

# COMBAT

## Cáncer de vejiga con hipertermia



# COMBAT BRS

## Bladder Recirculation System



Los resultados del ensayo HIVEC® HR presentado recientemente sostienen que HIVEC® no es inferior a BCG con un perfil de tolerancia y seguridad similar

50,000+

TRATAMIENTOS HIVEC® HASTA LA FECHA (JUNIO 2020)

UTILIZADO DE FORMA RUTINARIA EN

250

CENTROS EN MÁS DE 35 PAÍSES

867

PACIENTES EN ENSAYOS RANDOMIZADOS CONTROLADOS POR HIVEC®

Los datos presentados en el AUA concluyeron que el HIVEC® representa una alternativa atractiva a la terapia con BCG<sup>5</sup>

HIVEC® representa un tratamiento intravesical seguro y bien tolerado para el CVNMI<sup>12</sup>



**Combat Medical** Líder a nivel mundial en el uso de la tecnología de hipertermia para el tratamiento del cáncer.

Combat ha invertido significativamente en ensayos clínicos para demostrar la eficacia de la tecnología en ciertos pacientes con CVNMI. HIVEC® se ha utilizado como una opción de tratamiento en los siguientes grupos de pacientes.

**Pacientes de alto riesgo:**

Como alternativa a la BCG. Como una opción para el fracaso a BCG y pacientes que no responden y como una opción de preservación de la vejiga en aquellos que no son aptos a cistectomía radical<sup>4-7</sup>.

**Pacientes de riesgo intermedio a alto:**

En adyuvancia y neoadyuvancia<sup>8</sup>.

**Neoadyuvancia:**

Los datos clínicos presentados en 2019 de 43 pacientes. Mostraron una media de SLE de 81% a los 51 meses<sup>9</sup>.

**Perioperatorio:**

Los datos del estudio clínico, muestran a HIVEC® como una alternativa segura y bien tolerada a la MMC postoperatoria inmediata<sup>10</sup>.

**Régimen de Terapia Secuencial con BCG para Pacientes de Alto Riesgo:**

Los resultados de 2 años mostraron un 76% SLE, bajas tasas de progresión, PFS 94% y buena tolerancia<sup>11</sup>.

**El dispositivo COMBAT BRS aumenta la penetración de MMC en la pared de la vejiga, pero no conlleva un aumento de los niveles de MMC en hígado, corazón, riñón, bazo, pulmón, ganglios linfáticos ni plasma<sup>13</sup>.**

Si desea recibir copias de los datos clínicos publicados y presentados, póngase en contacto con Combat Medical.

“Nuestra misión es conducir el cambio hacia la optimización de la eficacia del tratamiento convencional con instilaciones de quimioterapia, reduciendo la tasa de progresión y recurrencia en pacientes con TVNMI de forma coste efectiva y haciendo posible su integración en la práctica clínica habitual”

Edward Bruce-White, Combat Medical CEO



“He realizado aproximadamente 400 tratamientos con el sistema Combat BRS y, en mi experiencia, comparado con las instilaciones habituales de MMC o BCG, se necesitan 5 minutos adicionales para el montaje y puesta en marcha del sistema. Durante los 60 minutos que dura el tratamiento puedo continuar con mi rutina clínica normal. Me gusta particularmente la ventaja de poder retirar el fármaco de forma segura después del tratamiento.”

Alfonso Piñeiro, Enfermero Servicio de Urología, Hospital Comarcal de Monforte, Galicia (España)

# COMBAT Cáncer de vejiga con hipertermia

**El COMBAT BRS ofrece quimioterapia en hipertermia, HIVEC® para optimizar el tratamiento de quimioterapia en pacientes con CVNMI. El COMBAT BRS es un sistema de calentamiento por conductividad y recirculación cerrada, con un control preciso de la temperatura que garantiza una distribución homogénea de los fármacos calentados.**

Los datos de HIVEC® en series de pacientes reales muestran resultados prometedores en la reducción de las tasas de recurrencia y progresión en ciertos grupos. Actualmente, 867 pacientes se encuentran en ensayos randomizados controlados con HIVEC®.

## Innovación

EL COMBAT BRS ofrece una distribución homogénea de los fármacos y del calor para maximizar los resultados del tratamiento y el beneficio de la quimioterapia y la hipertermia. Utilizando un método de recirculación externo, seco y por conducción, el intercambiador de calor de aluminio, patentado e innovador, garantiza una transferencia de calor eficiente y un control preciso de la temperatura con mínima oscilación de temperatura de +/- 0,2°C.

## Combinación

**Se ha demostrado que la hipertermia aumenta significativamente la eficacia de la mitomicina C (MMC) en CVNMI<sup>1,2</sup>.**

Los efectos mejorados de la quimioterapia en combinación con la hipertermia han sido bien documentados por sus efectos citotóxicos. La quimioterapia-hipertérmica (QHT) es ampliamente utilizada en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de vejiga<sup>3</sup>.

## Integración

Fácil de integrar en la práctica clínica actual, COMBAT BRS es portátil, robusto y fácil de usar. Requiere una configuración mínima sin supervisión continua, lo que permite la realización de múltiples tratamientos simultáneos por parte del mismo personal sanitario. El sistema y el kit son asequibles y se reembolsan en muchos países. A medida que crece la evidencia clínica, se demuestra el ahorro en los costes para el proveedor de atención médica a través de mejores resultados para los pacientes.

**Nuestro equipo clínico y de productos está apoyando en la integración del COMBAT BRS en los hospitales de un número creciente de países.**



# COMBAT BRS

Características únicas y patentadas para una mayor facilidad de uso y comodidad del paciente HIVEC® en el tratamiento de CVNMI.

## COMBAT BRS Sistema V5

### Pantalla táctil

Interfaz de usuario sencilla. Procedimiento de comprobación de configuración automatizada. Monitorización continua de presión y gráficos de temperatura.

### Puerto USB

Los datos se pueden almacenar en formato csv en una unidad USB y también se utiliza para actualizar el software.

### Bomba peristáltica

Mantiene la recirculación y el flujo de manera precisa.

### Puerto de la sonda de temperatura

Sonda de temperatura del fluido en línea para una monitorización continua y precisa durante todo el tratamiento.

### Catéter

Catéter flexible suave de 16F de 3 vías con punta acodada para facilitar la inserción.

### Alarmas de seguridad

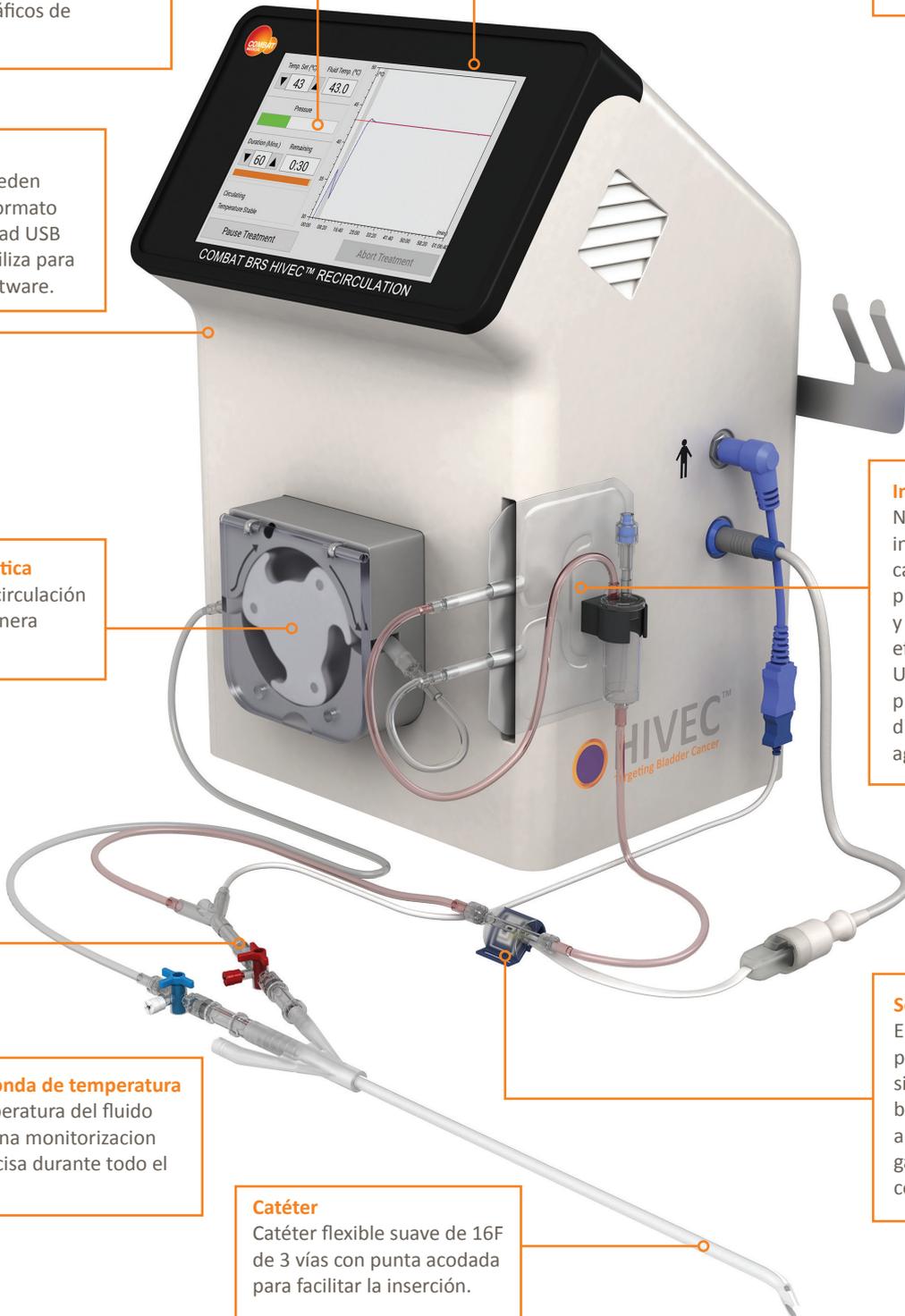
Alarmas sonoras y visibles para altas y bajas temperaturas, y alta y baja presión.

### Intercambiador de calor

Nuestro innovador intercambiador de calor de aluminio proporciona un control y transferencia de calor eficaces y precisos. Un bajo volumen de purgado, garantiza una dilución mínima del agente quimioterápico.

### Sensor de presión

El transductor de presión en línea detecta situaciones de exceso y baja presión con parada automatizada para garantizar la seguridad y comodidad del paciente.



# Por qué usar hipertermia para tratar CVNMI

La hipertermia clínica viene definida como el uso terapéutico de temperatura entre 41°C y 44°C<sup>a</sup>. La introducción de energía térmica en el tumor produce cambios profundos en las células tumorales por su inhabilidad de disipar calor comparado con células sanas<sup>b</sup>. La Mitomicina C (MMC) es un agente citostático alquilante estable a 50°C<sup>c</sup> que resulta **1,4 veces más activo a 43°C<sup>c</sup>**. La hipertermia inhibe la formación de nuevos vasos sanguíneos por la masa tumoral (angiogénesis)<sup>d</sup>. **A 43°C la citotoxicidad incrementa 10 veces** sin ser niveles tóxicos para el paciente<sup>e</sup>. A una elevada temperatura, la bicapa proteico-lipídica de la membrana celular se vuelve más permeable debido a un desdoblamiento (desnaturalización) de las proteínas de membrana y citosólicas. El resultado es una más alta concentración intracelular del fármaco que actúa rompiendo la doble hélice de ADN e impidiendo la transcripción (producción de ARN mensajero para la síntesis de proteínas) reduciendo así la replicación y división celular<sup>a</sup>. La termoterapia tiene profundos efectos en el sistema inmune resultando en un **incremento de la activación de las células Natural Killer (NK)** que actúan sobre las células tumorales estresadas,

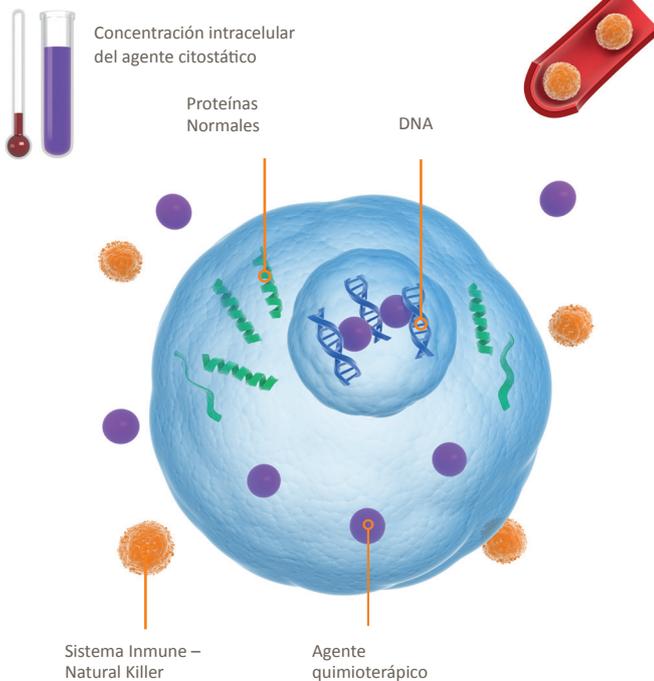
señalizada por la expresión de “heat shock proteins” en la superficie. Como consecuencia la propia célula tumoral activa su propia destrucción en el proceso natural de apoptosis.

El mecanismo de acción de la quimio-hipertermia es multifactorial y específico sobre las células tumorales y el resultado es el conocido efecto sinérgico. En la clínica, **la hipertermia ha demostrado incrementar la eficacia de la quimioterapia administrada de forma local a temperatura ambiente**. COMBAT BRS tiene el potencial de constituir el sistema de termoterapia que proporcione un factor de mejora al tratamiento convencional sin comprometer la buena tolerabilidad del paciente y de forma coste efectiva para el sistema sanitario.

Basado en la evidencia disponible, el protocolo recomendado para los pacientes de riesgo intermedio que reciben HIVEC® es de 6 tratamientos de inducción semanales y un programa de mantenimiento adicional de 1 año para aquellos pacientes de alto riesgo.

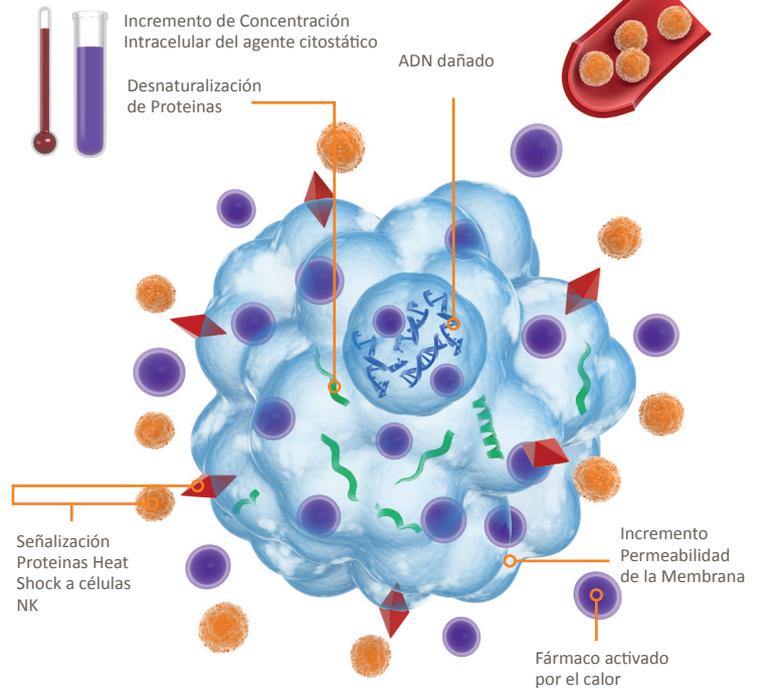
## Célula tumoral con Mitomicina C a temperatura ambiente

### Normotermia



## Célula tumoral con Mitomicina C a 43°C

### Hipertermia



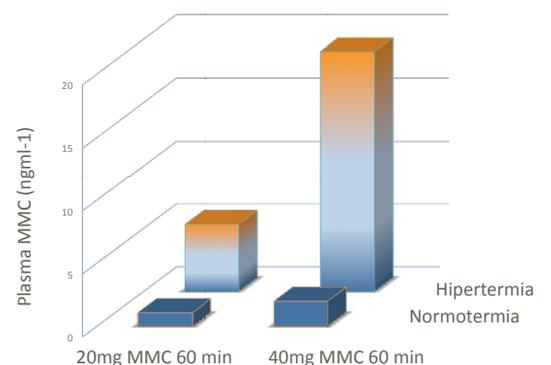
## Effect of hyperthermia on alkylating agents

Teicher et al (1981) recoge que la tasa de activación del fármaco es 1,3 – 1,4 veces superior a 41°C, 42°C y 43°C comparado con 37°C<sup>c</sup>.

La Mitomicina-C con Hipertermia alcanza concentraciones plasmáticas más altas que con la Mitomicina-C sola<sup>g</sup>, pero se encuentra muy por debajo de los 400ng/ml que se asocian con efectos secundarios sistémicos como la Mielosupresión<sup>h</sup>.

Mitomicina C es estable a alta temperatura 1 <sup>o</sup> f						
Temp.	Solvente	Parametro	Período de almacenamiento			
			0 hr*	1 hr	3 hr	6 hr
37°C	5 ml agua	Contenido %	100.0	94.9	92.8	91.6
	5 ml de suero	Contenido %	100.0	94.2	90.6	90.4
50°C	5 ml agua	Contenido %	100.0	91.0	88.0	87.3
	5 ml de suero	Contenido %	100.0	91.3	90.2	89.7

\*0 hr : immediately after reconstitution.



## Especificaciones Técnicas:

### Características Físicas Sistema BRS V5

#### Dimensiones Externas del Equipo:

Alto 400mm Ancho 250mm Profundo 255mm

#### Peso del equipo:

Sistema BRS 8 kg más el carrito

#### Safety alarms:

Alarmas de alta y baja temperatura  
Alarmas de alta y baja presión  
Corte de seguridad automático  
Alarma de fin de tratamiento y parada automática

#### Clasificación de riesgo eléctrico:

Class II, Tipo B

#### Protección contra Ingreso de Fluidos:

IPX2

#### Funcionamiento:

Flujo continuo a un rango de temperatura fijado en el set entre 41 – 44°C ± 0.2°C

#### Certificados:

IEC/UL 60601 - 1; IEC 60601 - 1 - 2; EN 55011;  
CAN/CSA - C22.2; CE 2797

## Bibliografía:

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., Piñero, 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. Guerrero-Ramos, Felix, Gonzalez Daniel Antonio Padilla, Gonzalez-Diaz Alejandro et al (see page 6 of clinical evidence). BCG V's Chemohyperthermia with Mitomycin C for High Risk Non Muscle Invasive Bladder Carcinoma. AUA 3-6 May 2019, Chicago. *The Journal of Urology*, Vol. 201, Issue 4S, May 2019
5. Plata Bello A, Garcia Alvarez C, Villacampa F et al, Chemohyperthermia with Mitomycin C (MMC) and COMBAT system in High Risk Non Muscle Invasive Bladder Cancer (HR NMIBC): A New Alternative? AUA 18-21 May 2018, San Francisco, USA *The Journal of Urology*, Vol 199, Issue 4, e1119, April 2018
6. ShenTan Wei, Hendricksen Kees, Wilby Dan. Oncological Outcomes of BCG Unresponsive Non Muscle Invasive Bladder cancer patients Treated with Postoperative Chemohyperthermia: A Multicentre European Retrospective Analysis. AUA 3-6 May 2019, Chicago, USA. *The Journal of Urology*, Vol 201, issue 4S, May 2019
7. De Jong Joep, Hendricksen kees, Rosier Marloes et al. Hyperthermic IntraVesical Chemotherapy for BCG Unresponsive Non Muscle Invasive Bladder Cancer Patients. AUA 18-21 May 2018, San Francisco, USA. *The Journal of Urology*, Vol. 199, Issue 4, e1234-e1235, April 2018
8. Sousa Alejandro, Pineiro Idelfonso, Rodriguez Silvia et al. HIVEC In Intermediate High Risk Non Muscle Invasive Bladder Cancer, *International Journal of Hyperthermia*, 2016 Vol 32, No 4, 374-380
9. Sousa Daniel, Sousa Alejandro, Leon Juan, Blanco Andres, The Reduction of the Neutrophil/ Lymphocyte Ratio (NLR) is associated with a complete response and disease-free survival in patients with non-muscle invasive bladder cancer treated with intravesical neoadjuvant chemohyperthermia. XXXIV Reunion Nacional del Grupo de Urologica Oncologica, Madrid, 4-5th April 2019
10. Garcia- Alvarez C, Plata Bello AC, Plata Bello J et al. prospective randomised clinical trial of Chemohyperthermia with Mitomycin C prior to transurethral resection of the bladder and it's relationship with the rate of early recurrence in non-muscle invasive bladder cancer: Intermediate analysis. XXXIV Reunion Nacional del Grupo de Urologica Oncologica, Madrid, 4-5th April 2019
11. Griffiths TRL, Grice PT, Green WJF, Two Year follow up results after sequential intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) and device assisted chemohyperthermia (Combat BRS) for high risk (HR) non muscle invasive bladder cancer (NMIBC) patients...a BCG sparing strategy. Follow up to data presented *The Journal of Urology*, Vol 197, Issue 4 e367, April 2017, AUA, Boston
12. Tan W.S, Palou J, Kelly J. safety & Tolerability Analysis of Hyperthermic Intravesical Mitomycin to Mitomycin alone in HIVEC I and HIVEC II: An interim Analysis of 307 patients. *European urology Supplements*, Vol 16, Issue 3, e1150-e1151, March 2017
13. Phin Tan Wei, Chang Andrew, Barton Gregory et al. The effect of Conductive Hyperthermia on Mitomycin C absorption during intravesical chemotherapy. AUA 3-6 May 2019, Chicago, USA. *The Journal of Urology*, Vol 201, Issue 4S, May 2019

## Bibliografía Hipertermia:

- a. Dahl, O., Dalene, R., Schem, B. C. & Mella, O. Status of clinical hyperthermia. *Acta Oncol.* 38, 863–73 (1999).
- b. Song, C. W. Effect of Local Hyperthermia on Blood Flow and Microenvironment : A Review. *Cancer Res.* 44, 4721s – 4730s (1984).
- c. 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).
- d. Fajardo, L., Prionas, S., Kowalski, J. & Kwan, H. Hyperthermia inhibits angiogenesis. *Radiat Res* 114, 297–306 (1988).
- e. Fuse, T., Yoon, K., Kato, T. & Yamada, K. Heat-induced apoptosis in human glioblastoma cell line A172. *Neurosurgery* 42, 843–9 (1998).
- f. Adapted from Company Data Kyowa <http://www.mitomycin.net/professionals/about03.html>
- g. 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).
- h. Crooke, S. T., Henderson, M., Samson, M. & Baker, L. H. Phase I study of oral mitomycin C. *Cancer Treat. Rep.* 60, 1633–6 (1976).

Para más información contacte con:

Combat Medical Group

Tel: +34 910 46 89 71

Tel: +44 1582 34 31 20

Email: [contact@combat-medical.com](mailto:contact@combat-medical.com)

Visit: [www.combatcancer.com](http://www.combatcancer.com)

 @CombatCancer

