



РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

1 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

1. Объект экспертизы	«Нано-нож» - система необратимой электропорации
2. Заявитель	АО «Национальный научный медицинский центр», № 328 от 19 февраля 2018 года
3. Заявленные показания	<ul style="list-style-type: none">• С25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы;• С61 Злокачественное новообразование предстательной железы.
4. Компараторы, применяемые в РК	- химиотерапия - лучевая терапия - хирургические методы
5. Краткое описание, предварительная стоимость	<p>Процесс необратимой электропорации представляет собой точечное и целенаправленное уничтожение опухоли или рака сильными, очень короткими, электрическими и, к тому же, высоковольтными импульсами.</p> <p>Планируемые затраты необходимые для проведения нового Метода одному пациенту: 1 700 00,00 (один миллион семьсот тысяч) тенге, из которых около 1 500 000 занимают Иглы-электроды для проведения электропорации.</p>
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	<p>В медицинской организации для проведения данного метода должны быть:</p> <p>Наличие обученных специалистов: интервенционных радиологов, онкологов, хирургов, врачей лучевой диагностики.</p> <p>Наличие необходимой материально-технической базы: закупается аппарат с набором расходных материалов, имеются ультразвуковые системы экспертного класса, КТ и МРТ аппараты, современные операционные блоки.</p>
7. Результаты ОМТ	<p>По результатам исследований, необратимая электропорация является практически осуществимым и безопасным методом при заявляемых показаниях. Использование метода в комбинации со стандартным лечением может привести к улучшению исходов лечения. Несмотря на то, что нано-нож является новым методом с многообещающими результатами, для окончательного вывода по технологии требуются широкомасштабные исследования с длительным сроком наблюдения. Уровень доказательности «А».</p> <p>Из-за отсутствия каких-либо исследований по экономической эффективности необратимой электропорации, сделать заключение не представляется возможным.</p>



1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков.

Рак поджелудочной железы возникает, когда клетки поджелудочной железы, железистого органа, расположенного позади желудка, начинают размножаться и образуют массу. Эти раковые клетки обладают способностью распространяться на другие органы¹.

Факторы, которые могут повысить риск возникновения рака поджелудочной железы, включают:

- хроническое воспаление поджелудочной железы (панкреатит);
- сахарный диабет;
- семейный анамнез генетических синдромов, включая мутацию гена BRCA2, синдром Линча и синдром семейной атипичной моль-злокачественной меланомы;

- семейный анамнез рака поджелудочной железы;

- курение;

- ожирение;

- пожилой возраст, у большинства больных болезнь диагностируется после 65 лет.

Исследования показали, что комбинация курения, хронического диабета и плохого питания увеличивает риск возникновения данного вида рака².

Рак предстательной железы является одним из самых распространенных видов рака у мужчин. Он возникает, когда повреждаются и быстро размножаются клетки в тканях простаты³.

К факторам, увеличивающим риск возникновения рака предстательной железы, относят:

- возраст. Риск увеличивается с возрастом;

- раса. По причинам, которые еще не установлены, среди африканцев риск возникновения рака выше по сравнению с другими, также у них рак является более агрессивным и метастатическим;

- семейный анамнез. Риск повышается, если у кого-то из членов семьи был рак предстательной железы или рак молочной железы;

- ожирение⁴.

1.2. Популяция (характеристика, количество).

Распространённость/заболеваемость.

Рак поджелудочной железы остается одной из злокачественных опухолей, сложно поддающейся лечению по причине позднего выявления, агрессивного характера и устойчивости к большинству доступных в настоящее время методов лечения. В результате чего, выживаемость за 1 и 5 лет составляет 18% и 3,5% соответственно. Данный вид рака – пятая по распространенности причина смерти от рака в Великобритании – около 8000 случаев в год. Из числа больных только 20% подходят для лечения хирургическим

¹ <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer?redirect=true>

² <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pancreatic-cancer/symptoms-causes/syc-20355421>

³ <https://www.everydayhealth.com/prostate-cancer/guide/>

⁴ <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/prostate-cancer/symptoms-causes/syc-20353087>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

3 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

методом⁵. В 2018 году ожидается, что у 55 000 американцев диагностируется рак поджелудочной железы, что больше 150 человек в день. В Соединенных Штатах рак поджелудочной железы является восьмым среди часто диагностируемых видов рака у женщин и одиннадцатым у мужчин⁶.

В мире среди пациентов, которым диагностирован рак поджелудочной железы, у 10% признается операбельным, у 50% - как метастатический рак и у 40% - местно-распространенным раком, который является неоперабельным (к примеру, из-за близости к главному кровеносному сосуду)⁷.

Сведения о пролеченных больных раком поджелудочной железы в Казахстане в разрезе диагнозов МКБ-10 за период с 01.01.2016 по 31.12.2016 представлены в Таблице 1. Таблица 1.

Наименование	Код	Всего пролечено	Дети 1-14 лет	Взрослые 18-59 лет	Взрослые 60-69 лет	Старше 70 лет	Всего умерло
Злокачественное новообразование головки поджелудочной железы	C25.0	246	0	93	82	71	21
Злокачественное новообразование тела поджелудочной железы	C25.1	22	0	8	4	10	2
Злокачественное новообразование хвоста поджелудочной железы	C25.2	21	0	16	2	3	1
Злокачественное новообразование протока поджелудочной железы	C25.3	3	0	0	2	1	0
Злокачественное новообразование других частей поджелудочной железы	C25.7	3	0	1	1	1	1
Злокачественное поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	C25.8	24	1	12	6	5	3
Злокачественное новообразование поджелудочной железы неуточненное	C25.9	4	0	0	2	2	0
Общее количество		323					28

Рак предстательной железы во всем мире является наиболее часто диагностируемым раком у мужчин, количество больных в 2016 году составило 1,6 млн человек. В особенности, данный рак распространен в развитых странах. В Соединенных Штатах рак предстательной железы относится к широко распространенному виду рака. В 2016 году диагностировано 180 890 новых случаев данного вида рака⁸. Также считается основным видом рака, встречающимся у мужчин в Австрии, составляя 23% от всех новых

⁵ Moir J. et al. Systematic review of irreversible electroporation in the treatment of advanced pancreatic cancer // Eur J Surg Oncol. 2014 Dec;40(12):1598-604. doi: 10.1016/j.ejso.2014.08.480. Epub 2014 Sep 28. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307210>

⁶ <https://www.pancan.org/facing-pancreatic-cancer/about-pancreatic-cancer/what-is-pancreatic-cancer/>

⁷ <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2016/RC0748%20Irreversible%20Electroporation%20Final.pdf>

⁸ Pernar C. et al. The Epidemiology of Prostate Cancer // Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Jan 8. pii: a030361. doi: 10.1101/cshperspect.a030361. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29311132>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

4 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

случаев рака. В 2015 году показатель заболеваемости составил 131 человек на 100 000 мужчин, показатель смертности – 37 на 100 000 мужчин⁹.

В Соединенном Королевстве в 2015 году выявлено 47 151 новых случаев рака предстательной железы (187 в расчете на 100 000 мужчин), что составляет 13% от всех случаев рака. В сравнении с 1990 годом в стране количество больных названным видом рака увеличилось на 44%. Чаще всего встречается у мужчин в возрасте 75-79 лет¹⁰.

Сведения о пролеченных больных раком предстательной железы в Казахстане в разрезе диагнозов МКБ-10 за период с 01.01.2016 по 31.12.2016 представлены в Таблице 2. Таблица 2.

Наименование	Код	Всего пролечено	Дети 1-14 лет	Взрослые 18-59 лет	Взрослые 60-69 лет	Старше 70 лет	Всего умерло
Злокачественное новообразование предстательной железы	C61	224	1	31	116	76	6

1.3. Последствия для общества, нагрузка на бюджет.

В систематическом обзоре Carrato A. et al. (2015) по оценке бремени **рака поджелудочной железы** в Европе пропорциональный анализ показал, что он приводит к 98% потере нормального образа жизни. Ежегодно 610-915 тыс. QALYs теряются из-за рака поджелудочной железы в Европе. Авторы пришли к выводу, что данный вид рака является существенным бременем в Европе, где ежегодно теряется почти миллион совокупных лет жизни и почти полная потеря здоровой жизни у больных¹¹.

Gordon G.L. et al. (2017) провели исследование для того, чтобы понять масштабы, характер и изменчивость текущей экономической бремени **рака простаты** среди австралийских мужчин. В разработанном онлайн опросе участвовали 289 мужчин из групп поддержки больных раком предстательной железы по всей стране. По результатам опроса у 65 мужчин, которым диагностировали рак недавно, в течение 16 месяцев обследования медицинские расходы достигли 8000 австр. \$, у 75% мужчин от общего количества расходы достигли 17000 австр. \$. 20% мужчин стоимость лечения рака привела к «бедственному положению». В среднем, респонденты с оплачиваемой работой при постановке диагноза вышли на пенсию на 4-5 лет раньше запланированного срока. Согласно заключению авторов, пониженная трудоспособность приводит к финансовым трудностям больных раком простаты¹².

⁹ <https://hta.lbg.ac.at/page/stereotaktische-radiotherapie-cyberknife-protonentherapie-und-irreversible-elektroporation-nanoknife-zur-behandlung-von-lokalisiertem-prostatakarzinom-pca-eine-systematische-uebersicht/en>

¹⁰ <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer/incidence#heading-Two>

¹¹ Carrato A. et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs // *J Gastrointest Cancer*. 2015; 46(3): 201–211. Published online 2015 May 14. doi: [10.1007/s12029-015-9724-1] - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4519613/>

¹² Gordon G.L. et al. Financial toxicity: a potential side effect of prostate cancer treatment among Australian men // (2017) *European Journal of Cancer Care* 26, e12392, doi: 10.1111/ecc.12392 - <https://core.ac.uk/download/pdf/143898806.pdf>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

5 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

Таким образом, рак поджелудочной и предстательной желез приводит как к прямым, так и к косвенным издержкам со стороны государства, а также к ухудшению качества жизни пациентов и их близких.

2. Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее.

Согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения *рака поджелудочной железы*, рекомендованной протоколом № 14 от 30 октября 2015 года Экспертного совета РГП на ПХВ «РЦРЗ» МЗСР РК, тактика лечения рака предстательной железы состоит из следующих методов:

- химиотерапия;
- лучевая терапия;
- хирургическое вмешательство¹³.

Согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения *рака предстательной*, рекомендованной протоколом № 14 от 30 октября 2015 года Экспертного совета РГП на ПХВ «РЦРЗ» МЗСР РК, тактика лечения рака предстательной железы состоит из следующих методов:

- гормональная и химиотерапия;
- контактная лучевая терапия;
- дистанционная лучевая терапия;
- хирургическое вмешательство¹⁴.

2.2. Стоимость/Загрaты.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 сентября 2018 года № КР ДСМ-10 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования» включает следующие методы лечения:

- при раке поджелудочной железы:

Название	Код	Стоимость (тенге)
Частичная панкреатэктомия	52.50	714 499,676
Периферическая резекция поджелудочной железы	52.52	714 499,676
Другая частичная резекция поджелудочной железы	52.59	714 499,676

Эндоваскулярная химиоэмболизация	39.7946	764 804,03
----------------------------------	---------	------------



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

6 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

опухолей печени, поджелудочной железы, матки		
--	--	--

Стереотаксическая радиотерапия при раке поджелудочной железы (1 процедура)	D92.320.048	70258,24
--	-------------	----------

- при раке предстательной железы:

Название	Код	Стоимость (тенге)
Трансуретральная простатэктомия	60.20	142 672,19
Трансуретральная (ультазвуковая) простатэктомия (tulip)	60.21	142 672,19
Радикальная простатэктомия	60.50	142 672,19
Прочая простатэктомия	60.69	142 672,19

Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы	D92.201.030	282697,27
Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия) локализованного рака предстательной железы	D92.202.030	1775563,35

2.3. Недостатки.

Химиотерапия вызывает временное снижение количества кровяных клеток, что приводит к увеличению риска инфекции, малокровию и быстрой усталости¹⁵.

Лучевая терапия в некоторых случаях **при раке поджелудочной железы** может повредить органы, закрывающие поджелудочную железу – желудок, кишечник, печень и почки¹⁶.

Лучевая терапия при раке предстательной железы может привести к следующим побочным эффектам:

- проблемам с кишечником и мочеиспусканием: поскольку кишечник и мочевой пузырь расположены близко к простате, излучение может повлиять на эти органы и привести к осложнениям, связанным с туалетом;
- усталости, так как излучение влияет на весь организм;
- сексуальным отклонениям;
- проблеме с деторождением¹⁷.

¹⁵ <https://www.pancreaticcancer.org.uk/information-and-support/treatments-for-pancreatic-cancer/chemotherapy-for-pancreatic-cancer/>

¹⁶ <https://www.pancreaticcancer.org.uk/information-and-support/treatments-for-pancreatic-cancer/radiotherapy-for-pancreatic-cancer/what-are-the-advantages-and-disadvantages-of-radiotherapy/>

¹⁷ <http://www.prostate.org.au/awareness/for-recently-diagnosed-men-and-their-families/localised-prostate-cancer/side-effects/radiotherapy-what-are-the-side-effects-and-ways-of-managing-them/>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

7 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

Недостатки хирургического вмешательства при раке поджелудочной железы:

- после вмешательства необходимость пребывания в больнице от недели до двух недель, если нет осложнений, в случае возникновения послеоперационных осложнений, длительность пребывания в больнице может увеличиться;
- восстановление после операции обычно занимает от шести месяцев до года;
- возникают проблемы с пищеварением и питанием.
- как и любая операция, хирургическое вмешательство на поджелудочной железе несет с собой такие риски, как:
 - кровотечение и возможная необходимость переливания крови;
 - получение инфекции;
 - общие осложнения от анестезии;
 - утечка поджелудочного сока¹⁸.

Недостатки хирургического вмешательства при раке предстательной железы:

- общие риски хирургических методов лечения;
- необходимая госпитализация;
- катетер на месте в течение 1-2 недель;
- период восстановления не менее 1 месяца;
- недержание мочи: от 5 до 20% пациентов (в основном недержание из-за стресса);
- эректильная дисфункция: 30-50% в 5 лет (с сохранением нерва)¹⁹.

3. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения.

Существует большое количество методов лечения рака, включая химио- и лучевую терапию, хирургическое вмешательство и другие. Способы абляции опухоли охватывают различные термальные методы, такие как криодеструкция, радиочастотная или микроволновую абляцию, которые охлаждают или нагревают ткани для удаления раковой клетки. Поскольку эти методы зависят от термического повреждения, они несут некоторый риск для прилегающей внеклеточной среды. Следовательно, лечение опухолей, прилегающих к важным кровеносным сосудам, является проблемой, потенциально ограничивающей эффект абляции. В последние годы новый метод удаления опухолей – электропорация дает преимущество перед другими методами, так как обладает способностью разрушать перерожденные опухолевые клетки без повреждения окружающих здоровых органов и тканей, что обуславливает необходимость внедрения данной технологии²⁰.

3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации.

Описание вмешательства.

¹⁸ <https://www.pancreaticcancer.org.uk/information-and-support/treatments-for-pancreatic-cancer/surgery-for-operable-pancreatic-cancer/advantages-and-disadvantages/>

¹⁹ http://www.healthcommunities.com/prostate-cancer/treatment-advantages-disadvantages_jhmwp.shtml

²⁰ Amy R. Deipolyi et al. Irreversible electroporation: evolution of a laboratory technique in interventional oncology // *Diagn Interv Radiol.* 2014 Mar-Apr; 20(2): 147–154. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4463294/>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

8 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

Процесс лечения Нано-Ножом заключается: в общем обезболивании, контролируемым вводом электродов и непосредственным электропоративным воздействием на опухоль. Данный процесс занимает от получаса до нескольких часов. После процедуры пациент находится в клинике одни сутки и выписывается для амбулаторного наблюдения (далее необходимо каждые три месяца проходить обычную компьютерную или магнитно-резонансную томографии в сочетании с опухолевыми маркерами). Большинство больных заканчивают лечение курсом химиотерапии, которая усиливает и продлевает эффект электропорации раковых клеток.

В раковую опухоль, под контролем УЗИ и компьютерной томографии, прицельно вводятся специальные тонкоигольные электроды. Затем с помощью аппарата NanoKnife® происходит строго дозированное воздействие высоковольтного электрического тока (3000 Вольт) и разрушение опухоли.

Электрические поля в несколько тысяч вольт перфорируют мембраны раковых клеток, образуя в них поры, что приводит к потере ими клеточного содержимого и апоптозной (естественной) гибели опухолевых клеток. В отличие от других методов, необратимая электропорация не вызывает некроз окружающих здоровых тканей. При этом виде лечения не наблюдается воспалительная реакция. Благодаря применению Нано-ножа, удастся избежать боли и образования рубцов. Риск повреждения близлежащих органов, жизненно важных нервов и кровеносных сосудов сведен к минимуму.

Процедуру лечения Нано-ножом можно проводить повторно и при рецидивах рака, и при отдаленных метастазах, а также в случае неоперабельного рака, когда удалить опухоль классическим хирургическим способом уже невозможно.

Показания к лечению системой Nano-Knife:

Абляция раковых клеток с использованием современной системы Нано-нож может быть использована:

В случае злокачественной опухоли поджелудочной железы, не поддающейся операции, которая успела распространиться на близлежащие органы.

При лечении рака прямой кишки (первичная или рецидивирующая опухоль). В данном случае процедура рекомендуется, когда опухоль расположена в труднодоступных местах, а также когда она развивается в области таза. Операция нано-ножом позволяет сохранить сфинктеры и половые функции. Ее также используют при паллиативной хирургии болей и кровотечений;

При лечении рака печени – органа, требующего при проведении операции большой осторожности в связи с наличием большой разветвленной сосудистой сети и протоков не повреждая их;

При лечении рака предстательной железы.

Противопоказания к лечению системой Нано-нож:

Абсолютно противопоказано лечить раковую опухоль системой Nano-Knife при наличии у пациента множественных метастазов поджелудочной железы

Также существует и некоторые относительные противопоказания:

1. сердечная аритмия;
2. кардиостимулятор (перед проведением операции его необходимо отключить или перенастроить);



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

9 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

3. металлический стент в зоне абляции (его требуется удалить перед операцией).

3.3. История создания, различные модели/версии/модификации.

Самые ранние наблюдения явлений, напоминающих электропорацию, можно проследить в период до 1700-х годов. Первое описание электропорации было сделано в 1754 году Ноллетом, применившего электрические искры к коже человека и животных.

В начале 1900-х годов была выдвинута концепция клеточной мембраны как диэлектрической структуры. В 1925 году исследование точно оценило толщину клеточной мембраны путем определения электрических свойств клеток крови, установлено что электрические токи создают тепловые и нетепловые биологические эффекты.

К 1960-м годам появились коммерческие предприятия, использующие электрические импульсы для обеспечения нетепловой инактивации бактерий. В плодотворной работе Сэйла и Гамильтона разъяснен нетепловой бактерицидный эффект электрических импульсов, описаны оптимальные импульсные переменные, используемые для достижения этого эффекта и продемонстрирована лежащая в основе физиология изменений конформации и проницаемости мембран.

В начале 1980-х годов в одном из исследований было описано применение коротких электрических импульсов к клеткам лиомы мыши с дефицитом гена тимидинкиназы, что позволило поглощать плазмидную ДНК и производить стабильные трансформанты. В исследовании постулировалась «электропорационная модель», в соответствии с которой изменения в липидах мембраны вызывали увеличение проницаемости клеток и, следовательно, мембранное движение. Система обратимой электропорации стала использоваться в лабораторных исследованиях. За последние несколько десятилетия были достигнуты успехи в повышении эффективности электропорации и ее применения. В конце 1990-х годов появились данные о том, что гибель клеток из-за электропорации происходит не только от некроза, но и апоптоза, что было первым предположением о преимуществах электропорации в качестве абляционного метода.

В 2009 году медицинской общественности был представлен новый операционный метод – необратимая электропорация или нанож (NanoKnife® System, производитель AngioDynamics). Первое исследование, применившее необратимую электропорацию на людях было проведено в 2010 году у больных с раком предстательной железы²¹.

3.3 Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

Для проведения вмешательства в медицинских организациях РК должно быть:

- наличие обученных специалистов: интервенционных радиологов, онкологов, хирургов, врачей лучевой диагностики.

²¹ Amy R. Deipolyi et al. Irreversible electroporation: evolution of a laboratory technique in interventional oncology // *Diagn Interv Radiol*. 2014 Mar-Apr; 20(2): 147–154. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4463294/>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

10 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

- наличие необходимой материально-технической базы: закупается аппарат с набором расходных материалов, имеются ультразвуковые системы экспертного класса, КТ и МРТ аппараты, современные операционные блоки.

3.4 Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.

Согласно Заявителю, эффективное лечение рака предстательной и поджелудочной желез зависит от возможности радикального удаления опухоли. Из-за особенностей анатомического строения органов злокачественные клетки быстро распространяются в толще паренхимы, а обилие крупных кровеносных сосудов зачастую препятствует хирургическому удалению опухоли. Комплексный подход с применением хирургического удаления и Нано-ножа позволит проводить радикальное лечение при ранее считавшихся неоперабельных стадиях рака.

Побочные явления при раке поджелудочной железы:

Необходимы дополнительные исследования для определения побочных эффектов нано-ножа при раке поджелудочной железы. Согласно ранним исследованиям, существует риск возникновения следующих побочных эффектов, большинство из которых краткосрочны:

- болезненность. Обычно чувствуется в течение 1-3 дней;
- у некоторых пациентов развивается панкреатит;
- могут возникнуть проблемы с приемом пищи и питья;
- у некоторых больных образуется тромб в вене;
- редко происходит утечка сока из желчного протока или двенадцатиперстной кишки²².

Побочные явления при раке предстательной железы:

Также как в случае с раком поджелудочной железы, побочные явления при раке простаты еще недостаточно изучены. Как свидетельствуют литературные источники, основные процедурные осложнения включают:

- тяжелая инфекция;
- недержание мочи (не более 14 дней после процедуры) из-за повреждения наружного сфинктера;
- повреждение предстательной железы, что приводит к непроходимости и необходимости трансуретральной резекции простаты либо введения дренажной трубки/катетера;
- послеоперационное кровотечение;
- образование свищей²³.

3.5 Опыт использования в мире (какие производители).

Нано-нож как система необратимой электропорации получил разрешение 510K FDA 24 октября 2011 года в качестве метода хирургической абляции мягких тканей²⁴. В

²² <https://www.pancreaticcancer.org.uk/information-and-support/treatments-for-pancreatic-cancer/irreversible-electroporation-nanoknife-for-pancreatic-cancer/what-are-side-effects-of-ire-nanoknife/>

²³ <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=362202&showHistory=true&isReview=true>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

11 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

соответствии с данными, представленными на официальном сайте AngioDynamics с момента выхода нано-ножа на рынок США в 2007 году было проведено больше 5 450 процедур²⁵. С ноября 2014 года

С июня 2015 года AngioDynamics совместно с Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) проводит многоцентровое РКИ по оценке необратимой электропорации при локализованном раке предстательной железы, завершение которого планируется на июнь 2019 года²⁶.

3.6 Опыт использования в Казахстане.

В Казахстане данный метод внедряется впервые.

3.7 Затраты/Стоимость.

По информации, представленной Заявителем, Планируемые затраты необходимые для проведения нового Метода одному пациенту: 1 700 00,00 (один миллион семьсот тысяч) тенге, из которых около 1 500 000 занимают Иглы-электроды для проведения электропорации.

Таблица расходов представлена в Приложении 1 к отчету.

4 Поиск доказательств

4.1 Поиск (Ключевые слова).

При проведении поиска литературы использовались следующие ключевые слова: “irreversible electroporation” or “nanoknife” and “pancreatic cancer” or “prostate cancer”.

Все опубликованные источники литературы идентифицировались в электронных базах данных доказательной медицины через PubMed. По результатам поиска без применения фильтров количество публикаций составило 790 источников. Также были использованы данные из информационных ресурсов международных институтов OMICS International и Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 6 лет (с 2013 по 2018 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, имеющие дизайн систематических обзоров или мета-анализов. В связи с отсутствием мета-анализов и систематических обзоров по сравнению нано-ножа с компараторами были добавлены исследования более низкого качества. При поиске исследований по экономической эффективности исследования, использовались фильтры: опубликованные за последние 15 лет (2004-2018 гг.), на английском языке, включающие анализы эффективности и минимизации затрат.

Исследования для включения, отобранные из обнаруженных источников литературы описаны в нижеследующей таблице:

Популяция,	Пациенты с раком поджелудочной железы/предстательной железы
-------------------	---

²⁴ Clinical Policy Bulletin: Irreversible Electroporation (NanoKnife) - [https://www.aetnabetterhealth.com/pennsylvania/assets/pdf/provider/guidelines/medical/Medical/Irreversible%20Electroporation%20\(NanoKnife\).pdf](https://www.aetnabetterhealth.com/pennsylvania/assets/pdf/provider/guidelines/medical/Medical/Irreversible%20Electroporation%20(NanoKnife).pdf)

²⁵ <https://nanoknife.com/>

²⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01835977>



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

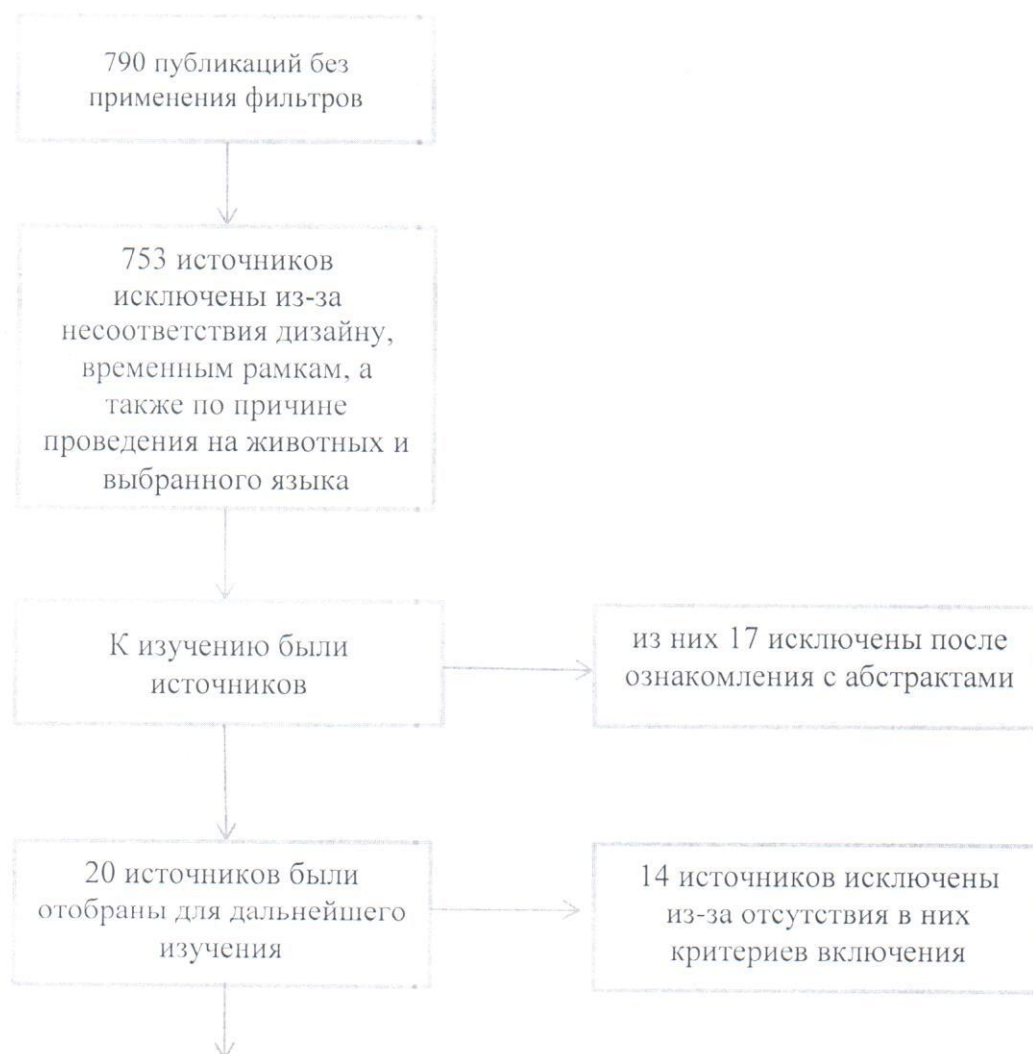
Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

12 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

пациенты	
Вмешательство	Необратимая электропорация
Альтернативное вмешательство	- химиотерапия - лучевая терапия - хирургическое вмешательство
Исходы - эффективности и безопасности	- общая выживаемость - выживаемость без прогрессирования - болезненность - периоперационный исход - локальное повреждение - побочные эффекты
Источники	- систематические обзоры - мета-анализы - исследования





Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

13 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

6 высококачественных исследований + 3 исследования включены в анализ

4.2 Эффективность и безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)

В проспективном, мультиинституциональном исследовании Martin RC. (2013) оценивалась общая выживаемость пациентов с местно-распространенным раком поджелудочной железы. 54 пациентам (21 женщин и 23 мужчин со средним возрастом 61 год (45-80 лет)) с местно-распространенным раком щитовидной железы была проведена необратимая электропорация. Оценивалась общая выживаемость пациентов в сравнении с лечением пациентов ($n = 85$ с 3 стадией рака) стандартной терапией – химиотерапией или лучевой терапией. В сравнении с пациентами со стандартной терапией у пациентов с необратимой электропорацией наблюдалось улучшение краткосрочной выживаемости без прогресса (ВБП) (6 против 14 месяцев, $P = 0.01$), долгосрочной ВБП (9 против 15 месяцев, $P = 0.02$) и общей выживаемости (13 против 20 месяцев, $P = 0.03$). Авторы заключили, что технология является безопасным методом, и у пациентов, которым была проведена индукционная терапия как минимум 4 месяца может привести к лучшему локальному паллиативному эффекту и потенциальному развитию общей выживаемости по сравнению со стандартной терапией²⁷.

В систематическом обзоре необратимой электропорации при лечении рака поджелудочной железы Moir J. et al. (2014) провели поиск литературы, опубликованной до января 2014 года, в нескольких базах данных. Первичными исходами определены выживаемость и болезненность. Необратимая электропорация выступала в качестве «спасательной» терапии, так как химиотерапия не подействовала на течение заболевания пациентов. Из найденных 41 статей только 4 соответствовали критериям включения. Общее количество пациентов достигло 74 человек, из них у 94.5% был местно-распространенный рак, у остальных – метастатический рак. Размер опухоли варьировался от 1 до 7 см. Заболеваемость от открытой (70.3%), лапароскопической (2.7%) и чрескожной (27%) необратимой электропорации варьировалась в пределах 0-33%; было сложно определить осложнения, связанные с нано-ножом, из-за большого количества одновременно выполняемых процедур (резекция/шунтирование), но при применении только необратимой электропорации наблюдалось незначительное кровотечение. 6-месячная выживаемость составила 40% ($n = 5$) и 70% ($n = 14$); ВБП и ОВ составили 14 и 20 месяцев соответственно ($n = 54$). В сравнении с группой, в которой не проводилась

²⁷ Martin RC. Irreversible electroporation of locally advanced pancreatic head adenocarcinoma // *J Gastrointest Surg.* 2013 Oct;17(10):1850-6. doi: 10.1007/s11605-013-2309-z. Epub 2013 Aug 9. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23929188>



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

14 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

необратимая электропорация, в группе необратимой электропорации процент выживаемости намного выше (ВБП 6 против 14 месяцев, $p = 0.01$, ОВ 11 против 20 месяцев, $p = 0.03$). В выводе отмечено, что первоначальные данные свидетельствуют о прогностической пользе необратимой электропорации с минимальной болезненностью. Необходимы более качественные исследования для определения роли данного метода в мультимодальном лечении рака поджелудочной железы²⁸.

Martin RC. 2nd, Kwon D. et al. (2015) провели исследование по безопасности и эффективности необратимой электропорации при лечении 200 пациентов с местнораспространенным раком (3 стадия) поджелудочной железы (МРПЖ), направленное на демонстрацию эффективности лечения необратимой электропорации как части мультимодального лечения МРПЖ. Пациенты лечились данным методом в период с июля 2010 года до октября 2014 года. В качестве исходов определены периоперационный 90-дневный исход, локальное повреждение и общая выживаемость. Из 200 пациентов 150 пациентам проведена только необратимая электропорация, 50 пациентам – резекция с необратимой электропорацией. Всем пациентам в среднем за 6 месяцев (5-13 месяцев) до лечения проведена индукционная химиотерапия и 52% получили лучевую терапию. 37% пациентов перенесли осложнения со средней степенью (из 5 – 2 степень). Средняя длительность пребывания в больнице составила 6 дней (диапазон – 4-36 дней). В течение 29 месяцев наблюдения у 6 пациентов (3%) возник локальный рецидив. Средняя общая выживаемость составила 24,9 месяцев (диапазон – 4,9-85 месяцев). Авторы пришли к заключению, что для пациентов с МРПЖ комбинация необратимой электропорации с химиотерапией и лучевой терапией существенно продлила выживаемость. Полученные результаты позволяют предположить, что абляционный контроль первичной опухоли может продлить выживаемость²⁹.

Систематический обзор инновационных методов абляции для лечения местнораспространенного рака поджелудочной железы (МРПЖ) Rombouts SJ. et al. (2015) включил исследования, опубликованные до 1 июня 2014 года в базах данных PubMed, Embase и Cochrane Library. В качестве исходов определены безопасность, выживаемость, качество жизни и болезненность. После скрининга 1037 статей 38 клинических исследований, с охватом 1164 пациентов с МРПЖ, получавших лечение абляцией вошли в систематический обзор. Данные исследования включили РЧА, нано-нож, стереотаксическую лучевую терапию (СТЛТ), фокусированный ультразвук высокой интенсивности (HIFU), фотодинамическую терапию и микроволновую абляцию. Исходы по постоперационной, связанной с процедурой заболеваемости и смертности при РЧА 4-22% и 0-11%, нано-ноже 9-15% и 0-4%, СТЛТ 0-25% и 0% соответственно. Средняя выживаемость составила 25.6, 20.2, 24 и 12.6 месяцев при применении РЧА, нано-ножа, СТЛТ и HIFU соответственно. Облегчение боли продемонстрировали РЧА, нано-нож,

²⁸ Moir J. et al. Systematic review of irreversible electroporation in the treatment of advanced pancreatic cancer // *Eur J Surg Oncol.* 2014 Dec;40(12):1598-604. doi: 10.1016/j.ejso.2014.08.480. Epub 2014 Sep 28. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307210>

²⁹ Martin RC. 2nd, Kwon D. et al. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy // *Ann Surg.* 2015 Sep;262(3):486-94; discussion 492-4. doi: 10.1097/SLA.0000000000001441. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258317>



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

15 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

СТЛТ и NIFU. Исходы по качеству жизни получены только по СТЛТ и показывают многообещающие результаты. Авторы сделали заключение, что методы абляции для пациентов с МРПЖ являются практически осуществимыми и безопасными³⁰.

Van den Bos W. et al. (2015) провели исследование 1-2 фазы для оценки качества жизни, безопасности и функциональных исходов после использования необратимой электропорации при раке простаты. Безопасность метода оценивалась перипроцедурными, постпроцедурными побочными эффектами и побочными эффектами, связанными с использованием устройства. Постпроцедурное качество жизни оценивалось с помощью специфических анкет для определения следующих исходов: побочные эффекты со стороны мочеполовой системы мочевого выделительной и эректильной функций. Постпроцедурная болезненность оценивалась с использованием визуальной аналоговой шкалы, также задокументирована продолжительность пребывания в больнице. За короткий срок наблюдения наблюдались побочные явления легкой степени (степени 1-2), в основном связаны с симптомами нижних мочевыводящих путей. Побочные эффекты устранены между первой и четвертой неделями после лечения. Оценка качества жизни показала ухудшение состояния мочевого выделительной системы. Функциональные исходы оставались стабильными. Постпроцедурная болезненность была низкой, составляя в среднем 0.5 одного постпроцедурного дня, продолжительность пребывания в больнице составила в среднем 3 дня. Авторы сделали вывод, что необратимая электропорация является безопасным для больных раком предстательной железы. Побочные явления в большинстве случаев временные³¹.

В докладе по оценке необратимой электропорации при опухолях поджелудочной железы и печени (2016) Канадского агентства по лекарствам и медицинским технологиям заключено, что необратимая электропорация может быть полезной при лечении опухолей поджелудочной железы³².

В систематическом обзоре эффективности и безопасности нано-ножа при местнораспространенном раке поджелудочной железы Ansari D. et al. (2017) провели поиск литературы по необратимой электропорации у пациентов с раком поджелудочной железы в PubMed. По результатам поиска отобраны 10 исследований, общее количество пациентов – 446 человек. Чрескожная электропорация выполнена у 142 пациентов, 304 пациентам проведена лапаротомия. Размер опухоли в среднем варьировался от 2,8 до 4,5 см. Постпроцедурные осложнения возникли у 35% пациентов, большинство из них были несерьезными. 9 пациентов (2%) умерли после процедуры. Уровень технического успеха составил 85-100%. Выживаемость без рецидивов в среднем составила 2,7-12,4 месяцев,

³⁰ Rombouts SJ. et al. Systematic review of innovative ablative therapies for the treatment of locally advanced pancreatic cancer // Br J Surg. 2015 Feb;102(3):182-93. doi: 10.1002/bjs.9716. Epub 2014 Dec 18. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524417>

³¹ Van den Bos W. et al. Quality of Life and Safety Outcomes Following Irreversible Electroporation Treatment for Prostate Cancer: Results from a Phase I-II Study // J Cancer Sci Ther 7:312-321. doi:10.4172/1948-5956.1000369 - <https://www.omicsonline.org/open-access/quality-of-life-and-safety-outcomes-following-irreversible-electroporation-treatment-for-prostate-cancer-results-from-a-phase-ii-study-1948-5956-1000369.php?aid=62742>

³² <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2016/RC0748%20Irreversible%20Electroporation%20Final.pdf>



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

16 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

средняя общая выживаемость – 7-23 месяцев. Самая длительная общая выживаемость установлена при использовании системы в сочетании с резекцией поджелудочной железы. Авторы сделали вывод, что необратимая электропорация является практически осуществимым и безопасным методом с низкой постпроцедурной смертностью. Необходимы дальнейшие исследования для решения вопроса по отбору пациентов и эффективности метода, а также его использования для акцентуации величины во время хирургической резекции³³.

Valerio M. et al. (2017) провели систематический обзор новых методов фокусной абляции простаты для обобщения данных по источникам энергии, используемых в фокусной терапии. В Embase и Medline произведен поиск источников, опубликованных с 1996 года по 31 октября 2015 года. Количество исследований, включенных в обзор составило 37 источников с 3230 пациентами. Фокусированный ультразвук высокой интенсивности, криотерапия, фотодинамическая терапия и брахитерапия оценивались на стадии 2В исследований, лазерная интерстициальная термотерапия и нано-нож – на стадии 2а исследования, РЧА оценивалась на стадии 1 исследований. Средний срок наблюдения составил от 4 до 61 месяцев. Получены следующие результаты:

	Наличие рака с симптомами и бессимптомно го рака при контрольной биопсии	Вероятность перехода на вторичное местное лечение	Общая выживаемость и выживаемость от заболевания	Значительные побочные явления	Сохранение функции удержания мочи и потенции
Фокусированный ультразвук высокой интенсивности	0% и 23.3%	7.8%	100% и 100%	1.5%	100% и 88.6%
Криотерапия	5.4% и 13%	7.6%	100% и 100%	2.5%	100% и 81.5%
Фотодинамическая терапия	0% и 45.9%	83.3%	100% и 100%	10.6%	По сохранению функции удержания мочи – нет данных, потенция – 88.4%
Брахитерапия	1.8% и 5.1%	0%	По общей выживаемос	Нет данных	Сохранение функции

³³ Ansari D. et al. The role of irreversible electroporation (IRE) for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review of safety and efficacy // *Scand J Gastroenterol.* 2017 Nov;52(11):1165-1171. doi: 10.1080/00365521.2017.1346705. Epub 2017 Jul 7. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28687047>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 273 от 30 ноября 2018 года

17 из 18

Отчет оценки медицинской технологии

			ти данных нет, выживаемос ть от заболевания – 99.9%		удержания мочи – 95.2%, по потенции – нет данных
Лазерная интерстициальная термотерапия	4.8% и 22.2%	0%	100% и 100%	Нет данных	100% и 100%
Необратимая электропорация	13.4% и 32.4%	11.9%	100% и 100%	0%	100% и 95%
РЧА	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных


Авторы пришли к заключению, что фокусная терапия существенно не влияет на качество жизни и мочеполовую функцию. Онкологическую эффективность необходимо определить на основе стандартов лечения³⁴.

Linares-Espinós E. et al. (2018) провели мета-анализ с целью обзора онкологических и функциональных исходов новых методов фокусной терапии локализованного рака предстательной железы (РПЖ). Был произведен систематический обзор опубликованных исследований с использованием электронных баз Medline и Embase. Исключены исследования с периодом наблюдения менее 12 месяцев. Отобраны 20 исследований с охватом 2523 пациентов. В число методов вошли криотерапия, фокусированный ультразвук высокой интенсивности, необратимая электропорация, фотодинамическая терапия и сфокусированная лазерная абляция. Средняя продолжительность наблюдения составила от 6 до 44,4 месяцев, возрастной диапазон – 60,4-70 лет. Согласно заключению авторов, методы фокусной терапии показали обнадеживающие среднесрочные онкологические исходы с сохранением сексуальных и мочевыделительных функций. Точный отбор пациентов на начальном этапе лечения и тщательное наблюдение являются ключевыми атрибутами достижения положительных функциональных результатов и улучшения онкологических исходов. В исследовании отмечено, что нано-нож является новым методом с многообещающими результатами, однако маломасштабные исследования с коротким сроком наблюдения не позволяют сделать вывод по данному методу³⁵.

4.3. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д)

³⁴ Valerio M. et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review // *Eur Urol*. 2017 Jan;71(1):17-34. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.044. Epub 2016 Aug 29. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27595377>

³⁵ Linares-Espinós E. et al. New technologies and techniques for prostate cancer focal therapy // *Minerva Urol Nefrol*. 2018 Jun;70(3):252-263. doi: 10.23736/S0393-2249.18.03094-1. Epub 2018 Apr 16. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29664243>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 273 от 30 ноября 2018 года	18 из 18
Отчет оценки медицинской технологии		

В базах данных доказательной медицины исследований по экономической эффективности нано-ножа не найдено.

4.5. Другие аспекты (социальные/правовые/этические аспекты)

Заключение ЛЭК Заявителем представлено не было. Исследований, рассматривающих социальные, правовые и этические аспекты применения данной технологии не обнаружено.

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности и безопасности

По результатам исследований, необратимая электропорация является практически осуществимым и безопасным методом при заявляемых показаниях. Использование метода в комбинации со стандартным лечением может привести к улучшению исходов лечения. Несмотря на то, что нано-нож является новым методом с многообещающими результатами, для окончательного вывода по технологии требуются широкомасштабные исследования с длительным сроком наблюдения. Уровень доказательности «А».

5.2. Выводы об экономической эффективности.

Из-за отсутствия каких-либо исследований по экономической эффективности необратимой электропорации, сделать заключение не представляется возможным.

5.3. Преимущества и недостатки метода.

Преимуществом метода является то, что в процессе излечения системой нано-нож ткани, которые окружают раковую опухоль, остаются максимально незатронутыми³⁶. Недостаток метода – его высокая стоимость, наличие побочных эффектов, как и при стандартных методах лечения рака.





6. Конфликт интересов отсутствует.

Главный специалист отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

Главный специалист отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

Руководитель ЦРИЛСиМТ

 А. Жусупова
 Г. Мухаметжанова
 З. Жолдасов
 А. Табаров

³⁶ Savic LJ, et al. Irreversible Electroporation in Interventional Oncology: Where We Stand and Where We Go // *Rofo*. 2016 Aug;188(8):735-45. doi: 10.1055/s-0042-104203. Epub 2016 Apr 13. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27074423>