

Test de marcadores moleculares en orina para el diagnóstico de carcinoma urotelial

Molecular urine-based biomarkers for the
diagnosis of urothelial carcinoma

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DE SALUD NACIONAL Y GLOBAL



Gobierno
de Canarias

Test de marcadores moleculares en orina para el diagnóstico de carcinoma urotelial

Molecular urine-based biomarkers for the
diagnosis of urothelial carcinoma

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Test de marcadores moleculares en orina para el diagnóstico de carcinoma urotelial. Autores: L García Pérez et al. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 50 p.; 24 cm.

NIPO: 133-25-050-7

1. Marcador molecular 2. Diagnóstico 3. Cáncer urotelial
4. Tecnología emergente

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad.

Dirección: Lidia García-Pérez

Autores: Lidia García Pérez, Lena Arnal Artiaga, Estefanía Herrera Ramos, Pedro de Pablos-Rodríguez, Renata Linertová

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida de las personas y en el sistema sanitario. De esta forma, se contribuye a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Este documento ha sido realizado por el Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 5 de abril de 2024.

Para citar este informe: García Pérez L, Herrera Ramos E, Arnal Artiaga L, de Pablos-Rodríguez P, Linertová R. Test de marcadores moleculares en orina para el diagnóstico de carcinoma urotelial. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2024. Informes de tecnologías emergentes; Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Información dirigida a gestores y profesionales sanitarios.

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de esta ficha de evaluación e influir en su juicio profesional al respecto.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de esta ficha de evaluación. Las manifestaciones y conclusiones de esta ficha de evaluación son las del Servicio de Evaluación.

Los autores del presente estudio quieren expresar sus agradecimientos a Carlos González por su ayuda en la edición del documento, a Tasmania del Pino Sedeño por su asesoría metodológica, al Dr. Cho Han Chiang por amablemente responder a nuestras preguntas, a la empresa distribuidora de la tecnología en España por la información facilitada, y a la Dra. Bárbara Padilla por la revisión externa del informe.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Edición: Diciembre 2024

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud.

Contacto: lidia.garciaperez@sescs.es

Contribución de los autores

- *Lidia García Pérez.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión de la literatura, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador y de la versión final del informe.
- *Estefanía Herrera Ramos.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Documentación, revisión interna del borrador y de la versión final del informe.
- *Lena Arnal Artiaga.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Revisión de la literatura, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador y de la versión final del informe.
- *Pedro de Pablos-Rodríguez.* Servicio de Urología. Fundación Instituto Valenciano de Oncología – Asesoramiento, revisión interna del borrador y de la versión final del informe.
- *Renata Linertová.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión de la literatura, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador y de la versión final del informe.

Responsable de Agencia

Lilisbeth Perestelo Pérez. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS)

Documentalista

Estefanía Herrera Ramos, Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS)

Personal de apoyo

Carlos González Rodríguez, Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC)

Revisores externos

- *Bárbara Yolanda Padilla Fernández*. Especialista en urología, Hospital Virgen de la Concha, Zamora.

Declaración de intereses

Los autores del presente informe y los revisores externos completaron un formulario de declaración de intereses.

Los autores del presente informe declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

Los revisores externos declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Siglas y acrónimos	9
Puntos clave	10
Key points	11
Datos generales	12
Nombre de la tecnología	12
Compañía elaboradora o que comercializa la tecnología	12
Breve descripción de la tecnología	12
Población diana	14
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	14
Área de especialización/abordaje	15
Dirección web de los documentos publicados	15
Desarrollo y uso de la tecnología	16
Grado de desarrollo de la tecnología	16
Tipo y uso de la tecnología	16
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	16
Relación con tecnologías previas	16
Tecnología alternativa en uso actual	16
Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual	17
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	18
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica	19
Incidencia	19
Prevalencia	19
Carga de la enfermedad	19
Requerimientos para usar la tecnología	21
Requerimiento de infraestructura y formación	21

Coste y precio unitario	21
Evidencia localizada	22
Características de los estudios incluidos	22
Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	22
Riesgos y seguridad	23
Eficacia y Efectividad	24
Descripción y análisis de resultados	24
Evaluación económica	30
Impactos	31
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	31
Impacto económico de la tecnología	31
Impacto en la organización de la tecnología	32
Impacto en salud	32
Difusión e introducción esperada de la tecnología	33
Investigaciones en curso y recomendaciones	34
Investigación en curso	34
Recomendaciones extraídas de guías y directrices	34
Referencias y fuentes consultadas	35
Anexos	39
Anexo 1. Metodología empleada	39
Anexo 2. Estrategias de búsqueda	42
Anexo 3. Diagrama de flujo	45
Anexo 4. Características de las revisiones sistemáticas identificadas	46
Anexo 5. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas identificadas	48
Anexo 6. Estudios excluidos	50

Siglas y acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AUC	Área bajo la curva (del inglés, <i>area under the curve</i>)
CUTUS	carcinoma urotelial del tracto urinario superior
CVNMI	cáncer de vejiga no músculo-invasivo
Esp	Especificidad
IC	Intervalo de confianza
IVA	Impuesto sobre el valor añadido
N	Tamaño muestral
NI	No se indica / No informado
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
rpm	Revoluciones por minuto
Sen	Sensibilidad
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

Puntos clave

- Bladder EpiCheck® (Nucleix Ltd., Israel) es un producto sanitario diagnóstico in vitro con marcado CE-IVD para el cáncer de vejiga primario y recurrente y el cáncer del tracto urinario superior.
- Bladder EpiCheck® analiza 15 biomarcadores de metilación y detecta la presencia de células neoplásicas uroteliales en función de sus perfiles de metilación. La prueba se realiza en muestras de orina procesadas por centrifugación y extracción de ADN del sedimento celular.
- El cáncer de vejiga es el quinto tipo de cáncer con mayor incidencia en España. El cáncer del tracto urinario superior es un tipo de carcinoma poco común.
- Bladder EpiCheck® podría potencialmente reducir el número de cistoscopias durante el seguimiento del cáncer y reducir así el malestar para el paciente y el riesgo de complicaciones asociadas a este procedimiento invasivo. También podría utilizarse como una alternativa a la citología de orina.
- Un metanálisis estimó una sensibilidad de 0.81 y una especificidad de 0.87 para la detección del cáncer de vejiga no músculo-invasivo. La sensibilidad y la especificidad son mayores en tumores de alto grado. Pocos estudios han evaluado la tecnología en pacientes con cáncer del tracto urinario superior.
- La implementación de la tecnología tendría escaso impacto ético, social, legal, político, cultural, económico, sobre la organización sanitaria y sobre la salud.

Key points

- Bladder EpiCheck® (Nucleix Ltd., Israel) is a CE-IVD marked in vitro diagnostic device for primary and recurrent bladder cancer and upper urinary tract cancer.
- Bladder EpiCheck® analyses 15 methylation biomarkers and detects the presence of urothelial neoplastic cells based on their methylation profiles. The test is performed on urine samples processed by centrifugation and DNA extraction from the cell pellet.
- Bladder cancer is the fifth most frequently diagnosed cancer in Spain. "Upper urinary tract cancer is a rare type of carcinoma.
- Bladder EpiCheck® could reduce the number of cystoscopies during the follow-up of cancer and thus reduce the number of this invasive procedure, thereby reducing patient discomfort and the risk of complications associated with cystoscopy. It could also be an alternative to urine cytology.
- A meta-analysis estimated a sensitivity of 0.81 and a specificity of 0.87 for the detection of non-muscle-invasive bladder cancer. Sensitivity and specificity are higher in high-grade tumors. Few studies have evaluated the technology in patients with upper urinary tract cancer.
- Implementation of the technology would have little ethical, social, legal, political, cultural, economic, organizational, or health impact.

Datos generales

Nombre de la tecnología

Bladder EpiCheck®

Compañía elaboradora o que comercializa la tecnología

El nombre de la compañía desarrolladora y comercializadora de Bladder EpiCheck® es Nucleix Ltd. Fue fundada en 2008 y tiene sedes en la ciudad de Rehovot, Israel y en San Diego, EE. UU. Su página web es: <http://www.nucleix.com>. La actividad de la empresa está especializada en métodos de biopsia líquida centrada en la detección temprana del cáncer.

La empresa está acreditada por el Colegio Americano de Patólogos (CAP por sus siglas en inglés), siendo su número CAP 9065819 y su AU-ID 2117317, regulada por el *Clinical Laboratory Improvement Amendments*, con número CLIA: 05D2229598, y certificada por la Institución de Estándares de Israel (SII por sus siglas en inglés) con el número de registro IL-99484 (1).

En España, Bladder EpiCheck® está actualmente distribuido por la compañía Menarini Diagnosticos S. A. (2).

Breve descripción de la tecnología

Bladder EpiCheck® (Nucleix Ltd., Israel) incluye el análisis de un panel de 15 biomarcadores de metilación del ADN para detectar la presencia de células neoplásicas uroteliales a partir de aberraciones en su patrón de metilación. La prueba se realiza en muestras de orina procesadas por centrifugación en las que, posteriormente, se procede a la extracción de ADN de su sedimento celular. El Kit Bladder EpiCheck® se compone de reactivos para el procesamiento de la muestra de principio a fin, incluyendo minicolumnas de centrifugación para la extracción del ADN, enzima de restricción sensible a la metilación que corta el ADN en sitios de reconocimiento específicos no metilados (digestión del ADN) y, por último, reactivos para la amplificación del ADN digerido mediante

plataformas para la llevar a cabo la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) a tiempo real, como es la plataforma ABI 7500 Fast Dx.

Los resultados se expresan de manera cualitativa y cuantitativa. A través del software que se proporciona, en primer lugar, se genera un índice numérico, el EpiScore, comprendido de 0 a 100 unidades, que refleja el nivel de metilación total en la muestra de orina; en segundo lugar, aparece un código que indica si el test es positivo/negativo para la presencia de cáncer de vejiga de forma dicotómica: un valor superior a 60 unidades se considera positivo o de alto riesgo para cáncer de vejiga, mientras que inferior a este sería negativo o de bajo riesgo (3). El EpiScore se utiliza únicamente para distinguir entre resultados positivos y negativos y no tiene un significado clínico aparte de su relación con el punto de corte.

Según la literatura, Bladder EpiCheck® debe ser usado siempre como complemento a otros procedimientos, como la cistoscopia, pero parece una tecnología útil a la hora de disminuir la cantidad de procedimientos invasivos para el seguimiento del cáncer de vejiga (4).



Población diana

Pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de vejiga y/o carcinoma urotelial del tracto urinario superior (CUTUS) en seguimiento.

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

El cáncer de vejiga puede categorizarse atendiendo a diferentes criterios. Una de estas clasificaciones diferencia entre cáncer de vejiga no músculo-invasivo (CVNMI), cuando solo afecta a las células del recubrimiento del interior de la vejiga y cáncer de vejiga músculo-invasivo, cuando la afectación sobrepasa el revestimiento de la vejiga hasta los músculos que rodean a este órgano (5).

El CVNMI es el tipo más común y suele ser menos agresivo (5). Para su diagnóstico se usan varios procesos, siendo los más utilizados la cistoscopia, la citología de orina y los marcadores moleculares de orina. La cistoscopia es el método de elección del que depende el diagnóstico de cáncer de vejiga. Es un procedimiento invasivo para la observación directa de la vejiga y evaluación histológica en caso de que se extraiga tejido (6). Por su parte, la citología de la orina consiste en el examen de muestras de orina para detectar la presencia de células cancerígenas. Esta prueba se usa como complemento de la cistoscopia para el diagnóstico. Por último, debido a la baja sensibilidad de la citología de la orina, se han desarrollado varios tests alternativos para complementar la cistoscopia, procedimiento del que no se puede prescindir para el diagnóstico de cáncer de vejiga (6).

Este tipo de cáncer presenta una ratio importante de recurrencia. Por ello, el seguimiento posterior al tratamiento inicial es clave. Durante este proceso se realizan cistoscopias periódicamente y, en caso de tumores de alto grado, se usan también las citologías de orina como método complementario para la detección de carcinoma in situ (y/o de tumores del tracto urinario superior) (6,7).

El CUTUS afecta a los uréteres y al urotelio que reviste la vía excretora renal. Este tipo de carcinoma es poco común; afecta en mayor medida a hombres que a mujeres, sobre todo mayores de 70 años (8,9). Su pronóstico suele ser negativo, por lo que la detección temprana es clave para su tratamiento. Esta detección se suele realizar a través de la combinación de técnicas de imagen, como la tomografía computarizada urográfica y ureterorrenoscopias. También es común la realización de

citologías y el uso de marcadores urinarios. Sin embargo, las limitaciones de sensibilidad de los marcadores habituales son un incentivo para el desarrollo de nuevos biomarcadores que puedan ayudar al diagnóstico del CUTUS (8,9).

Área de especialización/abordaje

Oncología. Urología.

Bladder Epicheck® es un biomarcador que no requiere del uso de contrastes ni lleva asociado el tratamiento con un fármaco específico.

Dirección web de los documentos publicados

No se han identificado documentos sobre Bladder EpiCheck® publicados por agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, salvo una ficha de tecnologías emergentes publicada por el NICE (4):

<https://www.nice.org.uk/advice/mib293/chapter/The-technology>

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Grado de desarrollo: Establecido.

Tipo y uso de la tecnología

Producto sanitario diagnóstico in vitro (CE-IVD)

Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

La tecnología se puede utilizar en hospitales terciarios, hospitales generales o centros donde haya un laboratorio que realice habitualmente análisis de PCR.

Relación con tecnologías previas

Bladder EpiCheck® es una tecnología que podría complementar a las actuales. No tiene las características necesarias para sustituir a la cistoscopia, pero sí puede actuar como un complemento debido a una aceptable sensibilidad, pudiendo llegar a reducir el número de cistoscopias durante el seguimiento (3,4). Por su parte, parece que podría llegar a ser un sustituto de la citología de la orina, que hasta ahora ha sido el complemento más usado de la cistoscopia, ya que Bladder EpiCheck® parece tener una mayor sensibilidad que esta prueba a la hora de diagnosticar recurrencia de cáncer de vejiga en tumores de alto grado (10).

Tecnología alternativa en uso actual

Los procedimientos habituales para el seguimiento de pacientes diagnosticados con cáncer de vejiga son las cistoscopias y las citologías urinarias realizadas de forma periódica. La cistoscopia es un procedimiento invasivo que permite el examen médico bajo visión directa

del revestimiento mucoso de la vejiga y de la uretra mediante la inserción de un cistoscopio. Requiere de anestesia local, e incluso sedación o anestesia general en determinadas circunstancias. La citología consiste en el análisis microscópico de la orina en búsqueda de células cancerígenas.

En los últimos años se han desarrollado biomarcadores distintos de Bladder EpiCheck®. Algunos de estos son: CxBladder, UroVysion, NMP22, BTA, Uromonitor, Xpert, ADX. En una revisión sistemática se encontró que existen otros biomarcadores que destacan por encima de Bladder EpiCheck® por su sensibilidad (CxBladder), especificidad (NMP22) o valor predictivo negativo (CxBladder) (11). En otra revisión sistemática se encontró que Uromonitor supera a Bladder EpiCheck® en especificidad, sensibilidad y valor predictivo negativo, mientras que Cxbladder supera a Bladder EpiCheck® en sensibilidad y valor predictivo negativo (12). No obstante, no se han identificado estudios que comparen Bladder EpiCheck® con otros biomarcadores.

Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual

Bladder EpiCheck® podría potencialmente usarse como complemento a la cistoscopia (sin llegar a sustituirla) para reducir el número de este tipo de procedimientos invasivos durante el seguimiento, reduciendo así el malestar para el paciente y el riesgo de complicaciones asociadas a la cistoscopia. Además, Bladder EpiCheck® podría ser una alternativa a la citología de orina. Esta prueba tiene niveles bajos y moderados de sensibilidad para casos de bajo y alto grado, respectivamente.

Según el desarrollador, Bladder EpiCheck® se presenta como una prueba objetiva, frente a la subjetividad de las pruebas habituales. Tanto la cistoscopia como la citología urinaria presentan resultados dependientes de la pericia y habilidades del profesional que realice el examen macroscópico del revestimiento del tejido o la observación microscópica de las muestras en busca de células anormales. Por su parte, Bladder EpiCheck® se centra en el procesamiento de la muestra de orina a nivel molecular, identificando patrones de metilación del ADN en biomarcadores previamente asociados al cáncer de vejiga. En este caso, para la interpretación clínica se pueden consultar los datos brutos y los gráficos de amplificación obtenidos tras la PCR a tiempo real, lo que permite la valoración de la información epigenética de la muestra. A su vez, de forma complementaria, se puede valorar esta información en un

resultado cualitativo, a través de su software específico, orientando la clasificación de los resultados como positivos o negativos.

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

La prueba cuenta con marcado CE – IVD para el cáncer de vejiga primario y recurrente y el cáncer del tracto urinario superior. También está autorizado por la FDA para la recurrencia del cáncer de vejiga en Estados Unidos. La prueba está en uso en algunos hospitales públicos de España.

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica

Incidencia

El cáncer de vejiga es uno de los tipos de cáncer más comunes a nivel global, siendo el sexto tipo más común en hombres, con una incidencia de 9.3 por cada 100 000 personas/año. La incidencia para ambos sexos es de 5.6 por 100 000 habitantes. En España es el quinto tipo de cáncer con mayor incidencia, 19.3 por cada 100 000 personas por año (13). El CUTUS, por su parte, es un tipo de carcinoma poco común, con una incidencia de aproximadamente una persona por 100 000 personas/año (14).

Prevalencia

Se estima una prevalencia global de cáncer de vejiga en el año 2022 de 6.2 casos por 100 000 personas. En España se estima una prevalencia de 40 casos por 100 000 personas (18 686 personas), siendo el cuarto país europeo con mayor prevalencia de esta enfermedad. Los hombres españoles se ven más afectados por el cáncer de vejiga que las mujeres y la cantidad de personas afectadas comienza a aumentar en torno a los 55 años, alcanzando una prevalencia máxima en personas mayores de 75 años (13,15). El CUTUS, tipo de carcinoma poco común, conforma un 5-10% del total de carcinomas uroteliales.

Carga de la enfermedad

En 2022 el número de muertes debidas al cáncer de vejiga en España fue 5 832 (13). En 2021 el cáncer de vejiga supuso 100 340 años de vida saludable perdidos y 8 919 años vividos con discapacidad. Estas cifras ponen de manifiesto la multidimensionalidad de la carga de esta enfermedad, que afecta no solo a la esperanza de vida de los pacientes, sino también a su calidad de vida y bienestar físico y emocional (16).

El coste del cáncer de vejiga representa el 5% del gasto sanitario en cáncer en Europa, con un coste medio de 6942 € por paciente; en España se estimó el coste total en 498 540 € (euros de 2012) (17).

No se han identificado estudios sobre la carga de la enfermedad del CUTUS en España. En un estudio en EE. UU. se concluyó que el manejo del CUTUS de bajo y alto riesgo implica costes sustanciales, siendo este segundo más costoso que el primero, hasta un año después del diagnóstico (18).

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

Bladder EpiCheck® requiere del equipamiento habitual presente en un laboratorio de biología molecular, en concreto: termociclador en tiempo real validado, microcentrifuga con rotor para tubos 1.5-2 ml capaz de alcanzar 17 000 rpm, centrífuga con rotor oscilante para tubos de 50 ml con opción de quitar el freno de parada; termobloque para tubos de 1.5 ml que alcance temperaturas de 37 y 65 °C; agitador vórtex; pipetas de 20, 200 y 1000 µl. Es necesario que el facultativo especialista de área en el servicio en el que se lleve a cabo el uso de esta tecnología tenga experiencia y conocimiento de las técnicas usuales de amplificación de ADN y conozca o se instruya en el uso específico de este biomarcador, incluyendo sus procedimientos específicos, el manejo del software y la interpretación de los resultados a través de las instrucciones de uso (19) y/o cursos facilitados por la empresa comercializadora de la tecnología. La técnica en el uso diario, una vez protocolizada por el facultativo del servicio en que se realice la prueba, podría ser llevada a cabo por un técnico de laboratorio de diagnóstico clínico, mientras que la interpretación de los resultados requiere de su intervención.

Coste y precio unitario

En un estudio de costes se supuso 200 € por prueba para cada uno de los países incluidos en el análisis, España entre ellos (20). En el informe del NICE de 2022 se informó de un coste de 300 libras esterlinas sin impuestos indirectos (4). Según el distribuidor de la tecnología en España, el coste unitario del test es 260 € (sin IVA).

Evidencia localizada

Los métodos seguidos para localizar la evidencia se recogen en los Anexos 1 a 3.

Características de los estudios incluidos

Cinco revisiones sistemáticas tuvieron como intervención objetivo la prueba Bladder EpiCheck® (10,11,21–23). Las características de cada una de ellas se recogen en el Anexo 4.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

La calidad metodológica de las cinco revisiones sistemáticas se recoge en el Anexo 5.

Riesgos y seguridad

Al tratarse de una prueba no invasiva no revierte riesgo para los pacientes, más allá de que resultados erróneos puedan retrasar el verdadero diagnóstico en el caso de falsos negativos o la indicación equívoca de la exploración endoscópica en caso de falsos positivos.

Eficacia y Efectividad

Descripción y análisis de resultados

Tres de las revisiones sistemáticas incluidas merecen una mayor atención dada su alta calidad metodológica y el hecho de cubrir dos indicaciones diferentes. A partir de ellas se realiza fundamentalmente la síntesis (10,21,22).

Cáncer de vejiga no músculo-invasivo

Ninguna revisión de las identificadas tenía por objetivo valorar el rendimiento de Bladder EpiCheck® como prueba diagnóstica de cáncer de vejiga primario. Todas se centraban en población con diagnóstico establecido y el uso del biomarcador como prueba para detectar recurrencias durante el seguimiento.

Chiang et al. (10) realizaron una revisión sistemática con metanálisis para valorar el rendimiento diagnóstico del Bladder EpiCheck® para detectar la recurrencia del tumor en CVNMI en comparación con la citología urinaria. Incluyeron 6 estudios (3,24–28), donde solo uno de ellos, Ragonese et al. (28), tenía riesgo de sesgo bajo en todas las dimensiones (Tabla 1). Los resultados detallados de cada estudio se recogen en la tabla 2. La sensibilidad varía de 64% a 100% y la especificidad de 82% a 91%.

Tabla 1. Valoración de los estudios de pruebas diagnósticas en pacientes con CVNMI a partir del cuestionario QUADAS-2

Estudio	Riesgo de sesgos				Aplicabilidad		
	Selección de pacientes	Prueba índice	Estándar de referencia	Flujo y cronograma	Selección de pacientes	Prueba índice	Estándar de referencia
D'Andrea 2019	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Trenti 2020	Bajo	No claro	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Cochetti 2022	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Pierconti 2022	No claro	Bajo	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Ragonese 2022	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Caño Velasco 2023	No claro	No claro	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Nota: Tomado del suplemento de Chiang et al. (10)

Tabla 2. Resultados de los estudios de pruebas diagnósticas en pacientes con CVNMI								
Estudio	País	N	Sensibilidad			Especificidad		
			Toda la muestra	Tumor de alto grado	Tumor de bajo grado	Toda la muestra	Tumor de alto grado	Tumor de bajo grado
D'Andrea 2019	Alemania, Israel, Países Bajos, España	357	67%	89%	40%	88%	84%	82%
Trenti 2020	Italia	487	64%	79%	54%	82%	NI	NI
Cochetti 2022	Italia	40	100%	100%	100%	91%	NI	NI
Pierconti 2022	Italia	375	NI	94%	NI	NI	79%	NI
Ragonese 2022	Italia	231	80%	91%	NI	84%	85%	NI
Caño Velasco 2023	España	98	88%	NI	NI	91%	NI	NI
N: Tamaño muestral; NI: No informado.								
Nota: Tomado de Chiang et al. (10)								

El metanálisis realizado por Chiang et al. (10) obtuvo una sensibilidad de 0.81 (IC 95%: 0.63–0.91; I²=43%) y una especificidad de 0.87 (IC 95%: 0.83–0.91; I²=20%). En el análisis de subgrupos la sensibilidad para tumores de alto grado y de bajo grado son 0.90 (IC 95%: 0.83–0.94; I²=11%) y 0.71 (IC 95%: 0.23–0.95; I²=66%), respectivamente. Los autores también estimaron mediante metanálisis el VPP y el VPN: el VPN se estimó en 0.94 (IC 95%: 0.87–0.97; I²=35%) y el VPP se estimó en 0.62 (IC 95%: 0.45–0.76; I²=60%).

Chiang et al. (10) concluyeron que Bladder EpiCheck® tiene un rendimiento diagnóstico excelente y un valor prometedor ya que podría ser de ayuda a la monitorización de la recurrencia de cáncer de vejiga, particularmente en tumores de alto grado. Sin embargo, se necesitan más estudios para integrar Bladder EpiCheck® en la práctica clínica (10).

Yao et al. (22) realizaron una revisión sistemática muy similar y de calidad metodológica alta y equiparable. Incluyeron también seis estudios, cuatro de los cuales coinciden con incluidos en Chiang et al. Yao et al. concluyeron, igualmente, que Bladder EpiCheck® tiene una alta sensibilidad y precisión en la monitorización de pacientes con CVNMI tras cirugía, si bien su especificidad es inferior a la de la citología; además el número de estudios es limitado y, por tanto, es necesaria más investigación (22).

Carcinoma urotelial del tracto urinario superior

Ye et al. (21) abordaron la revisión sistemática con metanálisis de la evidencia de las pruebas de metilación del ADN, entre las que se encuentra el Bladder EpiCheck®, aplicado a pacientes con sospecha o diagnóstico de CUTUS. Los autores identificaron 3 estudios que evaluaban el Bladder EpiCheck® (29–31), ninguno de los cuales estaba completamente libre de riesgo de sesgos (Tabla 3).

Los resultados detallados de cada estudio se recogen en la tabla 4. En Pycha et al. (29), con una muestra compuesta en un 83.9% por tumores de bajo grado, la sensibilidad y especificidad estimada fueron 0.65 y 0.79, respectivamente. En contraposición, Pierconti et al. (31) solo incluyeron pacientes con tumores de alto grado, y estimaron una sensibilidad y especificidad de 0.97 y 1.00, respectivamente. Por último, Territo et al. (30) realizaron estimaciones con la muestra total y con una submuestra, de modo que a partir de la muestra que incluía todo tipo de tumores la sensibilidad era 83%, mientras que con la muestra de pacientes con tumores de alto grado la sensibilidad aumentaba a 96%.

Tabla 3. Valoración de los estudios de pruebas diagnósticas en pacientes con CUTUS a partir del cuestionario QUADAS-2

Estudio	Riesgo de sesgos				Aplicabilidad		
	Selección de pacientes	Prueba índice	Estándar de referencia	Flujo y cronograma	Selección de pacientes	Prueba índice	Estándar de referencia
Pycha 2023	Bajo	Alto	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Territo 2022	Bajo	No claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Pierconti 2021	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Nota: Tomado del suplemento de Ye et al. (21)

Tabla 4. Resultados de los estudios de pruebas diagnósticas en pacientes con CUTUS

Estudio	País	N	Sen	Esp	VPP	VPN
Pycha 2023	Suiza	79	65%	79%	59%	83%
Territo 2022	España	83	83%	81%	85%	78%
Pierconti 2021	Italia	134	97%	100%	100%	96%

Esp: Especificidad; N: Tamaño muestral; Sen: Sensibilidad; VPN: Valor predictivo negativo; VPP: Valor predictivo positivo.

Nota: Tomado de Ye et al. (21)

Ye et al. realizaron un metanálisis con el conjunto de las muestras obteniendo una sensibilidad de 0.88 (IC 95%: 0.60-0.97; I²=87.85) y una especificidad de 0.92 (IC 95%: 0.64-0.99; I²=88.21). Concluyeron que Bladder EpiCheck® es una tecnología prometedora, pero que son necesarios más estudios para explorar su valor diagnóstico y su aplicación en la práctica clínica (21).

Evaluación económica

En la búsqueda realizada no se localizó ninguna evaluación económica completa.

Impactos

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

No se han identificado documentos que discutan específicamente los aspectos relacionados con el impacto ético, social, legal, político o cultural de esta tecnología emergente. No obstante, no parece haber motivos para pensar que haya impactos de relevancia de este tipo, salvo por el impacto en la calidad de vida de los pacientes ya que el biomarcador es menos invasivo que la cistoscopia y evita, por tanto, complicaciones asociadas como dolor, hematuria o infecciones del tracto urinario. Otra ventaja es la posibilidad de evitar al paciente el desplazamiento al centro hospitalario si éste pudiera entregar las muestras de orina en su centro de salud de atención primaria o en algún otro centro habilitado para la recogida de muestras; la cistoscopia requiere, por el contrario, que el paciente acuda a una cita concertada, espere su turno y se realice la prueba.

Impacto económico de la tecnología

En un modelo de costes se concluyó que el coste a 2 años del seguimiento con Bladder EpiCheck® en pacientes con CVNMI sería ligeramente más costoso que la alternativa sin este biomarcador en España (1390 frente a 1287 €) (20). Esta diferencia favorecía igualmente al comparador en Francia y Alemania, mientras que en Países Bajos, Suiza, Bélgica, Italia, Austria y Reino Unido la diferencia favorecía a la alternativa con Bladder EpiCheck® (20). Varios grupos apuntan a una potencial reducción de hasta la mitad en el número de cistoscopias (3,32).

Por tanto, se desconoce el impacto sobre el presupuesto sanitario en el corto plazo. El impacto económico en el largo plazo también está por determinar y dependerá del uso de la tecnología frente a las tecnologías actuales y frente a otros biomarcadores, así como de la confirmación de su rendimiento y utilidad diagnóstica comparada y su efecto en la salud de personas con sospecha o diagnóstico de cáncer de vejiga y/o CUTUS. Por ejemplo, si efectivamente se reduce el número de cistoscopias o de las complicaciones secundarias a las cistoscopias

periódicas (infecciones de orina, estenosis de uretra, etc.), se podrían reorientar recursos a otros procedimientos y/o pacientes.

Impacto en la organización de la tecnología

La introducción de la tecnología no tendría un gran impacto en la organización del hospital, más allá de destinar tiempo de equipamiento ya existente en el laboratorio de un hospital y tiempo del personal destinado a tal fin en el laboratorio (técnicos de laboratorio de diagnóstico clínico que puedan realizar parte del procedimiento y especialista responsable de la supervisión e interpretación). Según la empresa distribuidora, el tiempo total de procesamiento y obtención de resultados es 8 horas; de esas 8 horas, el tiempo dedicado del personal técnico, desde el tratamiento inicial de la muestra de orina hasta el análisis con el software y la obtención del resultado del test, es de 2 horas y 20 minutos.

Impacto en salud

No hay estudios comparativos sobre el impacto del biomarcador sobre la salud. Al ser no invasivo y evitar algunas cistoscopias reduciría la incidencia de complicaciones asociadas a estas pruebas más invasivas, como dolor, hematuria o infecciones del tracto urinario. También podría reducirse el número de ureteroscopias diagnósticas innecesarias en los pacientes con tumores uroteliales del tracto urinario superior.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

Bladder EpiCheck® está siendo utilizada en algunos centros en España, privados (ej. Quirón Salud, ROC Clinic) y públicos (ej. Hospital General Universitario Gregorio Marañón). Se desconoce las previsiones de penetración de la empresa en el mercado español de Bladder EpiCheck®.

Investigaciones en curso y recomendaciones

Investigación en curso

En los registros de ensayos en curso se ha identificado un único estudio no completado (NCT05796375) hasta la fecha de acceso en 20/11/2024. Se trata de un ensayo en fase II que se encuentra actualmente reclutando pacientes con CVNMI y cuyo objetivo es evaluar si la monitorización del cáncer puede mejorarse reemplazando la cistoscopia frecuente con el test Bladder EpiCheck® y con el test Xpert (33).

Recomendaciones extraídas de guías y directrices

En la guía de la *European Association for Urology* para el CVNMI (6), se menciona que, aunque no haya ensayos clínicos aleatorizados disponibles, el rendimiento observado de Bladder EpiCheck® y otros biomarcadores (Cx-Bladder, ADX-Bladder, Xpert Bladder) puede equiparar a la cistoscopia. Para esto se basan en los hallazgos de una revisión sistemática de 2021 (12). También se llega a reconocer que Bladder EpiCheck® podría ser usado en el proceso diagnóstico inicial para evitar cistoscopias o en el seguimiento de la enfermedad para reemplazar o posponer las cistoscopias. Sin embargo, la guía recomienda fuertemente que se realicen cistoscopias en pacientes con síntomas sugestivos de cáncer de vejiga (nivel de evidencia 1) o durante el seguimiento, y que estas cistoscopias no sean sustituidas por la citología ni por ninguna otra prueba no invasiva (12).

Según la guía de la *European Association for Urology* para CUTUS (9), Bladder EpiCheck® y la citología podrían ser de ayuda como complemento para detectar la enfermedad, aunque se necesitan ensayos prospectivos comparativos bien diseñados que lo confirmen.

Referencias y fuentes consultadas

1. Nucleix – Bladder EpiCheck [Internet]. [citado 21 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://nucleix.com/bladder-epicheck/>
2. A. Menarini Dagnostics. A. Menarini Diagnostics y Nucleix anuncian una asociación estratégica para una prueba no invasiva de cáncer de vejiga en Europa [Noticia] [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.menarinidiag.es/es-es/home/noticias-y-eventos/detalle-de-noticias/a-menarini-diagnostics-y-nucleix-anuncian-una-asociaci243n-estrat233gica-para-una-prueba-no-invasiva-de-c225ncer-de-vejiga-en-europa>
3. Caño Velasco J, Polanco Pujol L, Moreno Cortés JC, Lafuente Puentedura A, Hernández Fernández C. Experiencia inicial y propuesta de seguimiento del tumor de vejiga no músculo infiltrante de alto riesgo mediante el uso de Bladder EpiCheck®. Actas Urol Esp. 1 de octubre de 2023;47(8):471-3.
4. National Institute for Healrh and Care Excellence (NICE). Bladder EpiCheck for detecting bladder cancer recurrence. mayo de 2022;
5. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Aeddula NR. Bladder Cancer. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 21 de octubre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536923/>
6. European Association of Urology. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer [Internet]. 2024. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer>
7. Fiorentino V, Pizzimenti C, Franchina M, Rossi ED, Tralongo P, Carlino A, et al. Bladder EpiCheck Test: A Novel Tool to Support Urothelial Carcinoma Diagnosis in Urine Samples. Int J Mol Sci. 6 de agosto de 2023;24(15):12489.
8. Almås B, Halvorsen OJ, Johannesen TB, Beisland C. Higher than expected and significantly increasing incidence of upper tract urothelial carcinoma. A population based study. World J Urol. septiembre de 2021;39(9):3385-91.

9. European Association of Urology. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma [Internet]. 2024. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma>
10. Chiang CH, Chang YC, Peng CY, Wang SS, Jaroenlapnopparat A, Wang JCH, et al. Clinical performance of Bladder EpiCheck™ versus voided urine cytology for detecting recurrence of nonmuscle invasive bladder cancer: Systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 20 de agosto de 2024;S1078-1439(24)00548-9.
11. Heard JR, Mitra AP. Noninvasive Tests for Bladder Cancer Detection and Surveillance: A Systematic Review of Commercially Available Assays. *Bladder Cancer Amst Neth*. 2024;10(1):71-81.
12. Laukhtina E, Shim SR, Mori K, D'Andrea D, Soria F, Rajwa P, et al. Diagnostic Accuracy of Novel Urinary Biomarker Tests in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. diciembre de 2021;4(6):927-42.
13. Cancer Today [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
14. Collà Ruvolo C, Nocera L, Stolzenbach LF, Wenzel M, Cucchiara V, Tian Z, et al. Incidence and Survival Rates of Contemporary Patients with Invasive Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol*. octubre de 2021;4(5):792-801.
15. Asociación Española Contra el Cáncer [Internet]. [citado 20 de diciembre de 2024]. Dimensiones del cáncer. Disponible en: <https://observatorio.contraelcancer.es/explora/dimensiones-del-cancer>
16. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [citado 20 de diciembre de 2024]. GBD Results. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>
17. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. *Eur Urol*. marzo de 2016;69(3):438-47.
18. Fero KE, Shan Y, Lec PM, Sharma V, Srinivasan A, Movva G, et al. Treatment Patterns, Outcomes, and Costs Associated With Localized

Upper Tract Urothelial Carcinoma. JNCI Cancer Spectr. diciembre de 2021;5(6):pkab085.

19. Nucleix. Bladder EpiCheck DNA Extraction Kit Europe Material Safety Data Sheet (MSDS) Spanish [Internet]. [citado 28 de febrero de 2025]. Disponible en: https://nucleix.com/product_documents/
20. Lotan Y, Gakis G, Manfredi M, Morote J, Mostafid H, Porpiglia F, et al. Alternating Cystoscopy with Bladder EpiCheck® in the Surveillance of Low-Grade Intermediate-Risk NMIBC: A Cost Comparison Model. Bladder Cancer. 31 de agosto de 2021;7(3):307-15.
21. Ye J, Wang X, Liao X, Chen Y, Chen Z, Wang Q, et al. DNA methylation urine test in the diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Int J Surg Lond Engl. 22 de julio de 2024;
22. Yao Z, Wang T, Liu J, Zhou Z, Zhang Y. Diagnostic accuracy of cytology and urine methylation test in patients with non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 3 de septiembre de 2024;14:1412346.
23. Caño Velasco J, Artero Fullana S, Polanco Pujol L, Lafuente Puenteadura A, Subiela Henríquez JD, Aragón Chamizo J, et al. Utilidad de Bladder Epicheck® en el seguimiento del tumor de vejiga no músculo infiltrante: revisión sistemática de la literatura. Actas Urol Esp. marzo de 2024;S0210480624000263.
24. D'Andrea D, Soria F, Zehetmayer S, Gust KM, Korn S, Witjes JA, et al. Diagnostic accuracy, clinical utility and influence on decision-making of a methylation urine biomarker test in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. junio de 2019;123(6):959-67.
25. Trenti E, Pycha S, Mian C, Schwienbacher C, Hanspeter E, Kafka M, et al. Comparison of 2 new real-time polymerase chain reaction-based urinary markers in the follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer. Cancer Cytopathol. mayo de 2020;128(5):341-7.
26. Pierconti F, Martini M, Cenci T, Fiorentino V, Gianfrancesco LD, Ragonese M, et al. The bladder epicheck test and cytology in the follow-up of patients with non-muscle-invasive high grade bladder

- carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* marzo de 2022;40(3):108.e19-108.e25.
27. Cochetti G, Rossi de Vermandois JA, Maulà V, Cari L, Cagnani R, Suvieri C, et al. Diagnostic performance of the Bladder EpiCheck methylation test and photodynamic diagnosis-guided cystoscopy in the surveillance of high-risk non-muscle invasive bladder cancer: A single centre, prospective, blinded clinical trial. *Urol Oncol.* marzo de 2022;40(3):105.e11-105.e18.
 28. Ragonese M, Gianfrancesco LD, Palermo G, Pierconti F, Martini M, Foti M, et al. The Role of Bladder Epicheck Test In Follow-Up of Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* agosto de 2022;20(4):e271-5.
 29. Pycha S, Trenti E, Mian C, Schwienbacher C, Hanspeter E, Palermo M, et al. Diagnostic value of Xpert® BC Detection, Bladder Epicheck®, Urovysion® FISH and cytology in the detection of upper urinary tract urothelial carcinoma. *World J Urol.* 16 de marzo de 2023;41(5):1323-8.
 30. Territo A, Gallioli A, Diana P, Boissier R, Fontana M, Gaya JM, et al. DNA Methylation Urine Biomarkers Test in the Diagnosis of Upper Tract Urothelial Carcinoma: Results from a Single-Center Prospective Clinical Trial. *J Urol.* septiembre de 2022;208(3):570-9.
 31. Pierconti F, Martini M, Fiorentino V, Cenci T, Racioppi M, Foschi N, et al. Upper urothelial tract high-grade carcinoma: comparison of urine cytology and DNA methylation analysis in urinary samples. *Hum Pathol.* diciembre de 2021;118:42-8.
 32. Hekman MCH, Wijn SRW, Lotan Y, Govers TM, Witjes JA. Bladder EpiCheck urine test in the follow-up of NMIBC: a cost analysis. *World J Urol.* 1 de febrero de 2023;41(2):471-6.
 33. ClinicalTrials.gov. Identifier NCT00287391, Replacing Invasive Cystoscopy With Urine Testing for Non-muscle Invasive Bladder Cancer Surveillance (ReplaceCysto) [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05796375>

Anexos

Anexo 1. Metodología empleada

Para abordar los objetivos del presente informe se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la tecnología. Inicialmente se previó la inclusión de estudios primarios de pruebas diagnóstica. Sin embargo, en vista de la abundancia de revisiones sistemáticas se optó por limitar la síntesis a revisiones sistemáticas de estudios de pruebas diagnósticas. Los detalles metodológicos de la revisión se recogen a continuación.

I. Criterios de selección de los estudios

1. Diseño de estudio

- Diseños a incluir: revisiones sistemáticas de estudios de pruebas diagnósticas; evaluaciones económicas completas
- Diseños a excluir: revisiones no sistemáticas; estudios cualitativos; evaluaciones económicas parciales

2. Participantes: Personas con sospecha o diagnóstico de cáncer urotelial: cáncer de vejiga y/o del tracto urinario superior

3. Intervención: Bladder EpiChek®

4. Comparadores: Cistoscopia, citología, otro biomarcador

5. Medidas de resultado: medidas de rendimiento de pruebas diagnósticas, esto es, sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo, odds ratio diagnóstica, etc.

6. Tipo de publicación

- A incluir: artículos publicados en revistas con revisión por pares
- A excluir: presentaciones en congresos; editoriales, cartas al editor, artículos de opinión

7. Idioma de la publicación: inglés y español

8. Fecha de publicación: Inicialmente se propuso incluir cualquier estudio independientemente de la fecha de publicación. Sin embargo, en vista de que solo en 2024 se han publicado cinco revisiones sistemáticas que cumplen criterios, se decidió cambiar el protocolo y restringir por fecha,

incluyendo solo las revisiones publicadas en 2024. Esta restricción no afecta a las evaluaciones económicas puesto que no se identificó ninguna.

II. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

Se realizó una búsqueda, balanceada en términos de sensibilidad y especificidad, en cuatro bases de datos (MEDLINE, Embase, CINAHL, Cochrane Library), identificando 172 registros únicos tras fusionar los resultados. En la siguiente tabla se describen las bases de datos electrónicas consultadas en octubre de 2024. No se recuperó ningún resultado relevante las búsquedas realizadas en la base internacional de informes de tecnologías sanitarias perteneciente a INAHTA. En el Anexo 2 se detallan la estrategia de búsqueda empleada para la recuperación de la información en las distintas bases de datos.

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha acceso	Número de resultados
MEDLINE(R)ALL	Ovid	1/10/2024	91
Embase	Elsevier	1/10/2024	182
CINAHL Complete	EBSCOhost	1/10/2024	28
CDSR/CENTRAL	Cochrane Library (Wiley)	1/10/2024	13
Suma de referencias recuperadas			314
Duplicados detectados por Software tras fusionar las búsquedas			110
Duplicados detectados manualmente tras fusionar las búsquedas			0
Total sin duplicados			204
Total sin duplicados, 2014-2024			172

Tanto en el registro de ensayos clínicos ICTRP (OMS) como en Clinicaltrials.gov se recuperaron los mismos 8 registros al buscar el término ‘epicheck’ (20/11/2024), donde solo uno se encuentra en marcha para la evaluación de Bladder EpiCheck® en pacientes con cáncer de vejiga.

III. Proceso de selección de estudios

Las referencias identificadas fueron volcadas en una hoja de Microsoft Excel. El proceso de selección de las referencias se hizo en primer lugar por título y resumen y posteriormente a partir del texto completo del artículo de aquellos previamente seleccionados. La selección fue realizada por un revisor y comprobada por un segundo revisor. En caso de duda o desacuerdo se acudió a un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

De las referencias bibliográficas identificadas, 6 fueron preseleccionadas por título (véase Anexo 3). Una de ellas fue excluida por año de publicación (véase Anexo 6). Las 5 revisiones sistemáticas restantes fueron incluidas en la revisión de la efectividad. No se identificó ninguna evaluación económica.

IV. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

Un revisor evaluó el riesgo de sesgo mediante el instrumento AMSTAR-2. Un segundo revisor comprobó dicha evaluación

V. Extracción y síntesis de datos

La extracción y la síntesis de datos fue realizada por un revisor y comprobada por un segundo revisor. La síntesis se realizó mediante tablas.

Anexo 2. Estrategias de búsqueda

MEDLINE(R)ALL (Ovid)		
1	exp Urinary Bladder Neoplasms/	65560
2	exp Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms/	328
3	exp Urinary Bladder/ and carcinoma/	621
4	exp Carcinoma, Transitional Cell/	22266
5	Urothelium/ and neoplasms/	39
6	NMIBC.ti,ab.	2670
7	(bladder* adj4 (ca or cancer* or maligna* or carcinom* or neoplas* or tumo* or tumour*)),ti,ab,kw.	71022
8	((urothelial* or urothelium* or transitional cell or transitional epithelium) adj2 (cancer or maligna* or carcinom* or neoplas* or tumo* or tumour*)),ti,ab,kw.	28898
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	98641
10	(epicheck* or epi-check*).ti,ab,kw.	35
11	nucleix.ti,ab,kw.	2
12	((urinar* or urine* or bladder*) adj2 (biomarker or methylation* or noninvasive* or non invasive* or genetic) adj2 test*).ti,ab,kw.	144
13	10 or 11 or 12	173
14	9 and 13	91

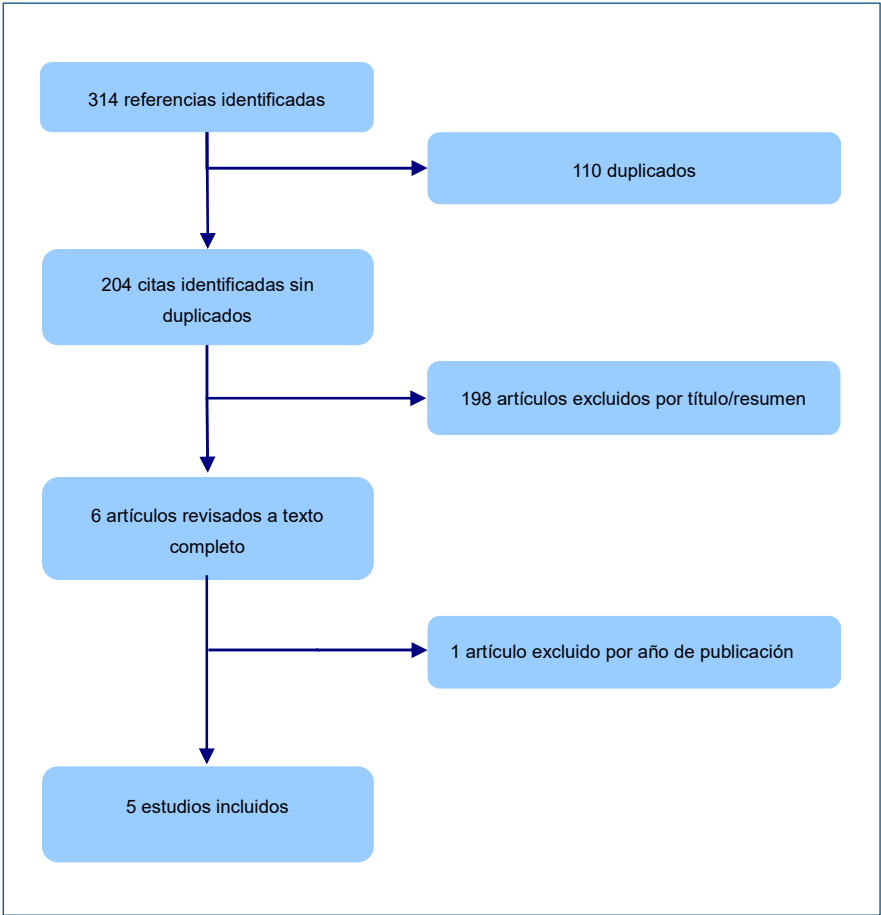
Embase (Elsevier)		
#1	'bladder tumor'/exp	119640
#2	'bladder cancer'/exp	94706
#3	'bladder carcinoma'/exp	19794
#4	'transitional cell carcinoma'/de	40117
#5	'urothelial tumor'/exp	42069
#6	nmibc:ti,ab	5343
#7	(bladder* NEAR/4 (ca OR cancer* OR maligna* OR carcinom* OR neoplas* OR tumo* OR tumour*)):ti,ab	100199
#8	((urothelial* OR urothelium* OR 'transitional cell' OR 'transitional epithelium') NEAR/2 (cancer OR maligna* OR carcinom* OR neoplas* OR tumo* OR tumour*)):ti,ab	43652
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	158901

#10	epicheck*:ti,ab,de,dn OR 'epi check*':ti,ab,de,dn	82
#11	nucleix:ti,ab,df	52
#12	((urinar* OR urine* OR bladder*) NEAR/2 (biomarker OR methylation* OR noninvasive* OR 'non invasive*' OR genetic) NEAR/2 test*):ti,ab	289
#13	#10 OR #11 OR #12	395
#14	#9 AND #13	182

CINAHL Complete (EBSCOhost)		
S1	MH "Bladder Neoplasms"	<u>9,033</u>
S2	MH Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms	<u>164</u>
S3	MH bladder AND MH Carcinoma	<u>80</u>
S4	MH Carcinoma, Transitional Cell	<u>1,729</u>
S5	MH urothelial	<u>2</u>
S6	(TI NMIBC OR AB NMIBC)	<u>593</u>
S7	((TI bladder* OR AB bladder*) N4 ((TI ca OR AB ca) OR (TI cancer* OR AB cancer*) OR (TI maligna* OR AB maligna*) OR (TI carcinom* OR AB carcinom*) OR (TI neoplas* OR AB neoplas*) OR (TI tumo* OR AB tumo*) OR (TI tumour* OR AB tumour*)))	<u>10,148</u>
S8	((((TI urothelial* OR AB urothelial*) OR (TI urothelium* OR AB urothelium*) OR (TI "transitional cell" OR AB "transitional cell") OR (TI "transitional epithelium" OR AB "transitional epithelium")) N2 ((TI cancer OR AB cancer) OR (TI maligna* OR AB maligna*) OR (TI carcinom* OR AB carcinom*) OR (TI neoplas* OR AB neoplas*) OR (TI tumo* OR AB tumo*) OR (TI tumour* OR AB tumour*))))	<u>4,297</u>
S9	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8	<u>15,123</u>
S10	((TI epicheck* OR AB epicheck*) OR (TI epi-check* OR AB epi-check*))	<u>8</u>
S11	(TI nucleix OR AB nucleix)	<u>1</u>
S12	((((TI urinar* OR AB urinar*) OR (TI urine* OR AB urine*) OR (TI bladder* OR AB bladder*)) N2 ((TI biomarker OR AB biomarker) OR (TI methylation* OR AB methylation*) OR (TI noninvasive* OR AB noninvasive*) OR (TI "non invasive*" OR AB "non invasive*") OR (TI genetic OR AB genetic)) N2 (TI test* OR AB test*)))	<u>71</u>
S13	S10 OR S11 OR S12	<u>77</u>
S14	S9 AND S13	<u>28</u>

CENTRAL/CDSR - Cochrane Library (Wiley)		
#1	[mh "Urinary Bladder Neoplasms"]	2401
#2	[mh "Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"]	75
#3	[mh "Urinary Bladder"] AND [mh ^carcinoma]	12
#4	[mh "Carcinoma, Transitional Cell"]	877
#5	[mh ^Urothelium] AND [mh ^carcinoma]	15
#6	NMIBC:ti,ab	624
#7	(bladder*:ti,ab NEAR/4 (ca:ti,ab OR cancer*:ti,ab OR maligna*:ti,ab OR carcinom*:ti,ab OR neoplas*:ti,ab OR tumo*:ti,ab OR tumour*:ti,ab))	4620
#8	((urothelial*:ti,ab OR urothelium*:ti,ab OR "transitional cell":ti,ab OR "transitional epithelium":ti,ab) NEAR/2 (cancer:ti,ab OR maligna*:ti,ab OR carcinom*:ti,ab OR neoplas*:ti,ab OR tumo*:ti,ab OR tumour*:ti,ab))	2014
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	5918
#10	(epicheck*:ti,ab OR epi-check*:ti,ab)	4
#11	nucleix:ti,ab	11
#12	((urinar*:ti,ab OR urine*:ti,ab OR bladder*:ti,ab) NEAR/2 (biomarker:ti,ab OR methylation*:ti,ab OR noninvasive*:ti,ab OR ("non" NEXT invasive*):ti,ab OR genetic:ti,ab) NEAR/2 test*:ti,ab)	20
#13	#10 OR #11 OR #12	35
#14	#9 AND #13	13

Anexo 3. Diagrama de flujo



Anexo 4. Características de las revisiones sistemáticas identificadas

Referencias	Búsqueda	Criterios de selección					Calidad metodológica	Resultados (estudios que analizaban EpiCheck)
		Población	Intervención	Comparador	Medidas de resultado	Diseños		
Caño Velasco 2024	Hasta octubre 2023 PubMed WOS Scopus	Pacientes en seguimiento con diagnóstico previo de CVNMI localizado, cualquier grado histológico y riesgo Exclusión: carcinoma urotelial del tracto urinario	Bladder EpiCheck	Cistoscopia, histología, citología	NI, se extrae: sensibilidad, especificidad , VPP, VPN, AUC, tasa de recurrencia	NI	QUADAS-2; resultados no informados	15 (incluye 5 resúmenes de congreso y 1 editorial)
Chiang 2024	Hasta julio 2023 PubMed Embase Cochrane Central Register of Controlled Trials Web of Science Scopus	Adultos con diagnóstico previo de CVNMI Exclusión: cáncer de vejiga por primera vez	Bladder EpiCheck	Citología urinaria	NI, se extrae: sensibilidad, especificidad , VPP, VPN	Ensayos controlados aleatorizados, o estudios de cohortes prospectivo	QUADAS-2	6

Referencias	Búsqueda	Criterios de selección					Calidad metodológica	Resultados (estudios que analizaban EpiCheck)
		Población	Intervención	Comparador	Medidas de resultado	Diseños		
Heard 2024	PubMed	Pacientes en evaluación de hematuria y vigilancia de cáncer de vejiga	Varios biomarcadores: NMP22, BTA, UroVysion, ImmunoCyt/uCyt, CxBladder, Bladder EpiCheck	Diagnóstico patológico tras resección transuretral de vejiga	Sensibilidad, especificidad , VPP, VPN	Exclusión: <15 pacientes	No se informa	4
Yao 2024	Hasta mayo 2023 PubMed Embase WOS Cochrane Library	Con diagnóstico y con tratamiento inicial para CVNMI	Bladder EpiCheck	Citología urinaria	Sensibilidad, especificidad , VPP, VPN	Ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, revisiones	QUADAS-2	6
Ye 2024	Hasta diciembre 2023 PubMed Scopus Embase Cochrane	Pacientes con diagnóstico confirmado o sospechoso de CUTUS	Test urinario de metilación del ADN	Grupo con CUTUS patológicamente confirmado	Sensibilidad, especificidad , VPP, VPN, AUC, OR diagnóstico	Cualquiera	QUADAS-2	3
ADN: Ácido desoxirribonucleico; AUC: Área bajo la curva (del inglés, <i>area under the curve</i>); CUTUS: Carcinoma urotelial del tracto urinario superior; CVNMI: Cáncer de vejiga no músculo-invasivo; NI: No se indica; OR: <i>Odds ratio</i> ; VPN: Valor predictivo negativo; VPP: Valor predictivo positivo Nota: La información extraída de las publicaciones en revista fue completada con datos extraídos de los protocolos publicados en PROSPERO.								

Anexo 5. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas identificadas

Pregunta	Caño Velasco 2024	Chiang 2024	Yao 2024	Ye 2024	Heard 2024
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	No	Sí	Sí	Sí	Sí
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	No	No	No	No	No
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	No
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por pares?	No	Sí	Sí	No	Sí
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por pares?	No	Sí	Sí	Sí	No
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	No
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No

Pregunta	Caño Velasco 2024	Chiang 2024	Yao 2024	Ye 2024	Heard 2024
11. Si se realizó un MA, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	-	No	?	No	-
12. Si se realizó un MA, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del MA u otra síntesis de evidencia?	-	?	No	Sí	-
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	No	Sí	Sí	Sí	No
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	No	Sí	No	Sí	No
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	-	No	No	Sí	-
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Nota: Los autores de todas las revisiones declaran tener ausencia de conflictos de interés.					

Anexo 6. Estudios excluidos

Referencias	Motivos de exclusión
Laukhtina E, Shim SR, Mori K, D'Andrea D, Soria F, Rajwa P, Mostafaei H, Compérat E, Cimadamore A, Moschini M, Teoh JY, Enikeev D, Xylinas E, Lotan Y, Palou J, Gontero P, Babjuk M, Witjes JA, Kamat AM, Roupret M, Shariat SF, Pradere B; European Association of Urology–Young Academic Urologists (EAU-YAU): Urothelial Carcinoma Working Group. Diagnostic Accuracy of Novel Urinary Biomarker Tests in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol Oncol. 2021 Dec;4(6):927-942. doi: 10.1016/j.euo.2021.10.003. Epub 2021 Nov 6. Erratum in: Eur Urol Oncol. 2022 Aug;5(4):480-481.	A��o de publicación

