

附件 1

境内第二类医疗器械注册 技术审评报告

产品名称：无创产前胎儿染色体非整倍性分析软件

规格型号：ANNO_NIPD

申请人：安诺优达基因科技（北京）有限公司

北京市医疗器械技术审评中心

受理号：（京）[2019]38-8-01-101

企业名称：安诺优达基因科技（北京）有限公司	产品名称：无创产前胎儿染色体非整倍性分析软件		
规格型号	ANNO_NIPD		
产品分类	<input checked="" type="checkbox"/> 有源 <input type="checkbox"/> 无源 <input type="checkbox"/> 临检设备		
产品类代码	分类代码：21		
	小类号：05 品种号：02		
注册类型	<input checked="" type="checkbox"/> 首次注册 <input type="checkbox"/> 许可事项变更 <input type="checkbox"/> 延续注册		
临床试验	<input checked="" type="checkbox"/> 试验 <input type="checkbox"/> 豁免 <input type="checkbox"/> 评价		
体系核查	<input checked="" type="checkbox"/> 通则 <input type="checkbox"/> 无菌 <input type="checkbox"/> 植入	<input checked="" type="checkbox"/> 现场 <input type="checkbox"/> 函审	报告编号：ZH-18-085
	<input type="checkbox"/> 义齿 <input type="checkbox"/> 其他	<input type="checkbox"/> 覆盖	
快速 审评审批	<input checked="" type="checkbox"/> 创新医疗器械 <input type="checkbox"/> 优先医疗器械		

<p style="text-align: center;">产 品 概 述</p>	<p>一、预期用途</p> <p>软件与配套的试剂盒及高通量测序仪联合使用。通过对孕周为 12~24 周的高危、单胎孕妇外周血血浆中的游离 DNA 序列数据进行计算，分析样本中胎儿游离 DNA 的 21 号、18 号及 13 号染色体数量的异常，为胎儿染色体非整倍体疾病 21-三体综合征、18-三体综合征及 13-三体综合征进行风险评估。</p> <p>二、主要组成</p> <p>产品由系统管理模块、批次管理模块、样本管理模块和报告管理模块组成。</p> <p>三、型号/规格</p> <p>ANNO_NIPD</p> <p>四、分类编码</p> <p>产品的分类编码为 21-05-02 筛查、分析软件，管理类别为 II 类。</p> <p>五、工作原理</p> <p>产品为独立软件，软件与配套的试剂盒及高通量测序仪联合使用。软件分析测序产生的下机数据，对孕妇外周血血浆中的游离 DNA 序列数据进行计算。产品软件算法含有两种校正方法：MAT-CNV 校正法和胎儿浓度校正法。两个校正方法能够将因母体存在微重复造成的干扰进行排除，并同时通过对胎儿浓度的校正，可以有效地对假阴性及假阳性检测结果进行识别与矫正。通过将测序数据与参考基因组进行比对、去重、汇总和统计分析四个步骤，来计算检测样本在 21、18、13 号染色体数目的风险系数，完成检测结果的分析。</p>
<p style="text-align: center;">有 关 产 品 安 全 性、 有 效 性 主 要 评 价 内 容</p>	<p>一、产品性能研究</p> <p>提供了产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，给出软件相关的功能性、安全性指标的确定依据。产品技术要求中的各指标依据产品自身特点确定，质量要求参考 GB/T 25000.51-2016 执行。申请人提供了由医疗器械检验机构出具的符合标准要求的检验报告。</p> <p>二、软件研究</p> <p>软件安全性级别为 B 级。申请人提供了《软件描述文档》和《网络安全描述文档》。《软件描述文档》包括开发概述风险管理、需求规范、生存周期、验</p>

证与确认测试等资料，表明该产品软件设计开发过程规范可控，剩余风险均可接受。《网络安全描述文档》表明该产品在开发过程中考虑了网络安全相关的风险，风险可控。

软件采用了安诺优达基因科技（北京）有限公司的自研算法，该算法采用以下两种校正方法：

1、MAT-CNV 校正法（MAT-CNV Adjustment）：检测母体拷贝数异常(maternal copy-number variations, maternal CNV)片段，对待测样本在各窗口（windows）中的单一序列数量的 ZCNV 值进行计算，进而通过参数 α （ α 代表孕妇的拷贝数异常片段对各染色体的校正前覆盖度的影响），对其所在的染色体 Z 值(Z-score)进行修正，进而降低该片段对染色体覆盖度（chromosome coverage）的影响；

2、胎儿浓度校正法(feto-placental concentration difference/FCD)：针对初步分析结果为阳性的样本，根据 X 染色体 DNA 浓度计算第一胎儿浓度(f1)，根据甲基化 DNA 浓度计算第二胎儿浓度（f2）；按照公式 $Mf=f2-f1/sd(f2-f1)$ 对胎儿 DNA 浓度（Fetal DNA Fraction）差进行标准化处理，根据 f1 能否与 f2 是否能被曲线 $y=x$ 所拟合，对该样本的检测结果是否为真阳性进行判定，从而减少假阳性 FPR(false-positive rate)发生的几率。

通过研究验证，能够将因母体存在微重复造成的干扰进行排除，并且同时通过对胎儿浓度的校正，可以有效地对假阴性及假阳性检测结果进行识别与矫正。

三、临床评价概述

按照《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求进行了临床试验，临床试验机构为：郑州大学第一附属医院和浙江大学医学院附属妇产科医院。临床试验采用金标准染色体核型分析作为对比方法，经过医学统计，分别计算灵敏度、特异度、准确度及一致性。该试验共纳入符合临床试验条件的受试者 1021 例，软件与对比方法比对的灵敏度为 100%，特异度为 99.9%，准确度为 99.9%，一致性较好。

四、风险管理

申请人根据 YY/T0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》及其内部质量管理体系规定执行风险管理相关活动，对目前已知及可预测风险采取了风

	<p>险控制措施，经综合评价，认为该产品在正常使用条件下，可达到预期性能；与预期受益相比较，综合剩余风险可接受。</p>
--	--------------------------------------------------------------