

# SUMMIT STUDY



**Τζίλας Βασίλειος, Πνευμονολόγος  
Πανεπιστημιακός Υπότροφος Α΄ Πανεπιστημιακής  
Πνευμονολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ**

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 22, 2007

VOL. 356 NO. 8

Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival  
in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Peter M.A. Calverley, M.D., Julie A. Anderson, M.A., Bartolome Celli, M.D., Gary T. Ferguson, M.D., Christine Jenkins, M.D., Paul W. Jones, M.D., Julie C. Yates, B.S., and Jørgen Vestbo, M.D., for the TORCH investigators\*

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 9, 2008

VOL. 359 NO. 15

A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive  
Pulmonary Disease

Donald P. Tashkin, M.D., Bartolome Celli, M.D., Stephen Senn, Ph.D., Deborah Burkhart, B.S.N., Steven Kesten, M.D., Shailendra Menjoge, Ph.D., and Marc Decramer, M.D., Ph.D., for the UPLIFT Study Investigators\*

**16,485 Ασθενείς**

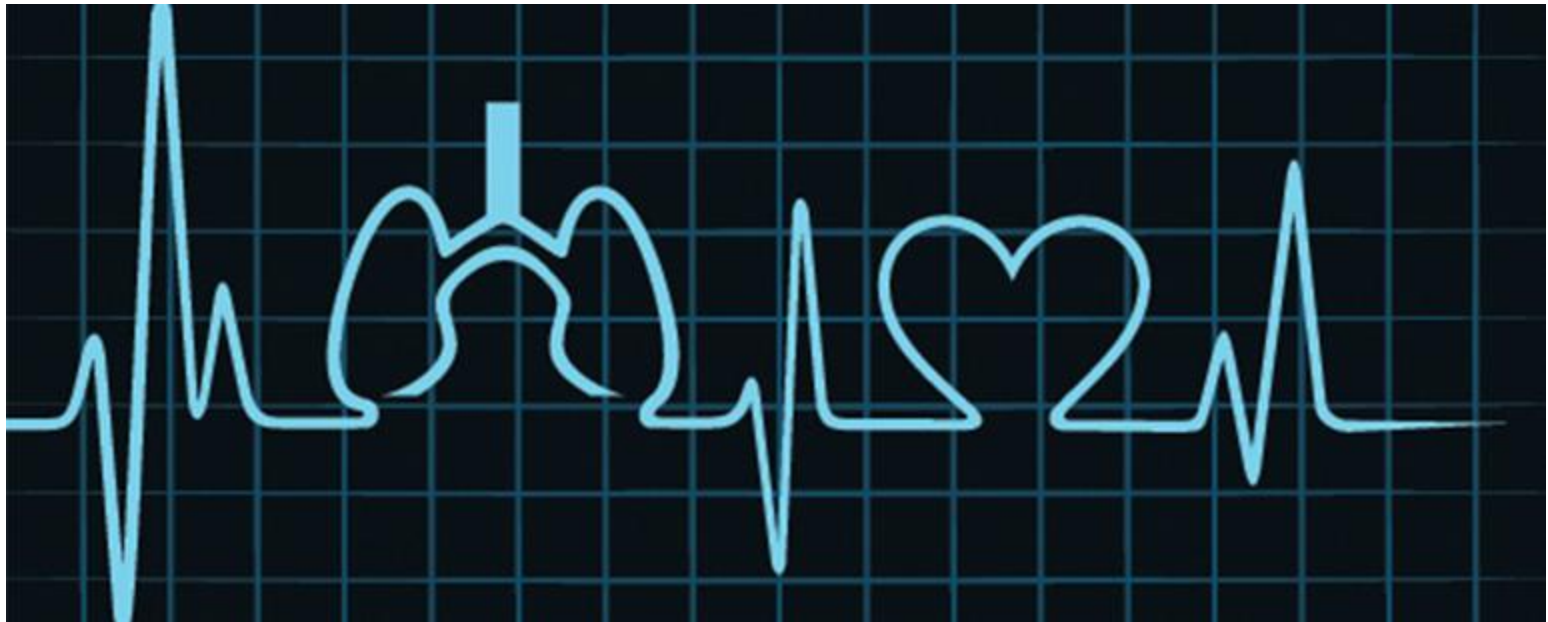
**Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic  
obstructive pulmonary disease with heightened  
cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised  
controlled trial**

**Lancet 2016; 387: 1817–26**

*Jørgen Vestbo, Julie A Anderson, Robert D Brook, Peter M A Calverley, Bartolome R Celli, Courtney Crim, Fernando Martinez, Julie Yates, David E Newby, on behalf of the SUMMIT Investigators*

# SUMMIT STUDY

- ΧΑΠ και καρδιαγγειακή συννοσηρότητα



# Μηχανισμοί που εξηγούν τη συσχέτιση ΧΑΠ και καρδιαγγειακών νοσημάτων

- Φλεγμονή
- Πνευμονική Υπέρταση
- Πνευμονική υπερδιάταση
- Γενετική προδιάθεση

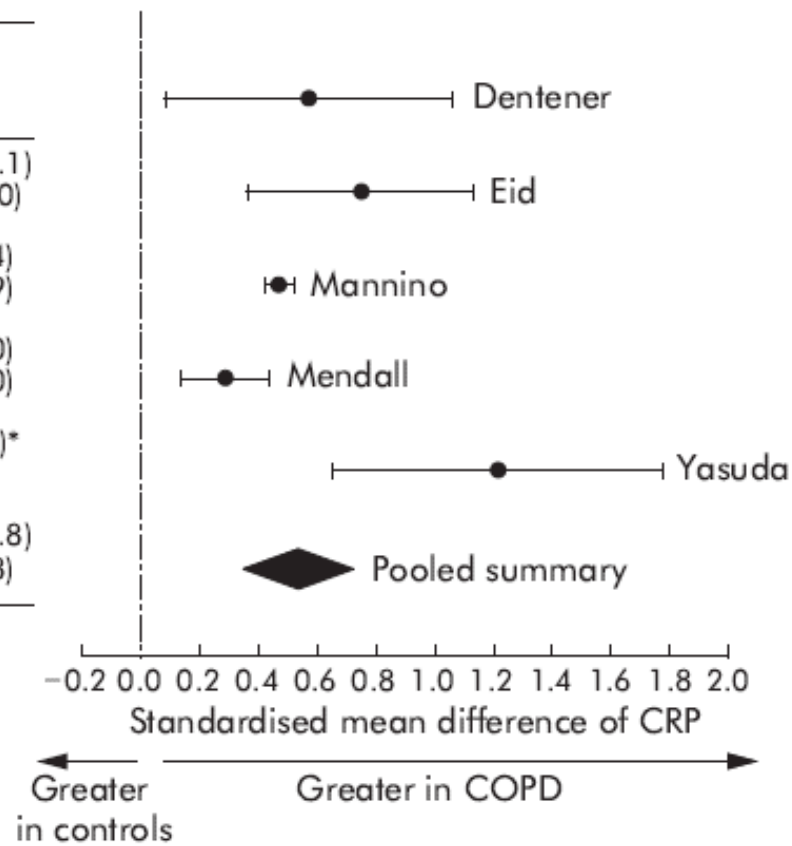
# 1. Φλεγμονή

**CRP, IL-6**

# Συσχέτιση μεταξύ ΧΑΠ και συστηματικής φλεγμονής: Αποτελέσματα μεταανάλυσης

## Συσχέτιση μεταξύ C-reactive protein (CRP) και ΧΑΠ

Author	Group	N	Age (yr)	FEV <sub>1</sub> (% pred)	Current smoker (%)	Men (%)	CRP (mg/l)
Dentener <sup>18</sup>	COPD	55	69 (4)	36 (14)	NR	100	20.4 (21.1)
	Control	23	64 (3)	110 (17)	NR	70	9.0 (16.0)
Eid <sup>19</sup>	COPD	68	68 (7)	31 (8)	100	57	3.5 (3.4)
	Control	45	NR	NR	33	NR	3.1 (1.9)
Mannino <sup>20</sup>	COPD	2366	64 (16)	78 (20)	32	60	3.3 (2.0)
	Control	8446	40 (17)	103 (13)	21	48	2.7 (1.0)
Mendall <sup>21</sup>	COPD	349*	45-59	NR	NR	100	0.8 (2.8)*
	Control	349*	45-59	NR	NR	100	0 (0)
Yasuda <sup>22</sup>	COPD	39	66 (3)	35 (1)	41	69	18.7 (17.8)
	Control	22	66 (1)	82 (0)	32	68	0.9 (2.8)





## Systemic Manifestations of COPD

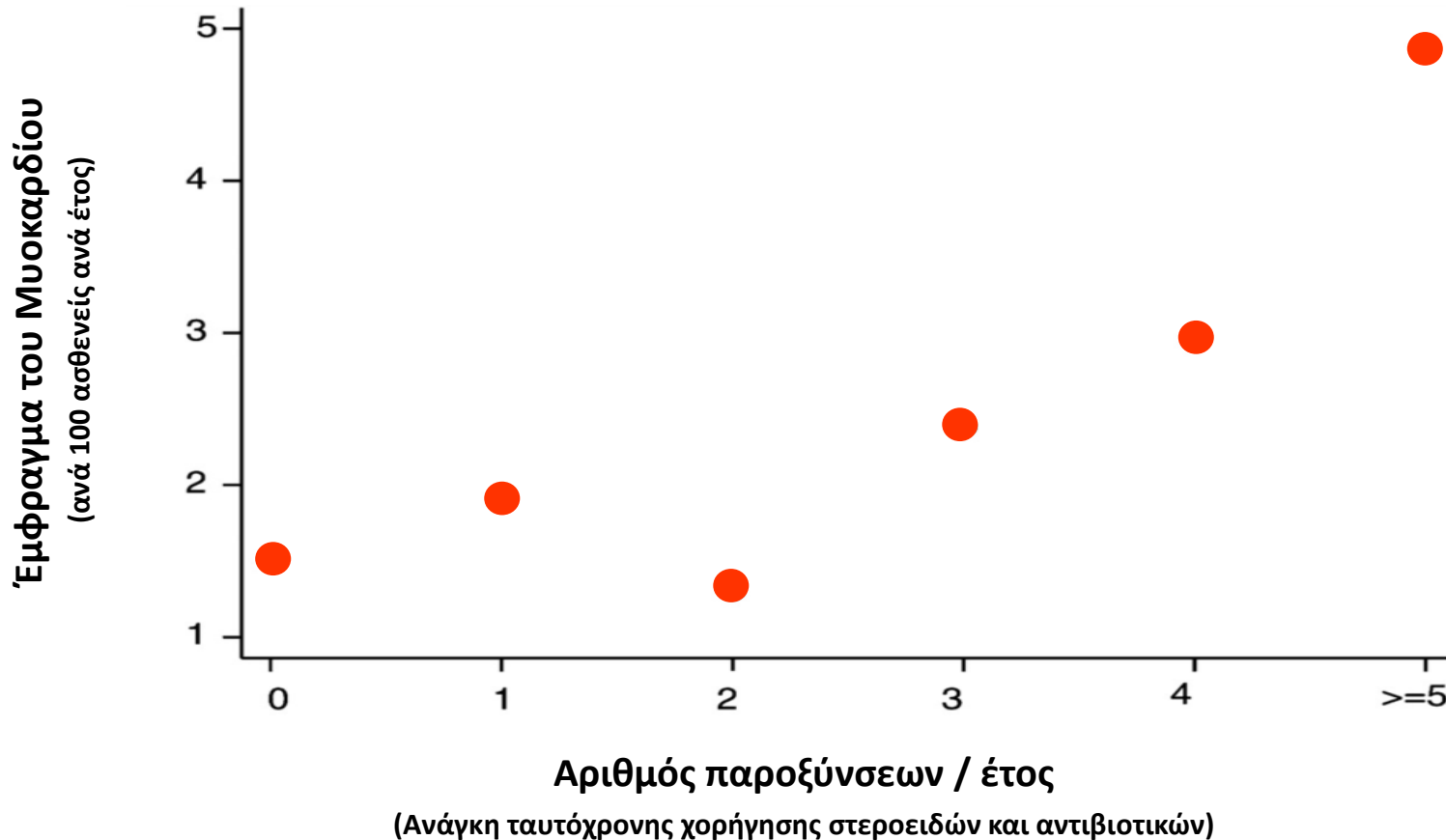
*Yvonne Nussbaumer-Ochsner, MD; and Klaus F. Rabe, MD, PhD*

Η ΧΑΠ πρέπει να θεωρηθεί ως κομμάτι ενός «**χρόνιου συστηματικού φλεγμονώδους συνδρόμου**»

- Καρδιαγγειακά νοσήματα
- Καρκίνος πνεύμονα
- Δυσλειτουργία περιφερικών σκελετικών μυών
- Διαταραχές θρέψης-Υπερκαταβολισμός
- Οστεοπόρωση
- Διαβήτης
- Νεφρική νόσος

***CHEST 2011; 139(1):165–173***

## 2. Η επίδραση των παροξύνσεων στο καρδιαγγειακό



**Όσο περισσότερες οι παροξύνσεις ανά έτος, τόσο περισσότερες οι πιθανότητες εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου**



# 3. Έκπτωση FEV1

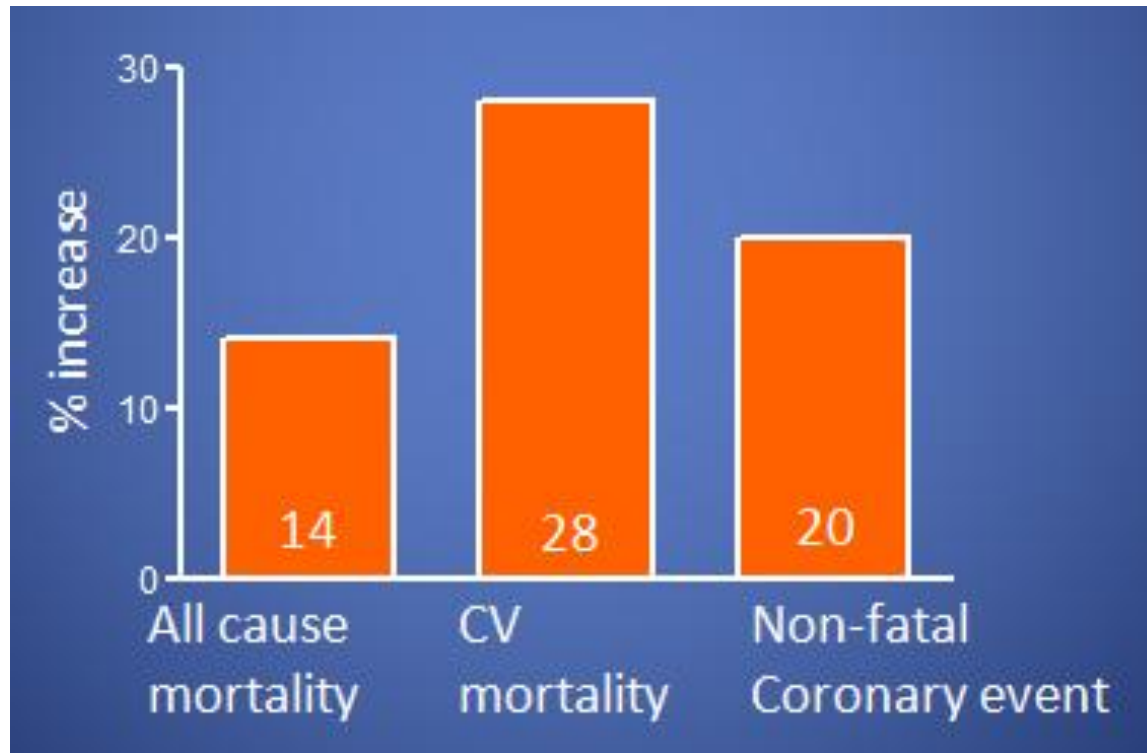
- Lung Health Study
- Σε ασθενείς με μέτρια/σοβαρή ΧΑΠ, για κάθε μείωση της FEV1 κατά 10% παρατηρείται:
- Αύξηση στα μη θανατηφόρα στεφανιαία συμβάματα κατά 20%
- Αύξηση στα θανατηφόρα στεφανιαία συμβάματα κατά 28%

Anthonisen NR , Connett JE , Enright PL , Manfreda J ; Lung Health Study Research Group . Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study . Am J Respir Crit Care Med. 2002 ; 166 ( 3 ) : 333 - 339 .

# ΧΑΠ και καρδιαγγειακά νοσήματα

## Lung Health Study\*

- For every 10% decrease in FEV1



# Γιατί να μελετηθούν οι ασθενείς με ΧΑΠ και συννοσηρότητα από το καρδιαγγειακό?

## 1. ΕΙΝΑΙ ΣΥΧΝΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ

- Περίπου οι μισοί (48%) των ασθενών με ΧΑΠ παρουσιάζουν συννοσηρότητα εκ του καρδιαγγειακού<sup>1</sup>

## 2. ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΔΥΣΜΕΝΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

- Σε ασθενείς με ΧΑΠ, η παρουσία CVD σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο νοσηλείας λόγω παρόξυνσης<sup>2</sup>
- Ασθενείς με ΧΑΠ και CVD, παρουσιάζουν υψηλότερη θνητότητα ως προς τους ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς CVD<sup>3</sup>

## 3. ΚΟΣΤΙΖΕΙ

- Το κόστος υγείας είναι αυξημένο x2.5 σε ασθενείς με ΧΑΠ και CVD<sup>4</sup>

## 4. ΥΠΑΡΧΕΙ RATIONAL: Μελέτη TORCH<sup>5</sup>

1. Jones PW et al. *Eur Respir J*. 2013;42:5036

2. Johnston AK et al. *Thorax*. 2008;63:599–605;

3. Dalal AA et al. *Respir Med*. 2011;105:1516–1522.

4. Black-Shinn JL et al. *COPD*. 2014;11:546–551

5. *N Engl J Med* 2007;356:775-89

# Μελέτη TORCH

- Προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη σε ασθενείς με σπυρομετρικά επιβεβαιωμένη ΧΑΠ
- 4 ομάδες (6112 ασθενείς)
  - ✓ placebo (1524)
  - ✓ placebo + salmeterol (1521)
  - ✓ placebo + fluticasone (1534)
  - ✓ placebo + salmeterol + fluticasone Diskus (1533)
- Διάρκεια: 3 έτη
- Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: θνητότητα από κάθε αιτία
- Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: παροξύνσεις, ποιότητα ζωής (με βάση το St. George questionnaire), αναπνευστική λειτουργία (FEV<sub>1</sub> μετά βρογχοδιαστολή)

# Μελέτη TORCH

- Η ομάδα σαλμετερόλης/φλουטיκαζόνης με τη συσκευή Diskus vs placebo πέτυχε:
- Μείωση του κινδύνου θνητότητας κατά 17.5%, ΜΗ στατιστικά σημαντική (p: 0,0052)
- Στατιστικά σημαντική μείωση των παροξύνσεων
- Στατιστικά σημαντική μείωση των νοσηλειών
- Στατιστικά σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής

# Μελέτη TORCH

**Table 3** Summary of all cardiovascular AEs and SAEs

Cardi  
Study

Peter M  
Christine  
Jørgen \

	Placebo (n = 1544)	Salmeterol (n = 1542)	FP (n = 1552)	SFC (n = 1546)
All CV AEs				
Patients with CV AE, n (%)	281 (18)	287 (19)	306 (20)	267 (17)
Rate* of CV AE (no of events)	142 (466)	141 (496)	130 (462)	110 (405)
Probability† of CV AE by 3 years, %	24.2	22.7	24.3	20.8

'19-725

	Hazard ratio	95% CI	p Value	
SFC vs placebo	0.83	0.70 to 0.98	0.031	
Salmeterol vs placebo	0.96	0.82 to 1.13	0.629	
FP vs placebo	1.00	0.85 to 1.18	0.994	
CV SAEs				
Patients with CV SAE, n (%)	176 (11)	168 (11)	180 (12)	160 (10)
Rate* of CV SAE (no of events)	75 (245)	66 (234)	66 (236)	57 (209)
Probability† of CV SAE by 3 years, %	15.4	13.6	14.7	12.5
	Hazard ratio	95% CI	p Value	
SFC vs placebo	0.81	0.65 to 1.00	0.046	
SAL vs placebo	0.89	0.72 to 1.10	0.268	
FP vs placebo	0.94	0.76 to 1.15	0.542	

# SUMMIT

## Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial

*Jørgen Vestbo, Julie A Anderson, Robert D Brook, Peter M A Calverley, Bartolome R Celli, Courtney Crim, Fernando Martinez, Julie Yates, David E Newby, on behalf of the SUMMIT Investigators*

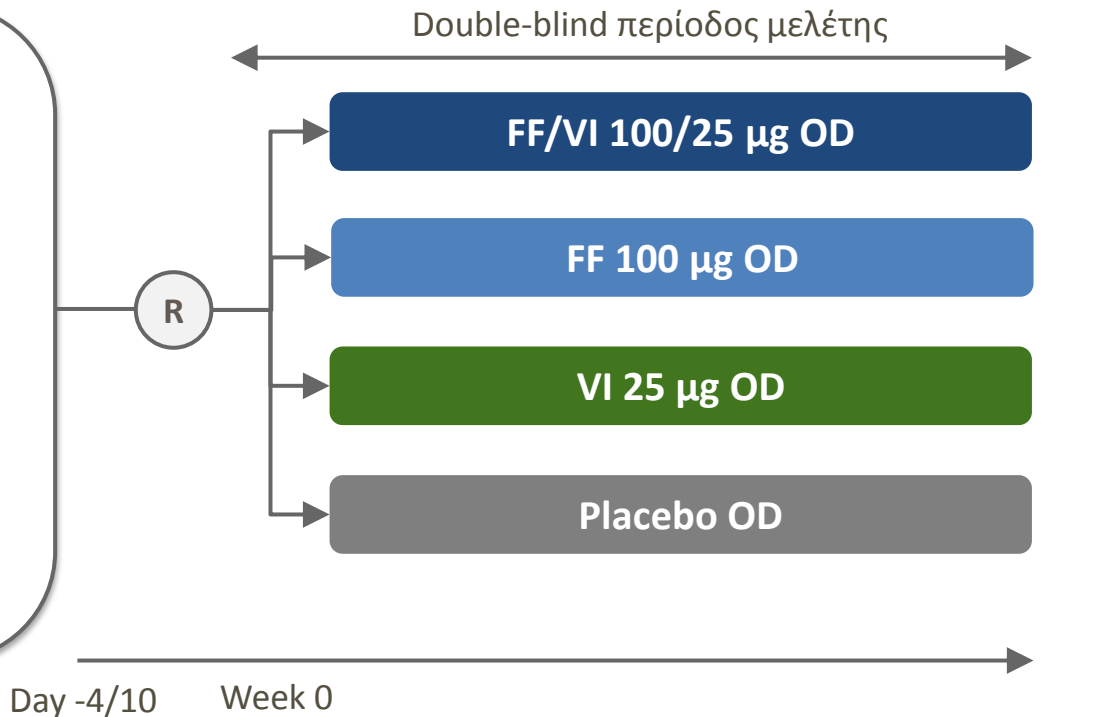
**Lancet 2016; 387: 1817–26.**

# Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD

## Κριτήρια εισαγωγής

- 40–80 έτη
- ΧΑΠ,  $FEV_1/FVC \leq 0.70$
- Μέτρια βαρύτητα απόφραξης:  
 $FEV_1 \geq 50$ – $\leq 70\%$  predicted normal
- $\geq 10$  pack-years smoking history
- **Ιστορικό ή σε αυξημένο κίνδυνο για CVD**
- mMRC δύσπνοια score  $\geq 2$

**16,485 Ασθενείς**



**Primary endpoint**  
All-cause mortality

**Secondary endpoints**  
Rate of decline in lung function  
CV composite

<sup>†</sup>Event-driven μελέτη σχεδιασμένη να ολοκληρωθεί μετά την αναφορά 1000 θανάτων



# Συννοσυσρότητα από το καρδιαγγειακό

Ασθενείς 40-60 ετών, 1 από:

- Στεφανιαία νόσος
- Προηγούμενο ΟΕΜ
- Περιφερική αρτηριοπάθεια
- Προηγούμενο ΑΕΕ
- ΣΔ II, με προσβολή οργάνου στόχου

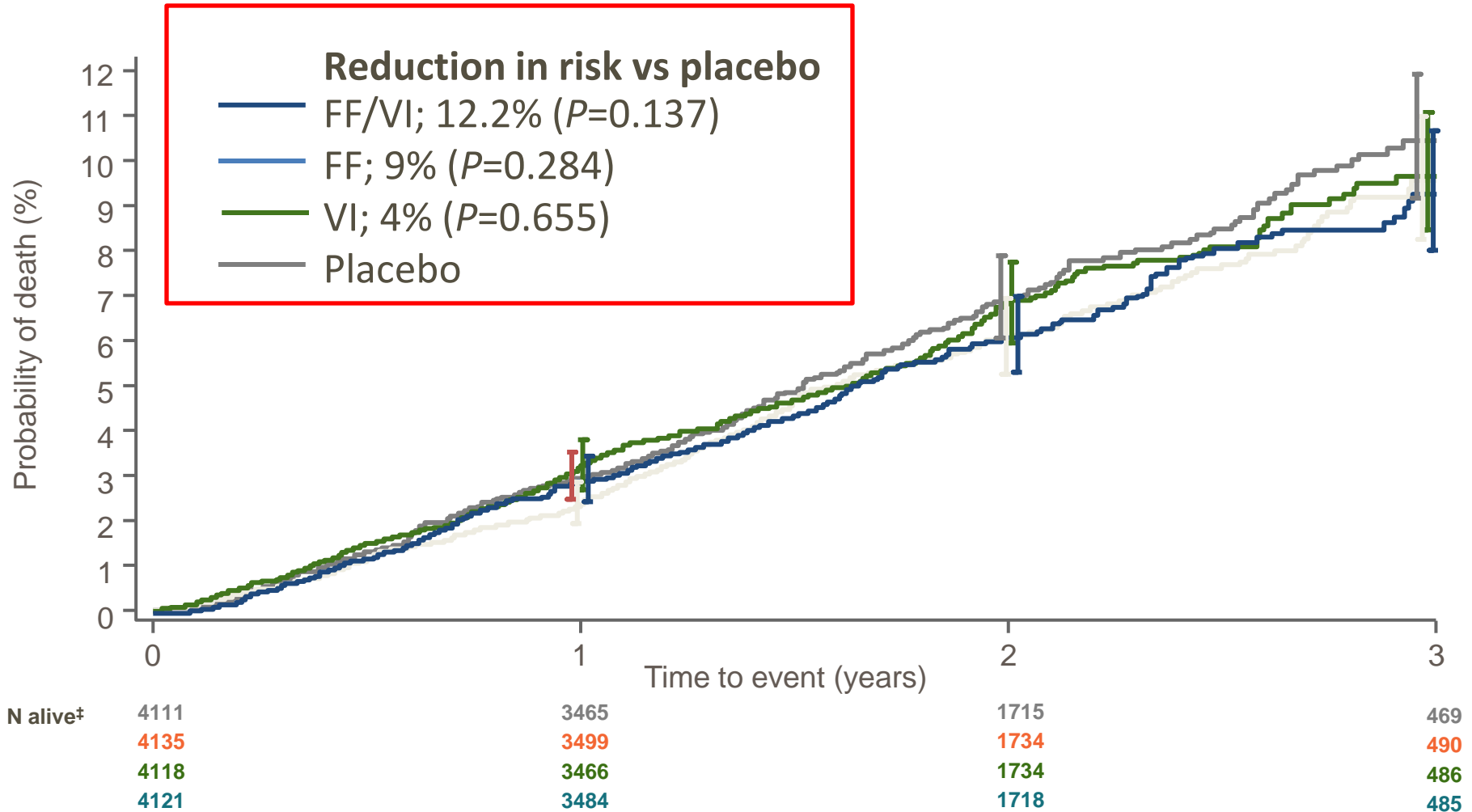
Ασθενείς 60-80 ετών, 1 από τα παραπάνω ή εφόσον  
λαμβάνει θεραπεία για 2 από:

- Υπερχοληστερολαιμία
- Υπέρταση
- ΣΝ
- Περιφερική αρτηριακή νόσο

# Δημογραφικά χαρακτηριστικά

	N=16485
Ηλικία (έτη)	65 (40-80)
Φύλο (% άρρεν)	75%
Φυλή (% Καυκάσιοι)	81%
BMI	28 (13-69)
Ενεργοί καπνιστές	47%
Πακέτα έτη	41 (3-246)
Σπιρομέτρηση (μετά βρογχοδιαστολή)	
Screening FEV <sub>1</sub> (L)	1.7 (0.6 – 3.5)
FEV <sub>1</sub> % predicted	60% (27-107)
FEV <sub>1</sub> /FVC ratio	58% (26-100)
Ιστορικό παροξύνσεων	≥1: 39%      ≥2: 15%
mMRC	
2	12209 (74%)
3	4080 (25%)
4	189 (<1%)

# All-cause mortality



# Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

	Placebo (n=4111)	Fluticasone furoate (n=4135)	p value vs placebo	Vilanterol (n=4118)	p value vs placebo	Combination therapy (n=4121)	p value vs placebo
All-cause mortality	275 (6.7%)	251 (6.1%)	0.284*	265 (6.4%)	0.655*	246 (6.0%)	0.137
Cause-specific mortality							
Cardiovascular	122 (3.0%)	97 (2.3%)	..	118 (2.9%)	..	108 (2.6%)	..
Pulmonary	35 (0.9%)	34 (0.8%)	..	33 (0.8%)	..	35 (0.8%)	..
Cancer	62 (1.5%)	59 (1.4%)	..	61 (1.5%)	..	56 (1.4%)	..
Other	20 (0.5%)	21 (0.5%)	..	25 (0.6%)	..	22 (0.5%)	..
Unknown	36 (0.9%)	40 (1.0%)	..	28 (0.7%)	..	25 (0.6%)	..
Decline in post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> (mL per year)	46 (2.5)	38 (2.4)	0.026*	47 (2.4)	0.654*	38 (2.4)	0.019*
First composite cardiovascular event	173 (4.2%)	161 (3.9%)	0.317*	180 (4.4%)	0.908*	174 (4.2%)	0.478*
Myocardial infarction						46 (1.1%)	..
Unstable angina						19 (0.5%)	..
Stroke						31 (0.8%)	..
Transient ischaemic attack						7 (0.2%)	..
Sudden death	62 (1.5%)	53 (1.3%)	..	62 (1.5%)	..	63 (1.5%)	..
Procedural death	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	..	0	..	0	..
Other cardiovascular death	5 (0.1%)	6 (0.1%)	..	10 (0.2%)	..	8 (0.2%)	..
Annual rate of moderate and severe exacerbations	0.35	0.31	0.004*	0.31	0.017*	0.25	<0.0001*
Annual rate of severe exacerbations	0.07	0.06	0.023*	0.06	0.013*	0.05	0.0004*

**Only 15% of the patients had a history of two or more exacerbations in the previous year**

Data are n (%) or mean (SE). FEV<sub>1</sub>=forced expiratory volume in 1 sec \*All p values are versus placebo and are nominal for descriptive purposes only.

**Table 3: Primary and secondary outcomes and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease**

# Αποτέλεσμα στις παροξύνσεις vs placebo

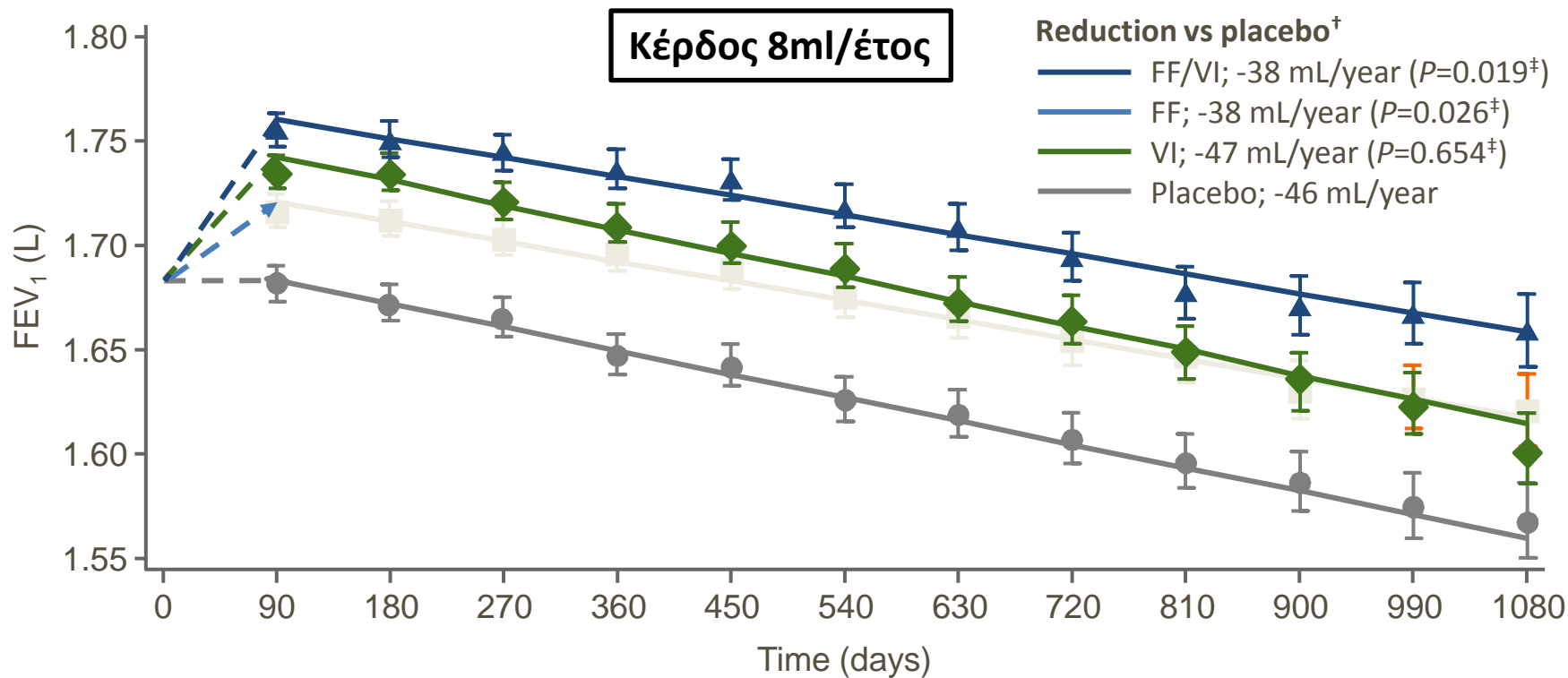
## Χρόνος μέχρι την πρώτη μέτρια/σοβαρή παρόξυνση

- **FF/VI: 21% ( $P < 0.001$ )**
- **FF; 3% ( $P = 0.470$ )**
- **VI; 9% ( $P = 0.023$ )**

## Χρόνος μέχρι την 1<sup>η</sup> νοσηλεία

- **FF/VI, 22% ( $P=0.002$ )**
- **FF, 12%, ( $P=0.086$ )**
- **VI, 15%, ( $P=0.031$ )**

# Ρυθμός έκπτωσης FEV<sub>1</sub>



# Ρυθμός έκπτωσης FEV<sub>1</sub>

- Ο ρυθμός έκπτωσης της FEV<sub>1</sub> αποτελεί ένα δείκτη εξέλιξης της νόσου

**Δεν έχει κλινική σημασία per se η απόλυτη τιμή των 8ml, αλλά η στατιστικά σημαντική επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου**

διαστήματος μιας κλινικής μελέτης

- Στην Lung Health Study<sup>1</sup> η διαφορά στο ρυθμό έκπτωσης της FEV<sub>1</sub> μεταξύ control group και smoking cessation group ήταν περίπου 4ml/έτος.

# Ασφάλεια φαρμάκου

	FF/VI 100/25mcg	Placebo
<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>		
Ρινοφαρυγγίτις	8.9%	7.5%
Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού	6.3%	4.8%
Πνευμονία	5.0%	4.6%
Οσφυαλγία	4.3%	3.5%
Υπέρταση	3.9%	3.3%
Γρίπη	3.4%	2.9%
<b>Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες</b>		
Συνολικά	23.2%	22.2%
<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικού ενδιαφέροντος</b>		
Από το καρδιαγγειακό	17.8%	16.8%
Σοβαρές από το καρδιαγγειακό	8.5%	7.7%
Πνευμονία	5.7%	5.2%
Σοβαρή πνευμονία	3.4%	3.1%



# Συμπεράσματα

- Μείωση της θνητότητας 12.2%, μη στατιστικά σημαντική (p: 0.137)
- Στατιστικά σημαντική μείωση των μετρίων παροξύνσεων
- Στατιστικά σημαντική μείωση των σοβαρών (που απαιτούν νοσηλεία) παροξύνσεων
- Στατιστικά σημαντική μείωση του ρυθμού έκπτωσης FEV1
- Καρδιαγγειακή Ασφάλεια

# ΕΠΙΛΟΓΟΣ

- TORCH VS SUMMIT



# TORCH vs SUMMIT

	TORCH trial <sup>2,4</sup>	SUMMIT trial <sup>7</sup>
<b>Characteristics of trial and study drugs</b>		
Active treatment groups		
Inhaled corticosteroid	Fluticasone propionate 500 µg	Fluticasone furoate 100 µg
Long-acting β agonist	Salmeterol 50 µg	Vilanterol 25 µg
Combination therapy inhaled corticosteroid plus long-acting β <sub>2</sub> agonist	Fluticasone propionate (500 µg) plus salmeterol (50 µg)	Fluticasone furoate (100 µg) plus vilanterol (25 µg)
Dosing frequency of inhaled study drugs	Twice daily	Once daily
Duration of trial	3 years	1.9 years
Total number of patients randomised	6184	16 590
<b>Characteristics of patients</b>		
Age at enrolment (mean [SD], years)	65 [8]	65 [8]
Men (%)	75%	75%
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.4	28.0
Current smoker (n, %)	2630 (43%)	7678 (47%)
Previous myocardial infarction (n, %)	428 (7%)	2774 (17%)
Baseline cardiovascular treatment (n, %)	2530 (41%)	16 022 (97%)
COPD severity (airflow limitation)	Moderate to (very) severe	Moderate

# TORCH vs SUMMIT

## Primary efficacy outcome

### Probability of death at end of study

Placebo (%)	15.2%	6.7%
Combination therapy (%)	12.6%	6.0%
Absolute risk reduction (combination therapy vs placebo)	2.6	0.7
HR of combination vs placebo (95% CI)	0.825 (0.681-1.002)	0.88 (0.74-1.04)
p value	0.052	0.137

## Safety outcomes

### Pneumonia rate per year

Placebo	0.04	0.038
Long-acting $\beta_2$ agonist	0.04	0.028
Combination therapy	0.07	0.039

**Only 15% of the patients had a history of two or more exacerbations in the previous year**

**43% of deaths were adjudicated as due to cardiovascular causes, 23% to cancer, and 13% to pulmonary causes**

# Κλινική απορία?

- Όντως η μελέτη κινήθηκε κατά μήκος λεπτής κορυφογραμμής
- Ποιο θα ήταν το αποτέλεσμα αν στη μελέτη περιλαμβάνονταν:
- Ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου
- **ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΙ ΠΑΡΟΞΥΝΤΕΣ**



