



Título del documento	Administración intravesical de fármacos electromotrices para el cáncer de vejiga sin invasión muscular
Tipo de documento	Respuesta rápida
Fecha	9 de julio 2018
Autoría	Elvira Muslera Canclini OETSPA
Revisión	José Manuel Pello Fonseca. Jefe de Sección de Urología del Hospital Universitario de Cabueñes
Servicio/Organismo solicitante	Servicio de Urología a través de Unidad de compras del HUCA

1. INTRODUCCIÓN

Según recogen las distintas guías y publicaciones revisadas (en literatura castellana, se debe destacar el monográfico sobre el cáncer de vejiga sin invasión muscular –CVNMI- publicado en la revista Archivos Españoles de Urología en mayo de 2018) los tumores vesicales no músculo infiltrantes (TVNMI) son el tipo histológico más prevalente dentro de los tumores vesicales, 75%, frente a los músculo-infiltrantes, 25%. La característica más relevante de los TVNMI es su capacidad de recidiva, un 35% a los 2 años cuando solo están tratados con resección transuretral de la lesión (RTU). Esta tasa de recidiva está vinculada a una serie de factores clínico-patológicos que asociados definen los grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) y, con ello, se establecen distintas estrategias terapéuticas para intentar disminuir la tasa de recidiva.

En pacientes de bajo riesgo, la instilación única post-operatoria de un fármaco administrada precozmente tras RTU es la opción más aceptada, nivel de evidencia 1A en Guías de la Asociación Europea de Urología (AEU) versión 2017.

En pacientes de riesgo intermedio y alto, la instilación endovesical con bacilo Calmette-Guerin (BCG) tras RTU reduce el riesgo de recurrencia tumoral. Es más efectiva que la RTU sola o que la RTU asociada a quimioterapia endovesical, nivel de evidencia 1ª en Guías de AEU 2017.

En pacientes de riesgo elevado el tratamiento de mantenimiento con BCG 3 años es más efectivo que el mantenimiento 1 año para prevenir la recurrencia.

Aunque la BCG se manifiesta como la opción más eficaz en este sentido su elevada toxicidad y el reciente problema de su escasez, ha propiciado el abrir estudios que intentan optimizar la eficacia de la quimioterapia para ampliar su espectro de indicación.

El quimioterápico intravesical más empleado en el tratamiento de los TVNMI es la Mitomicina C (MMC), cuyo mecanismo de acción consiste en la alquilación y su unión cruzada con la hélice del ADN llevando por consiguiente a la muerte celular. Su elevado peso molecular (334kDa) hace que su capacidad de penetración en los tejidos vesicales sea escasa y de ahí su buena tolerancia al pasar difícilmente al torrente circulatorio. Estas mismas características pueden ser las responsables de sus limitaciones terapéuticas, al hallarse limitada su penetración tisular que impide su absorción en los tejidos tumorales. Intentando mejorar la capacidad de penetración tisular de la MMC, se han desarrollado mecanismos en esa dirección, como su administración mediante termoterapia o con fuerzas electrocinéticas, como el electromotive administration (EMDA-MMC).

Mecanismo de acción

El EMDA consigue una mayor concentración de fármacos en la pared vesical por la combinación de varias interacciones electo-moleculares: iontoforesis, electro-ósmosis/electroforesis y electroporación. Recientemente, se ha llevado a cabo un estudio en modelos 3-D no específico para el paciente, basado en imágenes de la TAC y utilizando un elemento finito de simulación para determinar los campos eléctricos en todo el órgano y densidades eléctricas. Este trabajo concluye que el mecanismo de acción por electroporación es improbable ya que este ocurre con potencias

en campos eléctricos de 40.000 V/m, también en células uroteliales, mientras que los campos establecidos por el EMDA en pared vesical son inferiores a 100 V/m. Sin embargo, en el análisis de densidades, el sistema de iontoforesis para la penetración de drogas usa unas densidades entre 0,1 a 0,5 mA/m² que es similar a 1,5mA/m² conseguida por el EMDA. Ello sugeriría que la electroporación no sería el mecanismo esencial del EMDA, sino que la iontoforesis y electro-ósmosis sería el principal mecanismo su acción.

De forma resumida, el EMDA consiste en la colocación de dos electrodos en la parte inferior del abdomen pasando la sonda que lleva incorporado el electrodo activo. A continuación, es instilada la MMC 40mg en 100ml de agua destilada permaneciendo en la vejiga durante 30 minutos, una vez activado el generador que incrementa progresivamente la potencia de la corriente eléctrica hasta la potencia establecida 20mA DC. El esquema terapéutico varía en función de las categorías tumorales de los pacientes a tratar.

2. ¿ES UNA PRESTACIÓN DE LA CARTERA DE SERVICIOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD?

En el ANEXO III Cartera de servicios comunes de atención especializada,

Capítulo 2. Asistencia especializada en hospital de día, médico y quirúrgico

2.2 Indicación, realización y seguimiento de los tratamientos o procedimientos terapéuticos o de rehabilitación que necesite el paciente, incluida la cirugía ambulatoria y los tratamientos quimioterápicos a pacientes oncológicos.

No hay una especificidad sobre tipología de los mismos.

3. ¿HAY INFORME DE EVALUACIÓN REALIZADO POR UNA AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TS O REVISIONES SISTEMÁTICAS DE LA LITERATURA?

Se realizaron dos búsquedas en la literatura científica siguiendo la metodología para búsquedas rápidas:

1. [NHS Centre for Reviews and Dissemination \(CRD\)](#) que incluye
 - a. [-DARE \(Database of Abstracts of Reviews of Effects\)](#): contiene resúmenes de artículos que valoran y sintetizan RS de efectividad.
 - b. [-NHS EED](#): contiene resúmenes de artículos sobre evaluaciones económicas de intervenciones en atención sanitaria.
 - c. [-HTA \(Health Technology Assessment\)](#): contiene informes de evaluación de tecnologías sanitarias e información de proyectos en curso realizados por las mismas agencias.
 - d. [-INAHTA](#): informes de otras agencias o unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Incluye los informes de la Red Española de Agencias de EvTS.
 - e. [-EuroScan International Network](#): informes de tecnologías nuevas y emergentes.

2. [Biblioteca Cochrane Plus](#)

4. RESULTADOS PRINCIPALES

Se encontraron dos Informes de Evaluación de tecnologías sanitarias y dos revisiones sistemáticas. Dada la calidad de la síntesis de la evidencia contenida en la literatura encontrada y su actualidad, los resultados que se presentan se basan en ellos. El informe de evaluación de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) incorpora una evaluación económica, la única encontrada.

También se revisaron las Guías de práctica clínica de las Sociedades de Urología europea y americana.

*Informe de Evaluación, **The Use of the Electromotive Drug Administration System in Patients with Superficial Bladder Cancer: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, and Cost-Effectiveness.** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, September 2014*

Context and policy issues

Non-muscle (superficial) invasive bladder cancer accounted for about 6% of all cancers in Canada in 2008. To treat this condition, systemic drug delivery to the bladder is generally ineffective as the bladder's wall prevents therapeutic substances from diffusing through.² Intravesical therapy delivers drugs through a catheter directly into the bladder and is therefore more effective, but still faces limitations resulting in the need for a high frequency of instillations among other issues.² Furthermore, superficial bladder cancer has a high recurrence rate.¹ In 2006, the condition was reported to cost \$65,158 per patient on average in the U.S., largely as a result of complications and surveillance of recurrence.³

In the last two decades, the use of electromotive force has emerged as an option to increase diffusion of drugs into the bladder. Electromotive drug administration (EMDA) has shown some potential in treatment of various bladder conditions such as detrusor overactivity⁴ and bladder pain syndrome, 5 conditions that face similar drug-delivery challenges to bladder cancer. However Canadian guidelines on treatment for bladder cancer issued in 2010 did not find enough evidence to provide recommendations on this therapy.¹ The aim of this review is to examine the evidence regarding the efficacy, safety, and cost-effectiveness of using EMDA to treat superficial bladder cancer.

Research questions

1. What is the clinical effectiveness and safety of the electromotive drug administration system in patients with superficial bladder cancer?
2. What is the cost-effectiveness of the electromotive drug administration system in patients with superficial bladder cancer?

Quantity of Research Available

The literature search yielded 46 citations. The full text for 10 studies was reviewed and one randomized controlled trial⁶ was included (Appendix 1). A further seven grey literature sources were identified, none of which were included. Additional references of potential interest (some of which pre-dated the inclusion criteria of 2009) are included in Appendix 2. No studies on cost-effectiveness were identified.

Summary of Study Characteristics

Setting: The parallel group randomized control trial was conducted at three centres in Italy.⁶

Patient population: Eligible patients were >18 years old with confirmed diagnosis of pTa or pT1 urothelial carcinoma of the bladder, without previous history of bladder cancer or history of intravesical chemo/immunotherapy. The participants were stratified based on unifocal versus multifocal tumours, and by cancer grade (1, 2 or 3) before randomization.

Intervention: 117 patients were treated with 40 mg intravesical EMDA mitomycin dissolved in 100mL sterile water about 30 minutes before TURBT. The solution was retained in the bladder for 30 minutes with a simultaneous external pulsed electric current.

Comparators: The control groups in this study received either passive diffusion of mitomycin within 6 hours after TURBT (n=119) or TURBT alone (n=116). Passive diffusion patients received a mitomycin dose of 40 mg in 50mL of sterile water, retained in the bladder for 60 minutes with catheter clamping.

Outcomes: The primary outcomes were recurrence and disease-free interval. The secondary outcomes included time to disease progression (to muscle invasive disease), overall survival and disease-specific survival. The outcomes were assessed with abdominal ultrasonography, cystoscopy and urinary cytology.

Summary of critical appraisal

The included study⁶ was deemed high quality. The treatment and comparison groups showed similar baseline characteristics, the study exceeded the sample size required to detect a 20% increase in time to recurrence (n=297 required as per power calculation versus n=352 included in analysis) and analysis was completed by intention to treat. The randomization method was described in detail and the authors did not report any censoring due to loss to follow up. Staff conducting outcome assessments and data analysis were blinded to treatment assignment, though patients and physicians were not (presumably because this would not have been possible for this intervention).

Summary of Findings

Tumour Recurrence: Patients receiving EMDA treatment had 60% (Hazard Ratio [HR] 0.40, 95% confidence interval [CI] 0.28 to 0.59) lower hazard of recurrence relative to those receiving only TURBT over median 86 months follow up. There was no significant difference between patients receiving passive diffusion mitomycin versus TURBT alone (HR 0.84; 95% CI 0.61 to 1.17).

Disease-free interval: Patients receiving EMDA treatment had median 52 months disease free interval (interquartile range [IQR] 32 to 184 months) versus 16 months (IQR 12 to 168) in patients receiving passive diffusion and 12 months (IQR 12 to 37) for those only receiving TURBT.

Secondary outcomes

There were no statistically significant differences in progression to muscle-invasive disease, overall survival, or disease-specific survival between the treatment groups.

Adverse effects: 99% of patients receiving EMDA treatment completed the instillation compared to 76% in the passive diffusion group. In the passive diffusion group, the instillation was stopped in the remaining 24% of patients due to pain, bladder spasm and solution leakage.

After TURBT, 6% of EMDA patients, 8% of passive diffusion patients and 4% of TURBT-only patients experienced overt bladder perforation, while 16%, 31% and 21% reported irritative bladder symptoms in the EMDA, passive diffusion and TURBT-only groups, respectively. Irritative bladder symptoms were longest lasting in the passive diffusion group.

Limitations

This study was conducted at three centres in Italy so generalizability beyond this context is unclear. Further, the study did not stratify results by centre, which would have provided insight into whether the setting affects the outcome.

The study compared EMDA before TURBT to passive diffusion just after TURBT, so a comparison of both treatments post-TURBT, or a combination of before and after treatment may yield different results. Furthermore, testing for statistical significance was conducted relative to the TURBT-only intervention rather than comparing EMDA versus passive diffusion directly. The statistical significance comparing the disease-free interval between these groups was also unclear.

No evidence on cost-effectiveness was identified.

Key findings

There is little evidence on the efficacy and safety of EMDA to treat non-muscle invasive bladder cancer. However the one article included was considered high quality and suggested administering mitomycin via EMDA prior to transurethral tumour resection (TURBT) results in improved long term outcomes compared to TURBT alone, or passive diffusion of mitomycin post-TURBT. No evidence on the cost effectiveness of EMDA for bladder cancer was identified

Conclusions and implications for decision or policy making

The results of this review suggest EMDA mitomycin before TURBT is a promising alternative to passive diffusion mitomycin post-TURBT or TURBT alone, with little (or even fewer) adverse effects. However more trials in different contexts would likely be needed to evaluate effectiveness and safety before a policy recommendation. There was also no evidence on cost-effectiveness which would be required to better understand policy implications.

*Informe de Evaluación, **Emerging Approaches to Diagnosis and Treatment of Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer**. Comparative Effectiveness Review Number 153 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), November 2016*

Este Informe, diseñado como una guía de práctica clínica, no estudia específicamente la EMDA, pero hace referencia a la misma en alguno de sus apartados. Por tanto en primer lugar se copia el resumen estructurado de toda la guía y debajo los párrafos relacionados con la EMDA. En la bibliografía se encuentra el link al texto completo.

Objectives:

Non–muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) frequently recurs and can progress to muscle-invasive disease. This report reviews the current evidence on emerging approaches to diagnosing and treating bladder cancer.

Data sources:

Electronic databases (Ovid MEDLINE®, January 1990–October 2014, Cochrane Central Register of Controlled Trials through September 2014, Cochrane Database of Systematic Reviews through September 2014, Health Technology Assessment through Third Quarter 2014, National Health Sciences Economic Evaluation Database through Third Quarter 2014, and Database of Abstracts of Reviews of Effects through Third Quarter 2014); reference lists; and clinical trials registries.

Review methods:

Using predefined criteria, we selected studies on diagnostic accuracy of urinary biomarkers versus cystoscopy, and trials of fluorescent cystoscopy, intravesical therapy, and radiation therapy for NMIBC that evaluated bladder cancer recurrence, progression, mortality, or harms. The quality of included studies was assessed, data were extracted, and results were summarized qualitatively and using meta-analysis.

Results:

Urinary biomarkers were associated with sensitivity for bladder cancer that ranged from 0.57 to 0.82 and specificity from 0.74 to 0.88, for positive likelihood ratios from 2.52 to 5.53 and negative likelihood ratios from 0.21 to 0.48 (strength of evidence [SOE]: moderate for quantitative nuclear matrix protein 22 [NMP22], qualitative bladder tumor antigen [BTA], fluorescence in situ hybridization [FISH], and ImmunoCyt™; low for other biomarkers). Sensitivity increased for higher stage and grade tumors. Studies that directly compared the accuracy of quantitative NMP22 and qualitative BTA found no differences in diagnostic accuracy (SOE: moderate).

Most trials found fluorescent cystoscopy to be associated with decreased risk of subsequent bladder recurrence versus white light cystoscopy, but results were inconsistent, and there was no difference in risk of progression or mortality (SOE: low).

Intravesical therapy was more effective than no intravesical therapy for reducing risk of bladder cancer recurrence (for bacillus Calmette-Guérin [BCG], relative risk [RR], 0.56; 95% confidence interval [CI], 0.43 to 0.71; SOE: moderate; for [mitomycin C](#) [MMC], [doxorubicin](#), and [epirubicin](#), RR, 0.66 to 0.72; SOE: moderate). BCG was also associated with decreased risk of bladder cancer progression, but no intravesical agent was associated with decreased risk of all-cause or bladder cancer mortality. Intravesical therapy appeared to be effective across subgroups defined by tumor stage, grade, multiplicity, recurrence status, and size (SOE: low). Evidence was too limited to draw strong conclusions regarding effects of dose or duration of therapy on effectiveness. Compared with no intravesical therapy, BCG was associated with a higher rate of local and systemic adverse events (granulomatous cystitis or irritative symptoms in 27% to 84% of patients, macroscopic hematuria in 21% to 72%, and fever in 27% to 44%) (SOE: low). Compared with MMC, BCG was also associated with an increased risk of local adverse events and fever (SOE: low). One randomized trial found no difference between radiation therapy and no radiation therapy in clinical outcomes in patients with T1G3 cancers.

Conclusions:

Urinary biomarkers miss a substantial proportion of patients with bladder cancer, and additional research is needed to clarify advantages of fluorescent cystoscopy over white light cystoscopy. Intravesical therapy reduces risk of bladder cancer recurrence versus no intravesical therapy. BCG is the only intravesical therapy shown to be associated with decreased risk of bladder cancer progression, but it is associated with a high rate of adverse events. More research is needed to define optimal doses and regimens of intravesical therapy.

Antecedentes (página ES 2)

Once bladder cancer has been diagnosed, a number of factors affect prognosis and treatment options. These include the stage of the cancer, tumor grade (higher grade tumors are more likely to recur and progress), whether the tumor is an initial tumor or a recurrence, number and size of tumors, and patient's age and general health. The main treatment for NMIBC is local resection with transurethral resection of the bladder tumor (TURBT), often with adjuvant intravesical therapy to destroy residual tumor cells using chemotherapeutic agents (e.g., mitomycin C [MMC], apaziquone, paclitaxel, gemcitabine, thiotepa, valrubicin, doxorubicin, epirubicin), bacillus Calmette-Guérin (BCG), or interferon immunotherapy. **Clinical trials of electromotive drug administration to enhance the effectiveness of intravesical chemotherapy are underway in the United States.**

Lagunas en la investigación (página ES 47)

We identified a number of important research gaps. Given the increased sensitivity of urinary biomarkers with cytology, studies on how this combination impacts use of cystoscopy and subsequent clinical outcomes might be helpful for determining its role in diagnosis or surveillance. Randomized trials that adequately safeguard against performance bias associated with use of photosensitizers for fluorescent cystoscopy are needed to determine effects on recurrence, progression, and mortality. Additional head-to-head trials of intravesical therapies that use more standardized instillation regimens and doses, report outcomes in subgroups stratified by patient and tumor characteristics, and include long-term outcomes related to progression and mortality would help clarify optimal treatment strategies. **Research is also needed to determine the effectiveness of risk-adapted approaches to guide selection of therapy, including use of nontraditional prognostic markers, effects of different surveillance intervals and protocols, and newer techniques such as electromotive administration of intravesical therapy.**

De las tres revisiones sistemáticas, la primera se publicó en 2014, las otras dos las realizó el mismo equipo investigador, una se publicó en 2015 y la última en 2017. Ya que el objetivo perseguido es el mismo, se recoge en este documento la revisión sistemática más actualizada.

Revisión Sistemática, *SE Slater, P Patel¹, R Viney, M Foster, E Porfiri, ND James, B Montgomery, RT Bryan. **The effects and effectiveness of electromotive drug administration and chemohyperthermia for treating non-muscle invasive bladder cancer** Ann R Coll Surg Engl 2014; 96: 415–419*

Introduction

Preliminary studies show that device assisted intravesical therapies appear more effective than passive diffusion intravesical therapy for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) in specific settings, and phase III studies are now being conducted. Consequently, we have undertaken a non-systematic review with the objective of describing the scientific basis and mechanisms of action of electromotive drug administration (EMDA) and chemohyperthermia (CHT).

Methods PubMed

ClinicalTrials.gov and the Cochrane Library were searched to source evidence for this non-systematic review. Randomised controlled trials, systematic reviews and meta-analyses were evaluated. Publications regarding the scientific basis and mechanisms of action of EMDA and CHT were identified, as well as clinical studies to date.

Results

EMDA takes advantage of three phenomena: iontophoresis, electro-osmosis and electroporation. It has been found to reduce recurrence rates in NMIBC patients and has been proposed as an addition or alternative to bacillus Calmette–Guérin (BCG) therapy in the treatment of high risk NMIBC. CHT improves the efficacy of mitomycin C by three mechanisms: tumour cell cytotoxicity, altered tumour blood flow and localised immune responses. Fewer studies have been conducted with CHT than with EMDA but they have demonstrated utility for increasing disease-free survival, especially in patients who have previously failed BCG therapy.

Conclusions

It is anticipated that EMDA and CHT will play important roles in the management of NMIBC in the future. Techniques of delivery should be standardised, and there is a need for more randomised controlled trials to evaluate the benefits of the treatments alongside quality of life and cost-effectiveness.

*Revisión Sistemática, Jung JH, Gudeloglu A, Kiziloz H, Kuntz GM, Miller A, Konety BR, Dahm P. **Intravesical electromotive drug administration for non-muscle invasive bladder cancer.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD011864.(Versión en español de la CochranePlus)*

Antecedentes

La administración de fármacos electromotrices (EMDA) incluye el uso de corriente eléctrica para mejorar la administración de los agentes intravesicales con objeto de reducir el riesgo de recidiva en pacientes con cáncer de vejiga sin invasión muscular (CVSIM). No está clara su eficacia en comparación con otras formas de tratamiento intravesical.

Objetivos

Evaluar los efectos de la EMDA intravesical para el tratamiento del CVSIM.

Métodos de búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva mediante el uso de múltiples bases de datos (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE), dos registros de ensayos clínicos y un archivo de literatura gris. Se buscaron

las listas de referencias de las publicaciones y las actas de resúmenes relevantes. No se aplicaron restricciones de idiomas. La última búsqueda fue febrero 2017.

Criterios de selección

Se buscaron estudios aleatorios que compararan la EMDA de cualquier agente intravesical usado para reducir la recidiva del cáncer de vejiga conjuntamente con la resección transuretral del tumor vesical (RTUTV).

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión examinaron de forma independiente la bibliografía, extrajeron los datos, evaluaron el riesgo de sesgo y calificaron la calidad de la evidencia (CE) según GRADE en una base por resultado.

Resultados principales

Se incluyeron tres ensayos con 672 participantes que describieron cinco comparaciones distintas. El mismo investigador principal realizó los tres ensayos. Todos los estudios usaron mitomicina C (MMC) como el agente quimioterapéutico para la EMDA.

El acrónimo CE significa calidad de la evidencia, en el resumen en inglés se utiliza QoE.

- 1. Inducción posoperatoria con EMDA-MMC versus inducción posoperatoria con Bacillus Calmette-Guérin (BCG):** basado en un estudio con 72 participantes con carcinoma in situ (CIS) y carcinoma urotelial pT1 concurrente, no existe seguridad (CE muy baja) acerca del efecto de la EMDA-MMC sobre el tiempo hasta la recidiva (cociente de riesgos [CR] 1,06; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,64 a 1,76; correspondiente a 30 más por 1000 participantes, IC del 95%: 180 menos a 380 más). No hubo evolución de la enfermedad en ninguno de los brazos de tratamiento a los tres meses de seguimiento. No existe seguridad (CE muy baja) acerca de los eventos adversos graves (CR 0,75; IC del 95%: 0,18 a 3,11).
- 2. Inducción posoperatoria con EMDA-MMC versus inducción con difusión pasiva (DP) de MMC:** basado en un estudio con 72 participantes con CIS y carcinoma urotelial pT1 concurrente, la EMDA-MMC posoperatoria puede (CE baja) reducir la recidiva de la enfermedad (CR 0,65; IC del 95%: 0,44 a 0,98; correspondiente a 147 menos por 1000 participantes, IC del 95%: 235 menos a 8 menos). No hubo evolución de la enfermedad en ninguno de los brazos de tratamiento a los tres meses de seguimiento. No existe seguridad (CE muy baja) acerca del efecto de la EMDA-MMC en los eventos adversos graves (CR 1,50; IC del 95%: 0,27 a 8,45).
- 3. EMDA-MMC posoperatoria con inducción secuencial de BCG y mantenimiento versus inducción posoperatoria de BCG y mantenimiento:** basado en un estudio con 212 participantes con carcinoma urotelial pT1 de la vejiga con o sin CIS, la AFEM-MMC posoperatoria con BCG secuencial puede resultar (CE baja) en un tiempo más prolongado hasta la recidiva (cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0,51; IC del 95%: 0,34 a 0,77; correspondiente a 181 menos por 1000 participantes, IC del 95%: 256 menos a 79 menos) y un tiempo más prolongado hasta la progresión (CRI 0,36; IC del 95%: 0,17 a 0,75; correspondiente a 63 menos por 1000 participantes, IC del 95%: 82 menos a 24 menos). No existe seguridad (CE muy baja) acerca del efecto de la EMDA-MMC en los eventos adversos graves (CR 1,02; IC del 95%: 0,21 a 4,94).

4. **EMDA-MMC preoperatoria de dosis única versus DP-MMC posoperatoria de dosis única:** basado en un estudio con 236 participantes con carcinoma urotelial primario pT1 y pTa, la EMDA-MMC preoperatoria probablemente resulta (CE moderada) en un tiempo más prolongado hasta la recidiva (CRI 0,47; IC del 95%: 0,32 a 0,69; correspondiente a 247 menos por 1000 participantes, IC del 95%: 341 menos a 130 menos) para una mediana de seguimiento de 86 meses. No existe seguridad (CE muy baja) acerca del efecto de la EMDA-MMC en el tiempo hasta la progresión (CRI 0,81; IC del 95%: 0,00 a 259,93; correspondiente a 34 menos por 1000 participantes, IC del 95%: 193 menos a 807 más) y los eventos adversos graves (CR 0,79; IC del 95%: 0,30 a 2,05).
5. **EMDA-MMC preoperatoria de dosis única versus RTUTV solamente:** basado en un estudio con 233 participantes con carcinoma urotelial primario pT1 y pTa, la EMDA-MMC preoperatoria probablemente resulta (CE moderada) en un tiempo más prolongado hasta la recidiva (CRI 0,40; IC del 95%: 0,28 a 0,57; correspondiente a 304 menos por 1000 participantes, IC del 95%: 390 menos a 198 menos) para una mediana de seguimiento de 86 meses. No existe seguridad (CE muy baja) acerca del efecto de la EMDA-MMC en el tiempo hasta la progresión (CRI 0,74; IC del 95%: 0,00 a 247,93; correspondiente a 49 menos por 1000 participantes, IC del 95%: 207 menos a 793 más) o los eventos adversos graves (CRI 1,74; IC del 95%: 0,52 a 5,77).

Conclusiones

Aunque la EMDA para aplicar la MMC intravesical puede dar lugar a un retraso en el tiempo hasta la recidiva en poblaciones de pacientes seleccionadas, no existe seguridad acerca de su impacto sobre los eventos adversos graves en todos los contextos. Las razones comunes de la disminución de la CE fueron las limitaciones y la imprecisión de los estudios. Una posible función de la administración de MMC basada en EMDA puede residir en los ámbitos en no se dispone de los agentes más establecidos (como el BCG). En el contexto de una CE baja o muy baja para la mayoría de las comparaciones, la confianza en los cálculos del efecto es limitada y los tamaños verdaderos del efecto pueden ser significativamente diferentes de los informados aquí.

5. CONSIDERACIONES PARA NUESTRA COMUNIDAD

En su versión de 2017 las Guías de la EAU realizan la siguiente consideración, *the efficacy of MMC using EMDA in patients with high-risk tumours has been demonstrated in one small RCT (Di Stasi SM et al, 2006). The definitive conclusion however, needs further confirmation.*

En las guías de la Asociación Americana de no se menciona ni se realiza recomendación alguna sobre EMDA.

Muy recientemente el Dr Eduardo Solsona publicó en Archivos Españoles de Urología (2018) un artículo titulado EMDA con MMC. Revisión crítica, en el que concluye: *Dos estudios en fase II, tres en fase III y uno observacional parecen justificar que el EMDA-MMC sea una alternativa real en el tratamiento de los pacientes con TVNMI, especialmente en los de alto riesgo.... Los defectos metodológicos observados en los estudios y el hecho de que casi todos procedan de un mismo grupo hace necesario la reproducción de estos datos en otros centros para que esta alternativa terapéutica pueda ser incluida en guía.*

En las revisiones sistemáticas e informes de evaluación presentados, la recomendación de la utilización de sistema EMDA no es concluyente.

Esta TS cumple los criterios para ser presentada en la Comisión de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Principado de Asturias.

Sería muy interesante establecer los contactos con los centros hospitalarios españoles que estén realizando este tratamiento para conocer sus experiencias y resultados, a la vez que compartir conocimientos.

Una vez realizada la revisión sobre la evidencia científica existente hasta la fecha, se debería concluir que el tratamiento con EMDA-MMC de pacientes con TVNMI tendría que realizarse aún en el contexto de estudios multicéntricos y/o ensayos clínicos. Los resultados publicados hasta la fecha resultan prometedores. Es deseable perseverar en las líneas de investigación en marcha con el fin de alcanzar resultados de mayor solidez que justifiquen su incorporación a la práctica clínica general.

6. BIBLIOGRAFÍA

Di Stasi, SM et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, 2006.7:43

Bassel G. Bachir, MD; Alice Dragomir, PhD; Armen G. Aprikian, MD; Simon Tanguay, MD; Adrian Fairey, MD; Girish S. Kulkarni, MD; Rodney H. Breau, MD; Peter C. Black, MD; and Wassim Kassouf, MD. Contemporary Cost-Effectiveness Analysis Comparing Sequential Bacillus Calmette-Guerin and Electromotive Mitomycin Versus Bacillus Calmette-Guerin Alone for Patients With High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer *Cancer* August 15, 2014 Published online April 18, 2014 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, The Use of the Electromotive Drug Administration System in Patients with Superficial Bladder Cancer: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, and Cost-Effectiveness., September 2014

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/oct-2014/RC0588%20EMDA%20for%20Bladder%20Cancer%20Final.pdf>

SE Slater, P Patel¹, R Viney, M Foster, E Porfiri, ND James, B Montgomery, RT Bryan. The effects and effectiveness of electromotive drug administration and chemohyperthermia for treating non-muscle invasive bladder cancer *Ann R Coll Surg Engl* 2014; 96: 415–419

Casey R, Catto J, Cheng L, Cookson M, Herr H, Shariat S, Witjes J, Black P. Diagnosis and Management of Urothelial Carcinoma In Situ of the Lower Urinary Tract: A Systematic Review *European Urology* 67 (2015) 876–888

Gan C, Amery S, Chatterton K, Khan M, Thomas K and O'Brien T. Sequential bacillus Calmette-Guerin/Electromotive Drug Administration of Mitomycin C as the Standard Intravesical Regimen in High Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: 2-Year Outcomes. The Journal of Urology 2016. Vol. 195, 1697-1703.

Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Joint Guideline AUA/SUO Joint Guideline: Published 2016. [http://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-\(2016\)](http://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-(2016))

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Emerging Approaches to Diagnosis and Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. Comparative Effectiveness Review Number 153, November 2016. https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/bladder-cancer-non-muscle-invasive_research.pdf

Jung JH, Gudeloglu A, Kiziloz H, Kuntz GM, Miller A, Konety BR, Dahm P. Intravesical electromotive drug administration for non-muscle invasive bladder cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD011864
<http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011864.pub2/full>

Solsona E. EMDA con MMC, Revisión crítica. Arch. Esp. Urol. 2018; 71 (4): 409-416

European Association of Urology Guidelines. <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>