

epitomee

Návod k použití

Pouze na lékařský předpis

Obsah

1.	POPIS PŘÍPRAVKU	4
1.1	<i>ZPŮSOB DODÁNÍ</i>	6
1.2	<i>Uchovávání</i>	6
2.	INDIKACE K POUŽITÍ	7
3.	KONTRAINDIKACE	7
4.	VAROVÁNÍ	7
5.	BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ	8
6.	POKYNY K POUŽITÍ	9
7.	INFORMACE O SLOŽKÁCH	9
8.	POTENCIÁLNÍ NEŽÁDOUCÍ REAKCE	10
9.	KLINICKÉ STUDIE	11
9.1	<i>Design studie</i>	11
9.2	<i>Cílové parametry studie</i>	11
9.3	<i>Demografické údaje a výchozí charakteristiky hodnocené populace</i>	12
9.4	<i>Bezpečnost</i>	16

9.5	<i>Účinnost</i>	27
9.5.1	Analýza primárních cílových parametrů	27
9.5.2	Analýza sekundárních cílových parametrů	31
10.	VYSVĚTLENÍ SYMBOLŮ	35

1. POPIS PŘÍPRAVKU

Epitomee® je perorální tobolka, která navozuje pocit plnosti a může zvýšit pocit sytosti a pomáhat pacientům regulovat jejich tělesnou hmotnost. Přípravek Epitomee® je nesystémový a působí přímo v žaludku. Přípravek Epitomee® se skládá ze superabsorpčních hydrogelových částic, které jsou uzavřeny v komůrkách, které se nafouknou a vytvoří trojrozměrnou matici trojúhelníkového tvaru navrženou tak, aby vyplnila objem žaludku, vyvolala pocit plnosti a pomohla pacientům regulovat jejich tělesnou hmotnost. Pacienti užívají 2 tobolky denně před obědem a večeří, které zapíjí vodou.

Superabsorpční částice uvnitř komůrek v žaludku účinně absorbují vodu a nabobtnávají, čímž dochází k roztažení komůrek do finálního trojúhelníkového tvaru. Přípravek Epitomee® je navržen tak, aby při relativně velkých rozměrech zabíral minimální objem. Je navržen tak, aby byl dostatečně malý, mohl se volně pohybovat v žaludku v klidovém stavu, ale zároveň byl dostatečně pevný, aby odolával, vydržel a jemně tlačil proti vlnám peristaltiky žaludeční stěny a tak podporoval pocit sytosti a plnosti.

Přípravek Epitomee® prochází zažívacím traktem, přičemž si v žaludku uchovává trojrozměrnou strukturu, poté se v tenkém střevě rozloží a umožní gelovým částicím pohybovat se zažívacím traktem a vyloučit běžnou stolici.

Obrázek 1 níže znázorňuje požití přípravku **Epitomee**[®] a jeho průchod zažívacím traktem.



1.1 ZPŮSOB DODÁNÍ

Přípravek Epitomee® se dodává v papírové krabičce, která obsahuje buď 1 blistrové balení nebo 4 blistrová balení. Blistrové balení obsahuje 14 tobolek a každá tobolek se užívá před obědem a večeří a zapíjí vodou.

Obrázek 2. Blistrové balení přípravku Epitomee®



1.2 Uchovávání

- Blistrové balení přípravku Epitomee® je třeba uchovávat uzavřené při teplotě 15°C až 25°C.

- Přípravek Epitomee® je třeba uchovávat až do použití v původním blistrovém balení.

2. INDIKACE K POUŽITÍ

Přípravek Epitomee® je indikován k podpoře hubnutí u pacientů ve věku od 18 let s nadváhou (BMI 25-30 kg/m²) nebo obezitou (BMI 30-40 kg/m²), u nichž nebylo dosaženo požadovaných výsledků stravou a fyzickou aktivitou. Přípravek Epitomee® je určen k použití jako doplněk stravy a fyzické aktivity.

3. KONTRAINDIKACE

Přípravek Epitomee® je kontraindikován u následujících stavů:

- Těhotenství
- Anamnéza alergické reakce na jednu nebo více složek: zesíťovaná sodná sůl kyseliny polyakrylové, hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), oxid titaničitý, ftalát acetátu celulózy, hydroxypropylcelulóza, chitosan (veganský), diethylftalát, triethylcitrát, acetát celulózy, acetyltributylcitrát, a kopolymer polyvinylalkoholu a polyethylenu.

4. VAROVÁNÍ



Před použitím přípravku Epitomee® si pečlivě přečtěte celou příbalovou informaci.



Uchovávejte mimo dosah dětí.



Přípravek Epitomee® může ovlivnit vstřebávání léků. Důkladně si přečtěte část 6.



Přípravek Epitomee® nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

5. BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

- Pacienti by v případě výskytu závažné nebo přetrvávající nežádoucí příhody měli neprodleně kontaktovat poskytovatele zdravotní péče. V případě výskytu závažné alergické reakce nebo silné bolesti břicha by pacienti měli užívání přípravku přerušit, dokud se neporadí s poskytovatelem zdravotní péče.
- Pacienti s příznaky dysfagie, která může ovlivnit schopnost polykání tobolek, budou pravděpodobně mít problémy s polykáním této tabletky.
- Pokud je obal poškozený, přípravek Epitomee® neužívejte.
- Pokud je některá tabletky prasklá, rozdrčená nebo poškozená, musí se zlikvidovat.
- Pacienti, kteří mají aktivní gastrointestinální onemocnění, například gastroezofageální refluxní chorobu (GERD), vředy nebo pálení žáhy, musí přípravek užívat s opatrností.
- Přípravek by neměli užívat pacienti s následujícími stavy:
 - Anatomické anomálie jícnu, včetně řas, prstenců a divertiklů.
 - Podezření na striktury (např. pacienti s Crohnovou chorobou).
 - Komplikace po předchozích gastrointestinálních operacích mohou ovlivnit průchodnost a motilitu zažívacího traktu.
- Přípravek Epitomee® NENÍ náhradou stravy. Nevstřebává se v těle, proto nemá žádnou nutriční ani kalorickou hodnotu.
- Přípravek Epitomee® se má užívat pod dohledem poskytovatele zdravotní péče jako součást strukturovaného programu na hubnutí. Nedodržení předepsaných pokynů týkajících se stravy a fyzické aktivity může vést k neúspěchu při hubnutí.

6. POKYNY K POUŽITÍ

Přípravek Epitomee® je třeba užívat dvakrát denně, 30 minut před hlavním jídlem (nejlépe před obědem nebo večeří). Každá dávka obsahuje 1 tobolku v blistrovém balení.

U každé dávky by pacienti měli dodržovat následující postup:

1. Před užitím vyjměte tobolku Epitomee® z původního obalu.
2. Tobolku spolkněte a zapijte 2 sklenicemi vody (každá o objemu 250 ml).
3. Než začnete jíst, počkejte 30 minut.

Jestliže pacient zapomene užít dávku před jídlem, poučte pacienta, aby si přípravek Epitomee® vzal během jídla podle pokynů k použití a jednu tobolku spolkl a zapil dvěma sklenicemi vody.

Pro zamezení vlivu na vstřebávání léků:

- Účinek souběžného užívání přípravku Epitomee® na všechny léky není známý. Proto u všech léků, které se mají užívat jednou denně, začněte s jejich užíváním buď před užitím tobolky Epitomee® ráno (nalačno nebo při snídani), nebo po užití tobolky Epitomee® před spaním a podle pokynů lékaře.
- U všech léků, které se mají užívat spolu s jídlem, začněte s jejich užíváním až začnete jíst.

7. INFORMACE O SLOŽKÁCH

Tobolka Epitomee® obsahuje 339 mg zesíťované sodné soli kyseliny polyakrylové.

8. POTENCIÁLNÍ NEŽÁDOUCÍ REAKCE

V rámci pivotního klinického hodnocení RESET byly po dobu 28 týdnů období klinického hodnocení monitorovány nežádoucí účinky. Celková incidence nežádoucích příhod při léčbě přípravkem Epitomee® se nelišila od placeba (86,2 % ve skupině s přípravkem Epitomee® a 84,4 % ve skupině s placebem). V obou léčebných skupinách byla většina (>95 %) nežádoucích příhod vyhodnocena zkoušejícím jako mírná nebo středně závažná. Počet pacientů s nežádoucí příhodou vedoucí k ukončení účasti ve studii byl u přípravku Epitomee® nižší než u placeba. Ve studii nedošlo k žádným závažným nežádoucím účinkům prostředku (SADE). Žádný ze dvou závažných nežádoucích účinků, ke kterým došlo ve studii, nebyl vyvolán hodnocenou léčbou. Během klinického hodnocení nedošlo k žádnému úmrtí. Míra výskytu gastrointestinálních nežádoucích příhod byla podobná u léčby přípravkem Epitomee® jako u placeba.

Pozorované a potenciální GI nežádoucí účinky spojené s užíváním přípravku Epitomee® jsou uvedeny níže.

Tabulka 1. Potenciální GI nežádoucí příhody (pozorovaná míra výskytu ve srovnání s placebem)*

Vyšší než u placeba	Nižší než u placeba	Stejná jako u placeba	Nebylo pozorováno
<ul style="list-style-type: none"> Břišní diskomfort (bolest, křeče) 	<ul style="list-style-type: none"> Zácpa Nevolnost Břišní distenze (nadýmání) Flatulence GERD Zvracení 	<ul style="list-style-type: none"> Souhrn všech GI nežádoucích příhod (93,5 % mírných) Průjem 	<ul style="list-style-type: none"> Nežádoucí zdravotní následky spojené s úbytkem hmotnosti Alergická reakce Střevní obstrukce Dušení Smrt GI atonie nebo hypomotilita Interakce s jinými léky Potřeba urgentního chirurgického zákroku

*Míry výskytu pozorované v pilotní studii RESET

9. KLINICKÉ STUDIE

Bezpečnost a účinnost přípravku Epitomee® byla studována v rámci šestiměsíčního pilotního klinického hodnocení RESET.

9.1 *Design studie*

Randomizované klinické hodnocení účinnosti a bezpečnosti tobolek Epitomee® - RESET (ClinicalTrials.gov, NCT04222322) jednalo se o multicentrické, prospektivní, randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované klinické hodnocení, jehož cílem bylo posoudit bezpečnost a účinnost přípravku Epitomee® na tělesnou hmotnost v průběhu 24 týdnů u 279 subjektů s nadváhou a obezitou (s prediabetem i bez něj). Subjekty byly randomizovány do skupin užívajících přípravek Epitomee® nebo placebo. Po celou dobu trvání klinického hodnocení absolvovaly všechny subjekty program intervence zaměřený na mírnou změnu životního stylu.

Klinického hodnocení se účastnili pacienti ve věku ≥ 18 let. Pacienti s prediabetem museli splňovat jedno nebo obě z následujících kritérií: FPG ≥ 100 mg/dl a < 126 mg/dl a/nebo HbA1c $\geq 5,7$ % a $\leq 6,4$ % a neléčení nebo na stabilní dávce metforminu (dávka až 2000 mg/den) po dobu nejméně 4 měsíců. Pacienti s komorbiditami (dyslipidemie nebo hypertenze) museli být stabilizováni léky na hypertenzi a úpravu lipidů. Z klinického hodnocení byly vyloučeny těhotné pacientky, pacienti s diabetes I. nebo II. typu, s pokročilým srdečním onemocněním, pacienti dlouhodobě léčení steroidy nebo se známou anamnézou gastrointestinálního či endokrinního onemocnění.

9.2 *Cílové parametry studie*

Mezi primární cíle patřilo srovnání úbytku hmotnosti dosaženého po 24 týdnech při užívání přípravku Epitomee® v kombinaci s programem mírné změny životního stylu s úbytkem hmotnosti dosaženým při užívání vizuálně stejného placeba v kombinaci s programem mírné změny životního stylu.

Koprimární cílové parametry účinnosti:

- Porovnání rozdílů mezi průměrným úbytkem tělesné hmotnosti 24 týdnů po randomizaci mezi skupinou užívající přípravek Epitomee® a skupinou užívající placebo.
- Podíl pacientů, kteří reagovali na léčbu, tj. subjektů ve skupině užívající přípravek Epitomee®, u nichž došlo k úbytku hmotnosti o alespoň 5 % oproti výchozí hodnotě, 24 týdnů po randomizaci.

Konečným parametrem bezpečnosti byla incidence všech nežádoucích příhod (AE) a závažných nežádoucích příhod (SAE) v analýze bezpečnostní populace, definované jako kohorta zahrnující všechny subjekty, které po randomizaci užíly alespoň jednu tobolku hodnoceného přípravku Epitomee® nebo placebo.

Koprimární cílové parametry účinnosti byly zahrnuty do populace úplného souboru pro analýzu (FAS), definované jako kohorta všech randomizovaných subjektů, které po randomizaci užíly alespoň jednu hodnocenou tobolku a absolvovaly výchozí a alespoň jedno hodnocení tělesné hmotnosti po výchozím měření.

FAS sloužil jako primární analytická skupina pro primární hodnocení účinnosti. PP č. 1 (definovaná jako podskupina FAS, která zahrnuje subjekty, u kterých nedošlo k žádným závažným porušením protokolu a které dodržovaly příjem tobolek alespoň ze 75 %; a PP č. 2 (definovaná jako podskupina FAS, která zahrnuje subjekty, u kterých nedošlo k žádným závažným porušením protokolu a které dodržovaly příjem tobolek alespoň z 85 %)) byly použity pro koprimární, sekundární a podpůrné analýzy. Soubor pro analýzu bezpečnosti byl použit pro analýzu všech bezpečnostních cílových parametrů.

9.3 Demografické údaje a výchozí charakteristiky hodnocené populace

Screeningu na způsobilost k účasti ve studii se podrobilo celkem 444 subjektů. Z tohoto počtu kandidátů bylo 279 randomizováno v poměru 1:1 k užívání přípravku Epitomee® (138) nebo placebo (141). V průběhu studie bylo předčasně vyřazeno celkem 39 subjektů, z toho 19 (13,8 %) ve skupině s přípravkem Epitomee® a 20 (14,2 %) ve skupině s placebem. Studii tak dokončilo 240 subjektů, 119 ze 138 ve skupině s přípravkem Epitomee® a 121 ze 141 ve skupině s placebem. Ze subjektů, u kterých byla studie ukončena, 12 (4,3 %) subjektů během studie odvolalo svůj souhlas (po 6 z každé skupiny); nejčastěji uváděným důvodem byly osobní důvody. Devět subjektů bylo

ztraceno pro sledování bez uvedení důvodů jejich rozhodnutí, 7 (5,1 %) a 2 (1,4 %) subjektů ze skupin užívajících přípravek Epitomee®, resp. placebo. Hodnocená léčba byla ukončena u 2 (1,4 %) a 5 (3,5 %) subjektů ze skupin užívajících přípravek Epitomee® a placebo z důvodu nežádoucích příhod (tabulka 2).

Tabulka 2. Míra předčasného ukončení podle primárních důvodů

Důvod vyřazení ze studie	Léčebná skupina			
	Epitomee® (n=138)		Placebo (n=141)	
	N	%	N	%
Nežádoucí příhoda	2	10,53	5	25,00
Odvolení souhlasu	6	31,58	6	30,00
Požadavek zkoušejícího	0	0,00	1	5,00
Ztráta z následného sledování/nedostavení se na kontrolu	7	36,84	2	10,00
Významná odchylka od protokolu	0	0,00	2	10,00
Nedodržení podmínek studie	2	10,53	2	10,00
Jiné	0	0,00	2	10,00
Těhotenství	2	10,53	0	0,00

Většinu subjektů tvořili běloši (70,3 % ve skupině s přípravkem Epitomee® a 65,2 % ve skupině s placebem); černoši nebo Afroameričané tvořili 21,0 % celkového vzorku ve skupině s přípravkem Epitomee® a 24,1 % ve skupině s placebem.

Z hlediska pohlaví a věku byly skupiny srovnatelné (**Tabulka 3**). Většina subjektů byly ženy (80,4 % ve skupině s přípravkem Epitomee® a 79,4 % ve skupině s placebem) ve věku mezi 40 a 65 lety (průměrný věk 48,5 let a průměrný BMI 34,1 ve skupině s přípravkem Epitomee®, průměrný věk 48,6 a průměrný BMI 33,7 ve skupině s placebem) (66,7 % a 67,4 % ve skupinách s přípravkem Epitomee® a placebem). Průměrná tělesná hmotnost při zařazení do studie byla 95,9 kg ve skupině s přípravkem Epitomee® a 95,7 kg ve skupině s placebem. Průměrný obvod pasu byl 106,7 cm ve skupině s přípravkem Epitomee® a 107,6 cm ve skupině s placebem. Subjekty byly při randomizaci mezi skupinami spárovány podle glykemického stavu, přičemž 57,2 %, resp. 63,8 % subjektů bylo

normoglykemických ve skupině s přípravkem Epitomee® a kontrolní skupině a 39,1 %, resp. 35,5 % bylo v prediabetickém stavu ve skupině s přípravkem Epitomee®, resp. ve skupině s placebem. Hypertenze byla přítomna u 27,5 % subjektů ve skupině s přípravkem Epitomee® ve srovnání s 24,8 % ve skupině s placebem (**Tabulka 3**).

Tabulka 3. Souhrn demografických údajů a výchozích charakteristik - populace FAS

	Epitomee® N=138	Placebo N=141	Rozdíl (95% CI) [1]	P-hodnota [2]
Věk (roky), Průměr ± SD (N)	48,5 ± 12,5 (138)	48,6 ± 12,4 (141)	-0,1 (-3,1, 2,8)	0,9222
Pohlaví, % (n/N)				0,8818
Ženy	80,4% (111/138)	79,4% (112/141)	1,0% (-8,4%, 10,4%)	
Muži	19,6% (27/138)	20,6% (29/141)	-1,0% (-10,4%, 8,4%)	
Rasa/etnický původ, % (n/N)				0,6050
Běloši	70,3% (97/138)	65,2% (92/141)	5,0% (-5,9%, 16,0%)	
Černoši nebo Afroameričané	21,0% (29/138)	24,1% (34/141)	-3,1% (-12,9%, 6,7%)	
Hispanci/Latinoameričané	2,2% (3/138)	0,7% (1/141)	1,5% (-1,3%, 4,3%)	
Asiaté	1,4% (2/138)	3,5% (5/141)	-2,1% (-5,7%, 1,5%)	
Američtí indiáni nebo domorodí obyvatelé Aljašky	0,7% (1/138)	1,4% (2/141)	-0,7% (-3,1%, 1,7%)	
Příslušnost k více rasám	2,9% (4/138)	5,0% (7/141)	-2,1% (-6,6%, 2,5%)	
Není známo/neuvedeno	1,4% (2/138)	0,0% (0/141)	1,4% (-0,5%, 3,4%)	
Hmotnost (kg), Průměr ± SD (N)	95,9 ± 15,4 (138)	95,7 ± 15,4 (141)	0,1 (-3,5, 3,8)	0,9409

	Epitomee® N=138	Placebo N=141	Rozdíl (95% CI) [1]	P-hodnota [2]
Výška (cm), Průměr ± SD (N)	167,3 ± 9,1 (138)	168,2 ± 8,7 (141)	-0,9 (-3,0, 1,2)	0,4135
BMI (kg/m ²), Průměr ± SD (N)	34,1 ± 3,3 (138)	33,7 ± 3,4 (141)	0,4 (-0,4, 1,2)	0,3197
Obvod pasu (cm), Průměr ± SD (N)	106,7 ± 11,1 (138)	107,6 ± 11,7 (141)	-0,9 (-3,6, 1,8)	0,5124
Hmotnostní kategorie, % (n/N)				0,1454
Nadváha	9,4% (13/138)	16,3% (23/141)	-6,9% (-14,7%, 0,9%)	
Obezita 1. stupně	47,8% (66/138)	44,7% (63/141)	3,1% (-8,6%, 14,8%)	
Obezita 2. stupně	39,1% (54/138)	38,3% (54/141)	0,8% (-10,6%, 12,3%)	
Obezita 3. stupně	3,6% (5/138)	0,7% (1/141)	2,9% (-0,5%, 6,3%)	
Komorbidity, % (n/N)				0,8082
Diabetes	0,7% (1/138)	0,7% (1/141)	0,0% (-2,0%, 2,0%)	
Kardiovaskulární potíže	41,3% (57/138)	39,7% (56/141)	1,6% (-9,9%, 13,1%)	
Hypertenze	27,5% (38/138)	24,8% (35/141)	2,7% (-7,6%, 13,0%)	
Metabolický syndrom	13,8% (19/138)	16,3% (23/141)	-2,5% (-10,9%, 5,8%)	
LDL cholesterol (mg/dl), Průměr ± SD (N)	116,5 ± 31,4 (136)	117,0 ± 31,2 (139)	-0,5 (-8,0, 6,9)	0,8885
HDL cholesterol (mg/dl), Průměr ± SD (N)	56,3 ± 14,9 (136)	54,6 ± 15,3 (139)	1,8 (-1,8, 5,3)	0,3352
Systolický krevní tlak (mmHg), Průměr ± SD (N)	120,9 ± 14,2 (138)	121,1 ± 13,4 (141)	-0,1 (-3,4, 3,1)	0,9311
Diastolický krevní tlak (mmHg), Průměr ± SD (N)	77,3 ± 10,6 (138)	77,9 ± 9,2 (141)	-0,6 (-2,9, 1,7)	0,6124

	Epitomee® N=138	Placebo N=141	Rozdíl (95% CI) [1]	P-hodnota [2]
Glykémie nalačno (mg/dl), Průměr ± SD (N)	91,3 ± 10,9 (135)	91,6 ± 10,1 (137)	-0,2 (-2,7, 2,3)	0,8530
Kouření, % (n/N)	2,2% (3/138)	2,1% (3/141)	0,0% (-3,4%, 3,5%)	1,0000

[1] Rozdíl použitý pro účely srovnatelnosti mezi oběma skupinami. 95% interval spolehlivosti a p-hodnota pro rozdíl průměrů (nebo podílů). Intervaly spolehlivosti a p-hodnoty nejsou korigovány s ohledem na vícečetná porovnání.

[2] U spojitých proměnných se použil T-test a u kategoričkových proměnných Fisherův exaktní test.

9.4 Bezpečnost

Bezpečnostní cílové parametry byly analyzovány u bezpečnostní populace, definované jako kohorta zahrnující všechny subjekty, kterým byl po randomizaci podán buď přípravek Epitomee®, nebo placebo, a to u všech nežádoucích příhod (AE) a závažných nežádoucích příhod (SAE) (celkem 279; n= 38 u přípravku Epitomee® a n=41 u placeba).

Léčba přípravkem Epitomee® byla dobře tolerována, přičemž ve skupině s přípravkem Epitomee® došlo k menšímu počtu pacientů, kteří studii předčasně ukončili, než ve skupině s placebem: 19 (13,8 %) a 20 (14,2 %). Ve skupině s přípravkem Epitomee® ze studie odstoupili kvůli nežádoucím příhodám pouze 2 pacienti (1,5 %), zatímco ve skupině s placebem to bylo 5 pacientů (3,6 %) (**Tabulka 4**). Devět subjektů bylo ztraceno z následného sledování bez udání důvodů svého rozhodnutí a bez hlášení příhod souvisejících s bezpečností, 7 (5,1 %) ze skupiny s přípravkem Epitomee® a 2 (1,4 %) ze skupiny s placebem.

Tabulka 4 Shrnutí AE vedoucích k odstoupení subjektů na základě třídy orgánových systémů a souvislosti podle databáze MedDRA.

	Epitomee® (N=138)	Placebo (N=141)
	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě (% (n))	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě (% (n))
Všechny nežádoucí příhody	1,5% (2)	3,6% (5)
Gastrointestinální poruchy	0,7% (1)	2,8% (4)
Související	0,7% (1)	2,1% (3)
Infekce a infestace	0% (0)	0,7% (1)
Související	0% (0)	0,7% (1)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	0,7% (1)	0% (0)

Mezi studijními skupinami nebyly zaznamenány žádné rozdíly v incidenci AE. Z hlediska závažnosti byly nežádoucí příhody rovnoměrně rozloženy mezi oběma skupinami. V obou skupinách byly téměř všechny nežádoucí příhody vyhodnoceny zkoušejícím jako mírné nebo středně závažné. Ve studii nedošlo k žádným závažným nežádoucím účinkům prostředku (SADE). Ve studii se vyskytly dvě závažné AE, po jedné v každé skupině, přičemž ani jedna z nich nesouvisela s hodnocenou léčbou. V průběhu klinického hodnocení nedošlo k žádnému úmrtí (**Tabulka 5**).

Tabulka 5. Shrnutí nežádoucích příhod vzniklých při léčbě podle léčených skupin - bezpečnostní populace

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]
Počet subjektů s jakoukoli AE	357	86,2% (119/138)	368	84,4% (119/141)
Stupeň 3 (závažné)	16	8,7% (12/138)	18	7,8% (11/141)
Stupeň 2 (středně závažné)	97	37,0% (51/138)	92	34,8% (49/141)
Stupeň 1 (mírné)	244	77,5% (107/138)	258	77,3% (109/141)
Léčbou vyvolané závažné nežádoucí příhody	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Počet AE vedoucích k ukončení účasti	2	1,4% (2/138)	5	3,5% (5/141)
Úmrtí	0	0,0% (0/138)	0	0,0% (0/141)

Mezi skupinami nebyly zaznamenány žádné rozdíly v incidenci AE, pokud se týče příčinné souvislosti, výsledku AE a přijatých opatření. V obou skupinách, tj. ve skupině s přípravkem Epitomee® i ve skupině s placebem, byla většina nežádoucích příhod vyhodnocena jako nesouvisející s hodnoceným přípravkem (295/357 (82,6 %), resp. 285/368 (77,4 %)). Infekce a infestace, jako jsou například infekce dýchacích cest (tj. běžné nachlazení a COVID-19), se vyskytly u nejvyššího počtu subjektů ve studii a byly hlášeny u podobného podílu subjektů v obou studijních skupinách (45,7 % ve skupině s přípravkem Epitomee®, resp. 45,4 % ve skupině s placebem) (**Tabulka 6**).

Souhrn nežádoucích příhod souvisejících s léčbou, které se vyskytly u alespoň 2 % subjektů v souboru pro analýzu bezpečnosti, znázorňuje **Tabulka 7** podle SOC, preferovaného termínu (PT) a závažnosti.

Tabulka 6: Všechny AE související s léčbou shrnuté podle SOC, souvislosti a léčebné skupiny - bezpečnostní populace

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [%(n/N)]	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [%(n/N)]
Všechny nežádoucí příhody	357	86,2% (119/138)	368	84,4% (119/141)
Nesouvisející	295	80,4% (111/138)	285	77,3% (109/141)
Související	62	30,4% (42/138)	83	34,8% (49/141)
Poruchy krve a lymfatického systému	4	2,9% (4/138)	2	1,4% (2/141)
Nesouvisející	4	2,9% (4/138)	2	1,4% (2/141)
Srdeční poruchy	2	1,4% (2/138)	3	0,7% (1/141)
Nesouvisející	2	1,4% (2/138)	3	0,7% (1/141)
Poruchy ucha a labyrintu	2	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Nesouvisející	2	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Poruchy oka	4	2,9% (4/138)	1	0,7% (1/141)
Nesouvisející	4	2,9% (4/138)	1	0,7% (1/141)
Gastrointestinální poruchy	83	39,1% (54/138)	98	40,4% (57/141)
Nesouvisející	32	12,3% (17/138)	24	8,5% (12/141)
Související	51	26,8% (37/138)	74	31,9% (45/141)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	14	9,4% (13/138)	19	10,6% (15/141)
Nesouvisející	13	8,7% (12/138)	18	9,9% (14/141)
Související	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Poruchy jater a žlučových cest	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Nesouvisející	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Poruchy imunitního systému	8	5,8% (8/138)	4	2,8% (4/141)
Nesouvisející	8	5,8% (8/138)	4	2,8% (4/141)
Infekce a infestace	88	45,7% (63/138)	87	45,4% (64/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]
Nesouvisející	85	43,5% (60/138)	86	44,7% (63/141)
Související	3	2,2% (3/138)	1	0,7% (1/141)
Poranění, otravy a procedurální komplikace	23	13,8% (19/138)	21	12,8% (18/141)
Nesouvisející	23	13,8% (19/138)	21	12,8% (18/141)
Vyšetření	26	13,0% (18/138)	19	8,5% (12/141)
Nesouvisející	21	10,1% (14/138)	15	6,4% (9/141)
Související	5	2,9% (4/138)	4	2,1% (3/141)
Poruchy metabolismu a výživy	11	7,2% (10/138)	9	5,7% (8/141)
Nesouvisející	11	7,2% (10/138)	9	5,7% (8/141)
Poruchy svalstva, kostí a pojivové tkáně	23	14,5% (20/138)	40	20,6% (29/141)
Nesouvisející	23	14,5% (20/138)	39	19,9% (28/141)
Související	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	4	2,9% (4/138)	2	1,4% (2/141)
Nesouvisející	4	2,9% (4/138)	2	1,4% (2/141)
Poruchy nervového systému	21	10,9% (15/138)	16	8,5% (12/141)
Nesouvisející	20	10,1% (14/138)	15	7,8% (11/141)
Související	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím	3	1,4% (2/138)	0	0,0% (0/141)
Nesouvisející	3	1,4% (2/138)	0	0,0% (0/141)
Psychiatrické poruchy	6	3,6% (5/138)	1	0,7% (1/141)
Nesouvisející	6	3,6% (5/138)	1	0,7% (1/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]
Poruchy ledvin a močových cest	0	0,0% (0/138)	3	1,4% (2/141)
Nesouvisející	0	0,0% (0/138)	3	1,4% (2/141)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	8	5,1% (7/138)	5	2,8% (4/141)
Nesouvisející	8	5,1% (7/138)	5	2,8% (4/141)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	13	8,0% (11/138)	20	10,6% (15/141)
Nesouvisející	12	7,2% (10/138)	20	10,6% (15/141)
Související	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	8	5,8% (8/138)	6	3,5% (5/141)
Nesouvisející	8	5,8% (8/138)	5	2,8% (4/141)
Související	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Chirurgické a léčebné postupy	2	1,4% (2/138)	5	3,5% (5/141)
Nesouvisející	2	1,4% (2/138)	5	3,5% (5/141)
Cévní poruchy	3	2,2% (3/138)	5	2,8% (4/141)
Nesouvisející	3	2,2% (3/138)	5	2,8% (4/141)

Tabulka 7. Souhrn nežádoucích příhod souvisejících s léčbou (PT u nejméně 2 % hodnocené populace) podle preferovaného termínu a závažnosti - bezpečnostní populace

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]
Všechny nežádoucí příhody	357	86,2% (119/138)	368	84,4% (119/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]
Gastrointestinální poruchy				
Břišní diskomfort	7	5,1% (7/138)	4	2,1% (3/141)
Mírné	6	4,3% (6/138)	2	0,7% (1/141)
Středně závažné	1	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Břišní distenze	5	3,6% (5/138)	13	7,1% (10/141)
Mírné	4	2,9% (4/138)	11	5,7% (8/141)
Středně závažné	1	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Bolest břicha	9	6,5% (9/138)	5	2,8% (4/141)
Mírné	8	5,8% (8/138)	3	1,4% (2/141)
Středně závažné	1	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Zácpa	16	9,4% (13/138)	24	16,3% (23/141)
Mírné	13	7,2% (10/138)	18	12,8% (18/141)
Středně závažné	2	1,4% (2/138)	5	2,8% (4/141)
Závažné	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Průjem	7	5,1% (7/138)	9	5,7% (8/141)
Mírné	6	4,3% (6/138)	8	5,0% (7/141)
Středně závažné	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Flatulence	2	1,4% (2/138)	7	5,0% (7/141)
Mírné	1	0,7% (1/138)	7	5,0% (7/141)
Středně závažné	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Gastroezofageální refluxní nemoc	2	1,4% (2/138)	4	2,8% (4/141)
Mírné	2	1,4% (2/138)	3	2,1% (3/141)
Středně závažné	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Nevolnost	8	5,8% (8/138)	15	9,9% (14/141)
Mírné	7	5,1% (7/138)	13	8,5% (12/141)
Středně závažné	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Závažné	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Únava	4	2,9% (4/138)	4	2,8% (4/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]
Mírné	2	1,4% (2/138)	4	2,8% (4/141)
Středně závažné	2	1,4% (2/138)	0	0,0% (0/141)
Poruchy imunitního systému				
Sezónní alergie	6	4,3% (6/138)	2	1,4% (2/141)
Mírné	5	3,6% (5/138)	1	0,7% (1/141)
Středně závažné	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Infekce a infestace				
COVID-19	15	10,9% (15/138)	16	11,3% (16/141)
Mírné	10	7,2% (10/138)	13	9,2% (13/141)
Středně závažné	5	3,6% (5/138)	3	2,1% (3/141)
Gastroenteritida	8	5,8% (8/138)	4	2,8% (4/141)
Mírné	5	3,6% (5/138)	3	2,1% (3/141)
Středně závažné	3	2,2% (3/138)	1	0,7% (1/141)
Gastroenteritida virová	3	2,2% (3/138)	4	2,8% (4/141)
Mírné	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Středně závažné	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Chřipka	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Mírné	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Středně závažné	2	1,4% (2/138)	2	1,4% (2/141)
Nazofaryngitida	17	10,9% (15/138)	15	9,9% (14/141)
Mírné	16	10,1% (14/138)	15	9,9% (14/141)
Středně závažné	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Zánět vedlejších dutin nosních	5	3,6% (5/138)	5	3,5% (5/141)
Mírné	3	2,2% (3/138)	2	1,4% (2/141)
Středně závažné	1	0,7% (1/138)	3	2,1% (3/141)
Závažné	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Infekce horních cest dýchacích	19	11,6% (16/138)	14	7,8% (11/141)
Mírné	14	8,0% (11/138)	11	5,7% (8/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]
Středně závažné	4	2,9% (4/138)	2	1,4% (2/141)
Závažné	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Infekce močových cest	5	3,6% (5/138)	4	2,8% (4/141)
Mírné	3	2,2% (3/138)	4	2,8% (4/141)
Středně závažné	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Závažné	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Poranění, otravy a procedurální komplikace				
Imunizační reakce	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Mírné	2	1,4% (2/138)	1	0,7% (1/141)
Středně závažné	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Závažné	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Vyšetření				
Lipoprotein o nízké hustotě zvýšený	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Mírné	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně				
Artralgie	4	2,9% (4/138)	16	9,2% (13/141)
Mírné	3	2,2% (3/138)	11	6,4% (9/141)
Středně závažné	1	0,7% (1/138)	5	2,8% (4/141)
Bolest zad	5	3,6% (5/138)	7	5,0% (7/141)
Mírné	3	2,2% (3/138)	4	2,8% (4/141)
Středně závažné	1	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Závažné	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Poruchy nervového systému				
Bolest hlavy	11	6,5% (9/138)	9	5,7% (8/141)
Mírné	8	4,3% (6/138)	6	3,5% (5/141)
Středně závažné	2	1,4% (2/138)	3	2,1% (3/141)
Závažné	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Kašel	5	2,9% (4/138)	4	2,8% (4/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]
Mírné	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Středně závažné	2	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Překrveně vedlejší nosní dutiny	1	0,7% (1/138)	6	3,5% (5/141)
Mírné	1	0,7% (1/138)	6	3,5% (5/141)

Všechny AE byly kódovány zkoušejícím doslovně pomocí terminologie slovníku Medical Dictionary for Regulatory Authorities [MedDRA] verze 26.0

Subjekty s více než jedním AE se počítaly pouze jednou, přičemž se brala v úvahu nejvyšší zaznamenaná závažnost.

Gastrointestinální poruchy byly nominálně méně časté ve skupině s placebem než ve skupině s přípravkem Epitomee®, avšak rozdíly v podílu subjektů byly malé (39,1 % ve skupině s přípravkem Epitomee® a 40,4 % ve skupině s placebem) (**Tabulka 6**).

Tabulka 8. Souhrn gastrointestinálních nežádoucích příhod podle závažnosti, které byly posouzeny jako možné, pravděpodobné a jisté v souvislosti s hodnoceným přípravkem - bezpečnostní populace

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]	Počet příhod	Počet subjektů, u nichž došlo k příhodě [% (n/N)]
Gastrointestinální poruchy [1]	51	26,8% (37/138)	74	31,9% (45/141)
Mírné	39	20,3% (28/138)	60	23,4% (33/141)
Středně závažné	12	6,5% (9/138)	13	7,8% (11/141)
Závažné	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)

[1] Subjekty s více než jednou AE se počítaly pouze jednou, přičemž se brala v úvahu nejvyšší

zaznamenaná závažnost.

U žádné ze skupin nebyl pozorován významný rozdíl v hladinách elektrolytů v séru, celkových bílkovin ani hematokritu (**Tabulka 9**).

Tabulka 9. Laboratorní hodnoty při randomizaci a ve 24. týdnu (ukončení léčby) a změna oproti výchozímu stavu - bezpečnostní populace.

Parametr	Skupina s přípravkem Epitomee®			Skupina s placebem		
	Výchozí hodnota, Průměr ± SD (N)	24. týden, Průměr ± SD (N)	Změna oproti výchozí hodnotě, Průměr ± SD (CI)	Výchozí hodnota, Průměr ± SD (N)	24. týden, Průměr ± SD (N)	Změna oproti výchozí hodnotě, Průměr ± SD (CI)
Sodík (mEq/l)	139,86±2,26 (138)	140,02±2,38 (118)	0,15±2,40 (-0,28, 0,58)	139,51±2,68 (141)	139,73±2,56 (121)	0,12±2,96 (-0,41, 0,66)
Draslík (mEq/l)	4,54±0,49 (138)	4,44±0,44 (115)	-0,07±0,49 (-0,16, 0,02)	4,53±0,51 (141)	4,44±0,42 (121)	-0,09±0,53 (-0,18, 0,01)
Vápník (mg/dl)	9,42±0,41 (138)	9,49±0,40 (118)	0,07±0,39 (0,0,14)	9,34±0,33 (141)	9,34±0,34 (121)	0,01±0,30 (-0,04, 0,07)
Hořčík (mg/dl)	2,07±0,15 (138)	2,07±0,16 (118)	0,01±0,14 (-0,02, 0,03)	2,06±0,16 (141)	2,08±0,17 (121)	0,01±0,18 (-0,02, 0,05)
Hematokrit (%)	41,11±3,68 (138)	41,28±3,74 (118)	0,24±2,35 (-0,19, 0,67)	41,23±3,61 (141)	41,39±3,59 (120)	0,12±2,61 (-0,35, 0,59)

Na základě monitorování krevního tlaku nebyly pozorovány žádné známky změněné absorpce léků při užívání antihypertenziv a při sledování hladiny LDL cholesterolu při užívání hypolipidemik.

Přípravek Epitomee® byl tedy dobře tolerován a ve srovnání s placebem nevyvolával žádné

významné obavy ohledně bezpečnosti.

9.5 Účinnost

9.5.1 Analýza primárních cílových parametrů

Studie má dva koprimární cílové parametry. Oba koprimární cílové parametry se týkají úbytku tělesné hmotnosti po 24 týdnech od zahájení léčby. První koprimární cílový parametr udává kontinuální procentuální úbytek tělesné hmotnosti po 24 týdnech od zahájení léčby. Druhý koprimární cílový parametr analyzuje podíl pacientů, u kterých bylo ve 24. týdnu dosaženo cíle úbytku hmotnosti $\geq 5\%$.

Koprimární cílové parametry účinnosti byly analyzovány s použitím analýzy FAS (populace ITT), která zahrnuje všechny randomizované subjekty, které po randomizaci užíly alespoň jednu hodnocenou tobolku a absolvovaly výchozí a alespoň jedno hodnocení tělesné hmotnosti po výchozím měření. Pro tuto populaci byly k dispozici údaje z 24. týdne (ukončení léčby) u 119 případů ve skupině s přípravkem Epitomee® a u 121 případů ve skupině s placebem. Porovnání rozdílů v celkovém průměrném úbytku tělesné hmotnosti mezi skupinami 24 týdnů po randomizaci vykazuje větší úbytek hmotnosti v 24. týdnu u subjektů zařazených do léčby přípravkem Epitomee® oproti placebu: 6,6 % oproti 4,6 % (**Tabulka 10**).

Pro koprimární cílový parametr I, který představuje procentuální změnu celkového úbytku tělesné hmotnosti, se hypotéza testovala tak, že se nejprve doplnily chybějící data v procentuální změně celkové tělesné hmotnosti pomocí vícenásobných imputací, a poté se modeloval LS průměrný rozdíl mezi skupinami ve 24. týdnu, upravený o výchozí tělesnou hmotnost (**Tabulka 10**). Na základě analýzy ITT-MI byl rozdíl v procentuálním úbytku celkové tělesné hmotnosti mezi skupinami statisticky významný ($P < 0,0001$), čímž bylo možné zamítnout nulovou hypotézu a demonstrovat nadřazenost nad skupinou s placebem.

Tabulka 10: Koprimární cílový parametr I: Procentuální celkový úbytek tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty do 24. týdne (ukončení léčby)

Populace FAS (ITT)	Epitomee® (n=138)	Placebo (n=141)
--------------------	----------------------	-----------------

Pozorovaná data	N pozorováno = 119 N chybějící = 19	N pozorováno = 121 N chybějící = 20
Průměr (SD)	6,6 (6,5)	4,6 (4,7)
Medián (Min, Max)	6,1 (-7,2, 29,5)	4,4 ((-5,7, 18,9)
Modelování MMRM (ITT-MI) - rozdíl průměrů podle metody nejmenších čtverců [1]		
Průměr ± SE	1,8 (0,5)	
CI (95%)	0,8, 1	
P-hodnota [2]	<0,0001	
Modelování ANCOVA (ITT-MI) - rozdíl průměrů podle metody nejmenších čtverců [1]		
Průměr ± SE	1,9 (0,7)	
CI (95%)	0,6, 3,3	
P-hodnota [2]	0,0054	
Populace PP1	Epitomee® (n=113)	Placebo (n=113)
Pozorovaná data	N pozorováno = 113 N chybějící = 0	N pozorováno = 113 N chybějící = 0
Průměr (SD)	6,7 (6,5)	4,9 (4,8)
Medián (Min, Max)	6,3 (-7,2, 29,5)	4,7 (-5,7, 18,9)
Modelování MMRM - rozdíl průměrů podle metody nejmenších čtverců		
Průměr ± SE	2,0 (0,498)	
CI (95%)	1,2, 1	
P-hodnota [2]	<0,0001	
Populace PP2	Epitomee® (n=110)	Placebo (n=107)
Pozorovaná data	N pozorováno = 110 N chybějící = 0	N pozorováno = 107 N chybějící = 0
Průměr (SD)	6,9 (6,6)	5,1 (4,8)
Medián (Min, Max)	6,4 (-7,2, 29,5)	4,7 (-5,7, 18,9)
Modelování MMRM - rozdíl průměrů podle metody nejmenších čtverců		
Průměr ± SE	2,0 (0,5)	

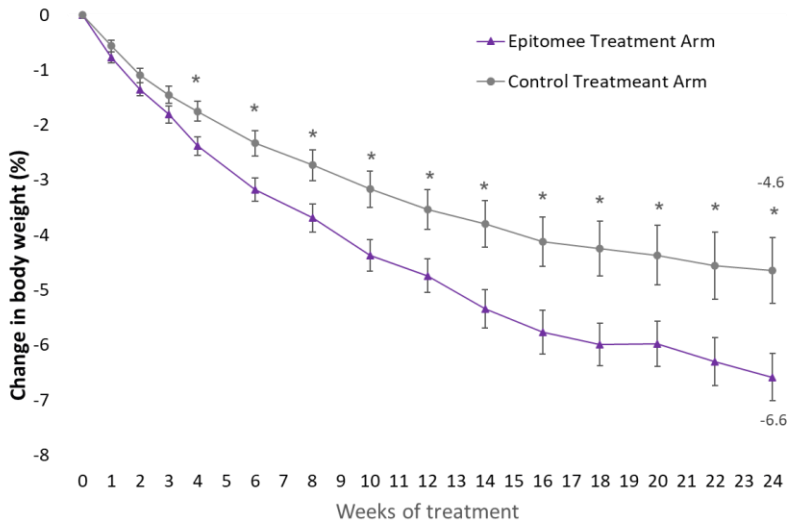
CI (95%)	1,2, 1
P-hodnota [2]	<0,0001

[1] Vícenásobné imputace (MI) chybějících dat.

[2] P-hodnota upravená o výchozí tělesnou hmotnost.

Obrázek 3 níže znázorňuje průměrnou procentuální změnu hmotnosti oproti výchozí hodnotě v závislosti na čase. Úbytek hmotnosti ve skupině užívající přípravek Epitomee[®] se projevil již ve 4. týdnu, kdy byla průměrná procentuální změna celkové tělesné hmotnosti významně větší než u placebo (pomocí t-testu). Během 24týdenní studie RESET nebyl pozorován žádný pokles úbytku tělesné hmotnosti a úbytek tělesné hmotnosti přetrvával i během 24týdenního období následného sledování.

Obrazek 3: Průměrná procentuální změna celkové tělesné hmotnosti oproti výchozí hodnotě v průběhu času.



# participants	Rando	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24
Epitomee	138	131	124	128	118	113	119
Control	141	129	126	126	114	119	121

Byl rovněž dosažen koprimární primární cílový parametr, kterým bylo zjištění, zda je podíl reagujících subjektů (%TBW \geq 5 %) s přípravkem Epitomee® ve 24. týdnu významně vyšší než prahová hodnota 35 % ($p < 0,0001$; binomický test založený na ITT-MI, viz **Tabulka 11**), což umožnilo zamítnout nulovou hypotézu. U více subjektů léčených přípravkem Epitomee® bylo dosaženo klinicky významného úbytku hmotnosti; 55,5 % u přípravku Epitomee® oproti 44 % u placeba.

Tabulka 11. Koprimární cílový parametr II: Míra odpovědi (%TBW \geq 5 %) vyjádřená jako procentuální úbytek hmotnosti ve 24. týdnu (ukončení léčby)

N pozorováno	N chybějící	Počet pacientů odpovídajících na léčbu	Podíl (%)	Dolní hranice 95% CI	Horní hranice 95% CI	P-hodnota [1]
Populace FAS (ITT)						
119	19	66	55,5	46,1	64,6	<0,0001 [2]
Populace PP1						
113	0	64	56,6	47,0	65,9	<0,0001
Populace PP2						
110	0	63	57,3	47,5	66,7	<0,0001

[1] Binomický test pro podíl - ve srovnání s prahovou hodnotou 35 %.

[2] Vícenásobné imputace chybějících dat.

9.5.2 Analýza sekundárních cílových parametrů

Studie RESET zahrnovala několik sekundárních cílových parametrů účinnosti za účelem zjištění vlivu úbytku hmotnosti na další klinické výsledky.

V porovnání s podáváním placeba vedla léčba přípravkem Epitomee® k významně vyššímu procentu pacientů, u kterých došlo k úbytku 7,5-12,5 % celkové tělesné hmotnosti. Konkrétně 38,7 % subjektů léčených přípravkem Epitomee® dosáhlo úbytku \geq 7,5 %, 26,9 % dosáhlo \geq 10 % a 16,8 % \geq 12,5 % celkové tělesné hmotnosti ve srovnání s 21,5 %, 10,7 % a 6,6 % ve skupině s placebem (FAS, logistická regrese, **Tabulka 12** a **Tabulka 13**). Kromě toho u více než 10 % subjektů léčených přípravkem Epitomee® došlo k úbytku tělesné hmotnosti o alespoň 15 %,

zatímco u subjektů s placebem to bylo 6 %. Pravděpodobnost, že bude $\geq 7,5\%$ a $\geq 10\%$, že subjekt bude reagovat na snížení tělesné hmotnosti, byla u přípravku Epitomee® 3,1krát a 2,3krát vyšší než u placeba.

Tabulka 12. Frekvenční rozložení míry odezvy v podobě procentuálního úbytku celkové tělesné hmotnosti od výchozího stavu do 24. týdne (ukončení léčby) pro různé „mezni hodnoty čtení“ - FAS.

Návštěva	Analýza míry odezvy (mezni hodnota čtení)	Léčebná skupina*	Počet pacientů odpovídajících na léčbu (n)	Podíl (%)
24. týden - ukončení léčby	Podíl pacientů reagujících na léčbu podle procentuální změny tělesné hmotnosti (%TBW $\geq 3\%$)	Epitomee®	83	69,7
		Placebo	78	64,5
24. týden - ukončení léčby	Podíl pacientů reagujících na léčbu podle procentuální změny tělesné hmotnosti (%TBW $\geq 7,5\%$)	Epitomee®	46	38,7
		Placebo	26	21,5
24. týden - ukončení léčby	Podíl pacientů reagujících na léčbu podle procentuální změny tělesné hmotnosti (%TBW $\geq 10\%$)	Epitomee®	32	26,9
		Placebo	13	10,7
24. týden - ukončení léčby	Podíl pacientů reagujících na léčbu podle procentuální změny tělesné hmotnosti (%TBW $\geq 12,5\%$)	Epitomee®	20	16,8
		Placebo	8	6,6

* Skupina s přípravkem Epitomee®: N pozorováno = 119, N chybějící = 19 // Skupina s placebem: N pozorováno = 121, N chybějící = 20

Tabulka 13. Rozdíly mezi skupinami v míře odpovědi pro různé mezni hodnoty čtení - FAS

Analýza míry odezvy (mezní hodnota čtení)	P-hodnota*, rozdíl mezi skupinami
Podíl pacientů reagujících na léčbu podle procentuální změny tělesné hmotnosti (%TBW \geq 3 %)	0,3802
Podíl pacientů reagujících na léčbu podle procentuální změny tělesné hmotnosti (%TBW \geq 7,5%)	0,0043
Podíl pacientů reagujících na léčbu podle procentuální změny tělesné hmotnosti (%TBW \geq 10%)	0,0019
Podíl pacientů reagujících na léčbu podle procentuální změny tělesné hmotnosti (%TBW \geq 12,5%)	0,0176
*Logistická regrese s výchozí hmotností jako kovariátem	

Ve 24. týdnu došlo u pacientů léčených přípravkem Epitomee® k většímu snížení nadváhy (EWL), a to v průměru (SD) o 27,7 % (30,3) oproti pacientům užívajícím placebo, u nichž došlo ke snížení o 21,4 % (26,6) ($p < 0,0043$). Průměrná změna (SD) BMI ve 24. týdnu byla 2,3 kg/m² (2,3) u přípravku Epitomee® oproti 1,6 kg/m² (1,6) u placebo ($p = 0,0001$, FAS, MMRM), díky čemuž se více subjektů přesunulo z obezity 2. stupně do nižší kategorie obezity. Zmenšení obvodu pasu ve 24. týdnu bylo u přípravku Epitomee® větší než u placebo: 6±7 cm oproti 5±5,7 cm, i když tento rozdíl nebyl statisticky významný. Míra snížení v skupině s přípravkem Epitomee® nebyla statisticky odlišná od míry snížení ve skupině s placebem.

Léčba přípravkem Epitomee® prokázala zlepšení u několika komorbidit souvisejících s obezitou. Přestože rozdíl mezi skupinou s přípravkem Epitomee® a kontrolní skupinou nebyly statisticky významné, hodnoty systolického (-3,7 ± 12,8, resp. -2,8 ± 11,7), i diastolického (-1,5±7,3, resp. -1,3±8,4) krevního tlaku byly ve 24. týdnu léchy statisticky lepší.







Ve shodě s programem intervence životního stylu došlo ve 24. týdnu k významnému snížení (průměr ± SD) hladin sérového inzulinu (-3,3±13,1 a -1,3±5,9) a triglyceridů (-8,4±39,3 a -8,4±28,9) v rámci skupiny, a to jak ve skupině s přípravkem Epitomee®, tak v kontrolní skupině. Významné snížení FPG (-2,4±10,3) a HOMA IR (-0,9±3,7) bylo však pozorováno pouze u přípravku Epitomee® (přestože rozdíl mezi skupinami nebyl významný). Kromě toho se u přípravku Epitomee® u většího







počtu subjektů s prediabetem na počátku studie vrátily hodnoty na normoglykemickou úroveň ve srovnání s placebem.





A v neposlední řadě subjekty léčené přípravkem Epitomee[®] vykazovaly větší zlepšení kvality života v několika položkách dotazníku IWQOL-Lite-CT, stejně tak i ve fyzické funkci ve srovnání se subjekty užívajícími placebo, přičemž skóre fyzické funkce bylo statisticky významné a jak fyzické skóre, tak celkové skóre byly na hranici statistické významnosti.

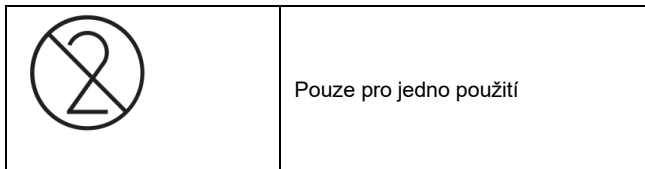
10. VYSVĚTLENÍ SYMBOLŮ

Zdravotnické prostředky - Symboly pro štítky, označování a informace poskytované se zdravotnickými prostředky

Symbol	Vysvětlení
	Výrobce
	Zdravotnický prostředek
	Jedinečný identifikátor prostředku
	Autorizovaný zástupce pro Evropské společenství
	Datum použitelnosti
	Katalogové číslo

	Číslo šarže
	Nepoužívejte, pokud je obal poškozen
	Teplotní limit
	Viz návod k použití
	Upozornění
	Označení CE

	Země výroby
	Dovozce
	Distributor
	Pouze na lékařský předpis



Oprávněný výrobce:

Epitomee Medical
17 Hatochen St.
Caesarea 3079892, Izrael
www.epitomeemedical.com
info@epitomeemedical.com

KIWA CERMET ITALIA S.P.A.
Via Cadriano, 23, 40057 - Cadriano di Granarolo (BO), Itálie



Zástupce pro Evropskou unii:
MedNet EC-REP IIb GmbH,
Borkstrasse 10,
48163 Münster, Germany