

"La nostra missione è quella di guidare il cambiamento al fine di ottimizzare l'efficacia delle convenzionali instillazioni chemioterapiche, riducendo i tassi di recidiva e di progressione nel cancro della vescica non muscolo invasivo con un ottimo rapporto costo-efficacia integrandosi perfettamente con le pratiche correnti".

Edward Bruce-White, Combat Medical CEO



"Ora ho più di 400 pazienti trattati con il sistema Combat BRS e nella mia esperienza il sistema impiega 5 minuti in più per il montaggio rispetto alle normali instillazioni di MMC o BCG. Durante i 60 minuti di trattamento però sono in grado di continuare la mia routine clinica perché il sistema non richiede un monitoraggio continuo. Apprezzo particolarmente anche il fatto che si è in grado di rimuovere e smaltire il farmaco in modo sicuro dopo il trattamento".

Alfonso Piñeiro, Urology Nurse, Hospital Comarcal de Monforte, Galicia (Spain)

Combat Medical aiuta a combattere il cancro della vescica attraverso la termoterapia



Innovazione

Il sistema Combat BRS è un innovativo e brevettato sistema di ricircolo per l'esecuzione della Chemioterapia Ipertermica Intravescicale (HIVEC). L'ipertermia ha dimostrato di incrementare notevolmente l'efficacia della Mitomicina C (MMC) nel cancro della vescica non muscolo invasivo (NMIBC). Il sistema Combat BRS è in uso clinico dal 2011, è sicuro per i pazienti e per gli operatori sanitari, ha una compliance da parte del paziente del tutto simile alla MMC a temperatura ambiente ed è facile da usare e adottare?

Il sistema Combat BRS utilizza un sistema esterno di ricircolo. L'innovativo e brevettato scambiatore di calore in alluminio assicura un efficiente trasferimento di calore e un accurato controllo della temperatura di ±0,5°C rispetto alla temperatura impostata, pur fornendo una distribuzione del farmaco omogenea in tutta la vescica. La sicurezza e il comfort del paziente sono di primaria importanza e il sistema Combat BRS ha una serie di allarmi visivi e sonori compreso la temperatura, i livelli di pressione e un sistema automatico di spegnimento. Al termine del trattamento, il sistema BRS consente inoltre la rimozione della MMC dal paziente, studiata in modo da evitare qualunque contatto con il chemioterapico, per uno smaltimento sicuro.

Combinazione

Il sistema Combat BRS sfrutta il controllo preciso ed efficace del calore e i provati effetti sinergici della chemio-ipertermia per colpire l'NMIBC. Gli effetti reciprocamente intensificati dei farmaci chemioterapici e dell'ipertermia sono ben documentati per i loro effetti citotossici e sono ampiamente utilizzati nel trattamento di diversi tipi di cancro tra cui quello della vescica. Le cellule tumorali diventano più permeabili e sono colpite su vari livelli a causa della loro incapacità di dissipare il calore ed in più il calore accresce le risposte immunitarie naturali del corpo. From the compositor of the compositor of the composition of the compo

Integrazione

Portatile, resistente e dal facile utilizzo, il Sistema Combat BRS, si integra perfettamente nei trattamenti clinici attualmente in uso. Il Sistema Combat BRS richiede impostazioni minime e un monitoraggio non continuo pertanto non necessita di risorse aggiuntive nè di natura fisica e logistica nè economica.

La possibile riduzione dei tassi di recidiva rispetto ai trattamenti oggi in uso (normoterapia) porta il Sistema Combat BRS ad essere anche conveniente dal punto di vista economico.

.....

COMBined Antineoplastic Thermotherapy Bladder Recirculation System

COMBAT BRS HIVEC TO RECIRCULATION

Sistema Combat BRS

Touch Screen

Interfaccia semplice. Installazione automatica della procedura di controllo. Monitoraggio continuo e letture grafiche della temperatura.

Porta USB

I dati possono essere esportati in una chiavetta USB in formato csv o txt.

Sensore di pressione e rilevamento del set

Assicura il corretto utilizzo e la regolazione del set monouso. Il sensore di pressione rileva situazioni di spegnimento automatico per garantire la sicurezza e il comfort del paziente.

Allarmi di Sicurezza

Allarmi acustici e visivi per l'alta e bassa temperatura e la sovrapressione.

Scambiatore di calore

Facile da inserire, l'innovativo scambiatore di calore in un foglio di alluminio fornisce un efficace e preciso controllo del calore e del suo trasferimento. La pompa parte con velocità di flusso bassa garantendo così la diluizione controllata dell'agente chemioterapico.

Ingresso della sonda di temperatura

Connettore per l'inserimento della sonda per la rilevazione della temperatura per il monitoraggio accurato e costante durante il trattamento.

Pompa peristaltica

Mantiene la velocità del flusso e assicura costantemente il ricircolo del fluido.

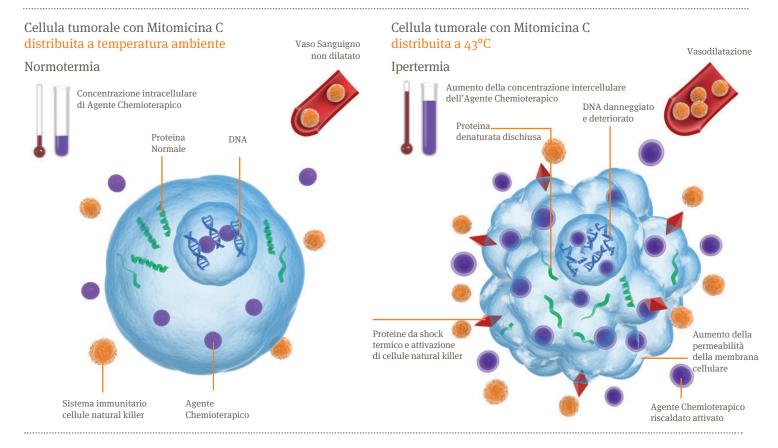
Catetere

Catetere a tre vie molto morbido da 16F con punta studiata per rendere più semplice l'inserimento.

Effetti combinati dell'ipertermia

L'ipertermia clinica è definita come l'uso terapeutico di una temperatura compresa tra 40°C a 44°C. L'utilizzo di energia termica a queste temperature nei tumori colpisce maggiormente le cellule tumorali a causa della loro incapacità di gestire il calore così come le cellule non tumorali.6 La Mitomicina C (MMC), è un agente chemioterapico alchilante, ed è stabile a temperature fino a 50 °C, ma soprattutto è stato dimostrato essere 1,4 volte più attivo a 43°C. L'ipertermia inibisce la formazione di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi) da parte della massa tumorale? A 43°C la citotossicità aumenta di 10 volte, soprattutto senza aumentare la tossicità per il paziente. A temperature elevate la proteina lipidica del doppio strato della membrana cellulare diventa più permeabile, a causa del dispiegamento (denaturazione) della membrana cellulare e delle proteine citoscheletriche, con conseguente incremento della concentrazione intracellulare dell'agente chemioterapico. Gli effetti diretti sul DNA includono: rottura del filamento, compromissione della trascrizione (produzione del RNA messaggero per la sintesi proteica), riducendo la riproduzione e la divisione cellulare: La termoterapia ha effetti profondi sul sistema immunitario con

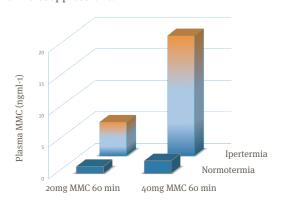
conseguente maggiore attivazione di più cellule natural killer (NKC) che colpiscono le cellule tumorali stressate dal calore attraverso la via delle proteine da shock termico presenti sulla superfice delle cellule del cancro. La conseguenza di tutte queste azioni sulle cellule tumorali è che esse partecipano attivamente alla sua morte attraverso il naturale processo di apoptosi. Le modalità multifattoriali di azione della chemio-ipertermia creano un forte effetto sinergico, assicurando che siano colpite specificamente le cellule tumorali. Pertanto l'ipertermia aumenta notevolmente l'efficacia della chemioterapia rispetto all'instillazione temperatura ambiente. Combat BRS potenzialmente è il primo sistema a consentire l'erogazione di termoterapia all'interno di parametri strettamente necessari ad ottimizzare la fornitura di chemio-ipertermia senza compromettere la sicurezza del paziente o aumentando le risorse richieste. Basandosi sulle numerose prove scientifiche già citate, per ottenere i migliori risultati con il sistema Combat BRS nel trattamento adiuvante, esso deve essere utilizzato ad una temperatura di 43°C per un'ora usando una dose di 40 mg di Mitomicina C.

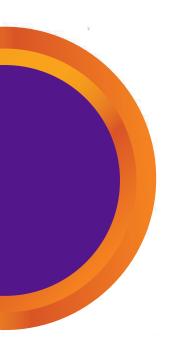


Effetto dell'ipertermia sugli agenti alchilanti Teicher et al. (1981) ha dimostrato tassi di attivazione di 1,3 - 1,4 volte superiori a 41°C, 42°C e 43°C rispetto a 37°C.⁸

| La Mitomicina C rimane stabile a temperature più elevate¹º | | | | | | |
|--|----------------|-----------|--------------------------|------|------|------|
| Temp. | Solvente | Parametro | Periodo di Conservazione | | | |
| | | | o hr* | 1 hr | 3 hr | 6 hr |
| 37°C | 5 ml water | Content % | 100.0 | 94.9 | 92.8 | 91.6 |
| | 5 ml of saline | Content % | 100.0 | 94.2 | 90.6 | 90.4 |
| 50°C | 5 ml water | Content % | 100.0 | 91.0 | 88.0 | 87.3 |
| | 5 ml of saline | Content % | 100.0 | 91.3 | 90.2 | 89.7 |
| *o hr : subito dopo la ricostituzione | | | | | | |

La Mitomicina C (MMC) associata all'ipertermia raggiunge una maggiore concentrazione plasmatica della sola MMC¹¹ a temperatura ambiente, ma è ben al di sotto di 400ng/ml che è la dose associata ad effetti collaterali sistemici come la mielosoppressione.¹²





HIVECTM

Studi clinici attualmente in esecuzione e che stanno reclutando pazienti:

HIVEC-II

Test clinici Prospettici, Randomizzati, Internazionali, Multicentrici in 494 pazienti intermedi a rischio con NMIBC.

HIVEC-R HIVEC-DUKE HIVEC-HR

Diversi studi stanno attualmente valutando l'efficacia di HIVECTM nelle diverse fasi della terapia.
Per maggiori informazioni sui test clinici HIVECTM si prega di visitare il sito www.combat-medical.com



Combat Medical è leader nelle ricerche a riguardo della chemiotermoterapia come adiuvante per la terapia del NMIBC

Combat Medical si impegna per i prossimi 5 anni nella creazione di una propria bibliografia clinica basata sulle prove che supportano il sistema BRS nella lotta contro il cancro della vescica. Sfruttando i poteri della chemio-ipertermia in modo innovativo e unico speriamo di dimostrare oltre ogni dubbio che il sistema BRS in combinazione con la Mitomicina C (40 mg) sia in grado di ridurre in modo significativo i tassi di recidiva e di progressione del cancro della vescica non muscolo invasivo.

Combat Medical è altrettanto impegnata a migliorare i risultati senza che gli operatori sanitari debbano modificare in modo significativo il loro modello di trattamento o l'aggiunta di ulteriori risorse, infatti crediamo che nel corso del tempo saremo in grado di ridurre il costo generale di trattamento per il nostro approccio semplificato e attraverso la riduzione dei tassi di recidiva e di progressione.

Abbiamo dimostrato questo potenziale nella fase I degli studi, e attraverso il suo uso clinico nel corso degli ultimi 3 anni. Durante questo periodo Combat BRS ha dimostrato di essere facile da usare e ben tollerato dal paziente con effetti collaterali simili a instillazioni standard di MMC, ma soprattutto con un impatto minimo in termini di tempo e carico di lavoro per il personale sanitario nel fornire il nuovo trattamento HIVEC $^{\text{TM}}$ di Combat.

BIBLIOGRAFIA:

- 1. Lammers, R. J. M. et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. Eur. Urol. 60, 81–93 (2011).
- 2. Colombo, R., Salonia, A., Leib, Z., Pavone-Macaluso, M. & Engelstein, D. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). BJU Int. 107, 912–8 (2011).
- 3. Sousa-Escando, A., Piñerio, A. & Uribarri, C. MP-04.22: Neoadjuvant Chemohyperthermia for the Treatment of High Risk Non Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC): A Phase I Study. Urology 78, Supp 3A, S57 (2011).
- 4. Van der Zee, J. Heating the patient: a promising approach? Ann. Oncol. 13, 1173-84 (2002).
- 5. Dahl, O., Dalene, R., Schem, B. C. & Mella, O. Status of clinical hyperthermia. Acta Oncol. 38, 863-73 (1999).
- 6. Song, C. W. Effect of Local Hyperthermia on Blood Flow and Microenvironment: A Review. Cancer Res. 44, 4721s 4730s (1984).
- 7. Fuse, T., Yoon, K., Kato, T. & Yamada, K. Heat-induced apoptosis in human glioblastoma cell line A172. Neurosurgery 42, 843–9 (1998).
- 8. Teicher, B. A., Kowal, C. D., Kennedy, K. A. & Sartorelli, A. C. Enhancement by Hyperthermia of the in Vitro Cytotoxicity of Mitomycin C toward Hypoxic Tumor Cells. Cancer Res. 41, 1096–1099 (1981).
- 9. Fajardo, L., Prionas, S., Kowalski, J. & Kwan, H. Hyperthermia inhibits angiogenesis. Radiat Res 114, 297–306 (1988).
- 10. Adapted from Company Data Kyowa http://www.mitomycin.net/professionals/abouto3.html
- 11. Paroni, R. et al. Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. Br. J. Clin. Pharmacol. 52, 273–8 (2001).
- 12. Crooke, S. T., Henderson, M., Samson, M. & Baker, L. H. Phase I study of oral mitomycin C. Cancer Treat. Rep. 60, 1633-6 (1976).

Specifiche tecniche:

Sistema Combat BRS

Dimensioni esterne:

Altezza 400 mm Larghezza 250 mm Profondità 255 mm

Peso Equipaggiamento:

Sistema BRS 9.6 Kg, più stand mobile (eventuale)

Allarmi di Sicurezza:

Allarmi di alta & bassa temperatura Allarme di alta pressione

Spegnimento Automatico di Sicurezza:

Allarme di fine trattamento e arresto automatico

Classificazione elettrica di rischio

Classe I, tipo B

Protezione di ingresso del fluido:

IPX2

Modalità di funzionamento::

Erogazione continua a temperatura impostata tra 41 - 44 ° C \pm 0,5 °C

Certificazione:

UL 60601-1; IEC 60601-1; IEC 60601-1-2; EN 55011; CAN / CSA-C22.2; CE 0086

Per maggiori informazioni contatta:



Distributore per l'Italia:

AC.TA. Srl

Sede Legale: Pompei (NA) Via Lepanto 84 Sede Operativa: Napoli, Piazza Vanvitelli 5

> Tel./Fax +39 081 229 00 44 Email: info@actagroup.eu Sito: www.actagroup.eu

