biomarkieru korelācijas un kopsavilkuma interpretācija, kas piemērota integrācijai ar turpmākajiem eksperimentālajiem un modelēšanas uzdevumiem.

4. uzdevums – Izvēlētās metformīna devas validācija, izmantojot digitālā dvīņa simulācijas

Izpildītājam jāvalidē izvēlētā metformīna deva, izmantojot integrētas digitālā dvīņa (DT) simulācijas, apvienojot GoC digitālā dvīņa un 1. uzdevumā izstrādātā PBPK modeļa rezultātus. Izpildītājam būs jānodrošina:

18. GoC DT un PBPK modeļa rezultātu integrācija, lai simulētu metformīna farmakokinētiku un novērtētu prognozētos in vivo toksicitātes profilus piedāvātajiem devu līmeņiem.
19. In silico simulāciju veikšana klīniskām situācijām, koncentrējoties uz:
 - pacientiem ar metformīna nepanesamību,
 - personalizētu, efektīvu un netoksisku devu diapazonu noteikšanu,
 - devas pielāgojumu izvērtēšanu nepanesamības mazināšanai.
20. Personalizētu efektivitātes novērtējumu veikšana katram pacientam ar nepanesamību, iekļaujot multimodālus datu kopumus (piemēram, omikas datus, fekālās mikrobiotas profilus un citus bioloģiskos rādītājus), kā noteikts 3. uzdevumā, lai precizētu individuālo terapijas atbildes prognozes.
21. Starp pacientiem novērojamās variabilitātes kvantificēšana devas - atbildes reakcijā, izmantojot atbilstošas statistiskās un skaitļošanas metodes, tostarp:
 - *Bayesian* hierarhisko modelēšanu,
 - jutīguma analīzi un nenoteiktības kvantifikāciju,
 - prognozēto toksicitātes sliekšņu salīdzinošu novērtēšanu.
22. Personalizēta dozēšanas ietvara izstrāde, kas piemērota turpmākai eksperimentālai apstiprināšanai un klīniskai translācijai.

Izpildītājam jānodrošina validēti simulāciju rezultāti, dokumentācija par modelēšanas pieņēmumiem un personalizēto dozēšanas ieteikumu kopsavilkums, kas iegūts no integrētām digitālā dvīņa analīzēm.

Nodevumi

- T1 Nodevums: Cilvēka digitālais dvīnis (PBPK) metformīnam
- T2 Nodevums: Zarna-uz-čipa digitālais dvīnis
- T3 Nodevums: Pacientam specifiska GoC digitālā dvīņa izstrāde un korelācijas ar potenciālajiem pavadošajiem biomarkieriem
- T4 Nodevums: In silico simulācijas dažādām metformīna dozēšanas shēmām pacientiem ar nepanesamību

Nodevumi jāiesniedz tikai latviešu vai angļu valodā.

MAKSĀJUMU GRAFIKS

1. Pirmais avansa maksājums: 50 % pēc līguma parakstīšanas.
2. Otrais avansa maksājums: 20 % pēc 1. uzdevuma pabeigšanas un nodevuma pieņemšanas, bet ne vēlāk kā 30 dienas pēc 1. uzdevuma termiņa.

3. Trešais avansa maksājums: 20 % pēc 2. uzdevuma pabeigšanas un nodevuma pieņemšanas, bet ne vēlāk kā 30 dienas pēc 2. uzdevuma termiņa.
4. Noslēguma maksājums: 10 % pēc 3. un 4. uzdevuma pabeigšanas un nodevuma pieņemšanas, bet ne vēlāk kā 30 dienas pēc 4. uzdevuma termiņa.

TERMIŅI

1. uzdevums – līdz 2026. gada 31. martam
2. uzdevums – līdz 2026. gada 30. novembrim
- 3.–4. uzdevums – līdz 2027. gada 31. martam

FINANŠU PIEDĀVĀJUMS

<i>Pretendenta nosaukums</i>	
<i>Vienotais reģistrācijas numurs</i>	
<i>Juridiskā adrese</i>	
<i>Pretendenta e-pasta adrese</i>	
<i>Kontaktpersonas vārds, uzvārds</i>	
<i>Kontaktpersonas tālruņa numurs</i>	
<i>Kontaktpersonas e-pasta adrese</i>	
<i>Bankas nosaukums</i>	
<i>Bankas kods</i>	
<i>Bankas konta numurs</i>	
<i>Iepirkuma līguma parakstītājs (vārds, uzvārds, amats)</i>	
<i>Pakalpojuma nosaukums</i>	
<i>Piedāvātā cena</i>	
<i>PVN</i>	
<i>Kopā</i>	

Ar šī piedāvājuma iesniegšanu Pretendents apliecina, ka:

- piesakās piedalīties iepirkuma procedūrā “Zarnas uz čipa digitālā dvīņā izstrāde” (Nr. CBL-2026-1);
- iesniegtais Finanšu piedāvājums un pārējie Piedāvājumā ietvertie dokumenti ir pareizi un ietver visas ar Pakalpojumu veikšanu saistītās izmaksas; nekādā veidā nav ieinteresēts nevienā citā piedāvājumā un nepiedalās nevienā citā piedāvājumā, kā arī nav veicis
- jebkādas konkurenci ierobežojošas darbības saistībā ar kādu citu piedāvājumu, kas iesniegts Iepirkuma ietvaros;
- tā Piedāvājumā iekļautā informācija un dokumenti ir pilnīgi un patiesi;
- ir iepazinies ar visiem šīs Instrukcijas dokumentiem un tam ir pilnībā saprotami Iepirkuma procedūras nosacījumi un prasības;
- visi Pretendenta iesniegtie piedāvājumā esošie dokumenti ir piedāvājuma neatņemama un Pretendentam saistoša šī Piedāvājuma sastāvdaļa;
- apliecina, ka Pretendenta rīcībā ir nepieciešamie finanšu, tehnoloģiskie un cilvēkresursu apjomi un kapacitāte, lai nodrošinātu pakalpojuma izpildi solītajos termiņos un teicamā kvalitātē;
- apliecina, ka Pakalpojums tiks sniegts, saskaņā ar Pielikumu Nr.1- Darba uzdevums;
- ja Pircējs izvēlēsies šo piedāvājumu, apņemas slēgt līgumu un pildīt visus līguma nosacījumus.

(pretendents)

(paraksttiesīgās personas vārds, uzvārds)

(paraksts)

(datums)