

epitomee

Návod na použitie

Iba **Rx***

Obsah

1.	POPIS VÝROBKU	4
1.1	<i>Ako sa dodáva</i>	6
1.2	<i>Skladovanie</i>	6
2.	INDIKÁCIE POUŽITIA	7
3.	KONTRAINDIKÁCIE	7
4.	VAROVANIA	7
5.	PREVENTÍVNE OPATRENIA	8
6.	NÁVOD NA POUŽITIE	10
7.	INFORMÁCIE O KOMPONENTOCH	10
8.	MOŽNÉ NEŽIADUCE REAKCIE	11
9.	KLINICKÉ ŠTÚDIE	12
9.1	<i>Dizajn štúdie</i>	12
9.2	<i>Koncové ukazovatele štúdie</i>	12
9.3	<i>Demografické údaje populácie štúdie a východiskové charakteristiky</i>	13
9.4	<i>Bezpečnosť</i>	17

9.5	<i>Účinnosť</i>	27
9.5.1	Analýza primárnych koncových ukazovateľov	27
9.5.2	Analýza sekundárnych ukazovateľov	31
10.	VYSVETLENIE SYMBOLOV	35

1. POPIS VÝROBKU

Prípravok Epitomee® je perorálna kapsula, ktorá podporuje pocit plnosti a môže zvýšiť pocit sýtosti, aby pomohla pacientom zvládať ich hmotnosť. Prípravok Epitomee® je nesystémový a pôsobí priamo v žalúdku. Prípravok Epitomee® je vyrobený z častíc superabsorpčného hydrogélu uzavretých v komôrkach, ktoré nabobtnajú, aby vytvorili trojrozmernú maticu v tvare trojuholníka, navrhnutú tak, aby zaberala objem v žalúdku, podporovala pocit plnosti a pomohla pacientom zvládať ich hmotnosť. Pacienti užívajú 2 kapsuly denne s vodou pred obedom aj večerou.

V žalúdku superabsorpčné častice v komôrkach účinne vstrebávajú vodu a nabobtnajú, čo vedie k rozšíreniu komôrok do konečného trojuholníkového tvaru. Prípravok Epitomee® je navrhnutý tak, aby zaberol minimálny objem pri relatívne veľkých rozmeroch. Je navrhnutý tak, aby bol dosť malý na voľný pohyb v rámci žalúdka v pokoji, ale dosť veľký a dostatočne pevný, aby odolával, vydržal a jemne tlačil proti vlnám pohybu žalúdočnej steny, a tak podporoval pocit sýtosti a plnosti.

Epitomee® prechádza cez tráviaci systém, pričom si v žalúdku zachováva svoju trojrozmernú štruktúru, v tenkom čreve sa rozloží a umožní, aby gélové častice pokračovali cez gastrointestinálny (GI) trakt a vylúčili sa normálnou stolicou.

Obrázok 1 uvedený nižšie zobrazuje užitie prípravku **Epitomee®** a to, ako prechádza GI traktom.



1.1 Ako sa dodáva

Prípravok Epitomee® sa dodáva v kartónovej škatuli, ktorá obsahuje buď 1 blisterové balenie alebo 4 blisterové balenia. V každom blisterovom balení sa nachádza 14 kapsúl, každá kapsula sa podáva s vodou pred obedom a večerou.

Obrázok 2. Blisterové balenie Epitomee®



1.2 Skladovanie

- Blisterové balenie Epitomee® je potrebné uchovávať uzatvorené a skladovať pri teplote

medzi 15 a 25 °C (59 °F — 77 °F).

- Prípravok Epitomee® je potrebné do jeho použitia uchovávať v originálnom blistrovom balení.

2. INDIKÁCIE POUŽITIA

Prípravok Epitomee® je indikovaný na uľahčenie chudnutia u pacientov vo veku 18 a viac rokov, ktorí trpia nadváhou (BMI 25 – 30 kg/m²) alebo obezitou (BMI 30 – 40 kg/m²) a ktorí nedosiahli požadované výsledky diétou a cvičením. Prípravok Epitomee® je určený na použitie ako doplnok k diéte a cvičeniu.

3. KONTRAINDIKÁCIE

Prípravok Epitomee® je kontraindikovaný pri nasledujúcich stavoch:

- Tehotenstvo
- Anamnéza alergickej reakcie na jeden alebo viac komponentov pomôcky: sodná soľ zosieťovanej kyseliny polyakrylovej, hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC), oxid titaničitý, ftalát acetátu celulózy, hydroxypropylcelulóza, chitosan (vegánsky), dietylftalát, trietylitrát, acetát celulózy, acetyltributylitrát, , kopolymér polyvinylalkoholu a polyetylénu.

4. VAROVANIA



Skôr, ako začnete používať prípravok Epitomee®, prečítajte si celú túto písomnú informáciu pre používateľa.



Uchovávajte mimo dosahu detí.



Prípravok Epitomee® môže ovplyvniť vstrebávanie liekov. Pozorne si prečítajte časť 6.



produktu.

Nepoužívajte prípravok Epitomee® po dátume expirácie vytlačennom na balení

5. PREVENTÍVNE OPATRENIA

- Pacienti by sa mali okamžite obrátiť na poskytovateľa zdravotnej starostlivosti (healthcare provider – HCP), ak dôjde k závažnej alebo pretrvávajúcej nežiaducej udalosti. Ak dôjde k závažnej alergickej reakcii alebo závažnej bolesti brucha, pacienti by mali prestať užívať produkt, kým sa neporadia s HCP.
- U pacientov s príznakmi dysfágie, ktorá môže ovplyvniť schopnosť prehĺtať kapsuly, je pravdepodobné, že budú mať problém kapsulu prehĺtnúť.
- Nepožívajte Epitomee®, ak je obal poškodený.
- Ak je ktorákoľvek kapsula zlomená, rozdrvená alebo poškodená, je potrebné ju zlikvidovať.
- Používajte opatrne u pacientov s aktívnymi ochoreniami tráviaceho traktu, ako je gastroezofageálna refluxová choroba (GERD), vredy alebo pálenie záhy.
- Nepoužívajte u pacientov s nasledujúcimi stavmi:
 - Ezofageálne anatomické anomálie, vrátane membrán, prstencov a divertikúl.
 - Podozrenie na striktúry (ako u pacientov s Crohnovou chorobou).
 - Komplikácie po predchádzajúcej operácii gastrointestinálneho traktu môžu ovplyvňovať prechod tráviacou sústavou a motilitu.
- Prípravok Epitomee® NIE je náhrada potravín. Telo ho neabsorbuje, preto nemá žiadnu výživovú alebo kalorickú hodnotu.

- Prípravok Epitomee® by sa mal užívať pod dohľadom poskytovateľa zdravotnej starostlivosti ako súčasť štruktúrovaného programu chudnutia. Nedodržanie predpísaných pokynov týkajúcich sa stravy a cvičenia môže mať za následok, že sa vám nepodarí schudnúť.

6. NÁVOD NA POUŽITIE

Epitomee® je potrebné užívať s vodou dvakrát denne, 30 minút pred hlavnými jedlami (najlepšie obedom a večerou). Každá dávka obsahuje 1 kapsulu dodanú v blistrovom podnose.

Pri každej dávke by mali pacienti postupovať podľa týchto pokynov:

1. Pred použitím vytiahnite kapsulu Epitomee® z jej originálneho balenia.
2. Prehltnite kapsulu s 2 pohármi vody (každý s objemom 250 ml/8 fl oz).
3. Počkajte 30 minút, kým začnete jesť.

Ak sa vynechá dávka pred jedlom, poučte pacienta, aby užil prípravok Epitomee® počas daného jedla, pričom nech dodržiava návod na použitie a prehltne jednu kapsulu s dvoma pohármi vody.

Aby sa zabránilo vplyvu na vstrebávanie liekov:

- Účinok súčasného užívania Epitomee® na všetky lieky nie je známy. Preto všetky lieky, ktoré sa berú raz denne, treba užiť buď pred užitím kapsuly Epitomee® ráno (nalačno alebo s raňajkami) alebo po užití kapsuly Epitomee® večer pred spaním a tak, ako to predpísal lekár.
- U všetkých liekov, ktoré by sa mali brať s jedlom, je potrebné brať liek po začatí jedla.

7. INFORMÁCIE O KOMPONENTOCH

Kapsula Epitomee® obsahuje 339 mg sodnej soli zosieťovanej kyseliny polyakrylovej.

8. MOŽNÉ NEŽIADUCE REAKCIE

Nežiaduce účinky boli monitorované v kľúčovom skúšaní RESET počas 28 týždňov obdobia skúšania. Celková incidencia nežiaducich udalostí pri liečbe Epitomee® sa nelíšila od placebo (príslušne 86,2 % v skupine s Epitomee® a 84,4 % v skupine placebo). V oboch skupinách liečby bola väčšina (> 95 %) nežiaducich udalostí hodnotená skúšajúcim ako mierna alebo so strednou intenzitou. Počet pacientov s akoukoľvek nežiaducou udalosťou vedúcou k odchodu zo štúdie bol nižší pri prípravku Epitomee® v porovnaní s placebo. V štúdií sa nevyskytli žiadne závažné nežiaduce účinky pomôcky (serious adverse device effects – SADE). Žiadna z dvoch závažných nežiaducich udalostí vzniknutých pri liečbe, ku ktorým v štúdií došlo, nesúvisela s liečbou štúdie. Počas skúšania nedošlo k žiadnemu úmrtiu. Miery gastrointestinálnych nežiaducich udalostí boli podobné u liečby prípravkom Epitomee® a placebo.

Pozorované a potenciálne GI nežiaduce udalosti spojené s použitím prípravku Epitomee® sú uvedené nižšie.

Tabuľka 1. Možné nežiaduce udalosti súvisiace s tráviacim traktom (pozorované miery v porovnaní s placebo)*

Väčšie ako v prípade placebo	Menšie ako v prípade placebo	Rovnaké ako v prípade placebo	Neboli zaznamenané
<ul style="list-style-type: none"> Brušné ťažkosti (bolesť, kŕče) 	<ul style="list-style-type: none"> Zápcha Nevoľnosť Nafukovanie Plynatosť GERD Zvracanie 	<ul style="list-style-type: none"> Všetky nežiaduce udalosti súvisiace s tráviacim traktom spolu (v 93,5 % prípadov mierne) Hnačka 	<ul style="list-style-type: none"> Nežiaduce dôsledky na zdravie vyplývajúce z úbytku hmotnosti Alergická reakcia Črevná nepriechodnosť Dusenie Smrť GI atónia alebo hypomotilita Interakcia s iným liekom Potreba urgentnej operácie

*Miery zaznamenané v kľúčovej štúdii RESET

9. KLINICKÉ ŠTÚDIE

Bezpečnosť a účinnosť prípravku Epitomee® bola skúmaná v 6-mesačnom kľúčovom skúšaní RESET.

9.1 Dizajn štúdie

Randomizované hodnotenie účinnosti a bezpečnosti kapsuly Epitomee®, skúšanie RESET (ClinicalTrials.gov, NCT04222322) bolo multicentrické, prospektívne, randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované skúšanie hodnotiace bezpečnosť a účinnosť prípravku Epitomee® na telesnú hmotnosť počas 24 týždňov u 279 účastníkov s nadváhou a obezitou (s prediabetom alebo bez neho). Účastníci boli randomizovaní do skupín s prípravkom Epitomee® alebo placebo. Všetci účastníci dostali program stredne intenzívneho zásahu do životného štýlu počas trvania skúšania.

Zahnutí boli pacienti ≥ 18 rokov. Od pacientov s prediabetom sa vyžadovalo buď jedno alebo obe nasledujúce kritériá: FPG ≥ 100 mg/dL a < 126 mg/dL, a/alebo HbA1c $\geq 5,7$ % a $\leq 6,4$ %, a bez liečby alebo na stabilnej dávke metformínu (dávka do 2000 mg/dL) po dobu aspoň 4 mesiace. Pacienti s komorbiditami (dyslipidémia a hypertenzia) museli mať stabilnú liečbu svojej hypertenzie a úpravy lipidov. Pacienti boli vylúčení v prípade tehotenstva, diabetu typu I alebo typu II, pokročilého srdcového ochorenia, chronickej steroidnej liečby alebo známej anamnézy gastrointestinálneho alebo endokrinného ochorenia.

9.2 Koncové ukazovatele štúdie

Primárne ciele boli porovnať 24-týždňový úbytok hmotnosti dosiahnutý pomocou prípravku Epitomee® kombinovaného s programom stredne intenzívneho zásahu do životného štýlu s úbytkom, ktorý sa dosiaha vizuálne zhodným placebo kombinovaným s programom stredne intenzívneho zásahu do životného štýlu.

Koprimárne koncové ukazovatele účinnosti boli:

- Porovnanie rozdielu medzi priemerným úbytkom telesnej hmotnosti 24 týždňov po randomizácii skupiny s prípravkom Epitomee® a s placebo.

- Podiel odpovede na liečbu, teda účastníkov v skupine s prípravkom Epitomee®, ktorí schudli aspoň 5 % v porovnaní s východiskovým stavom, po 24 týždňoch po randomizácii.

Bezpečnostným koncovým ukazovateľom bol výskyt všetkých nežiaducich udalostí (adverse event – AE) a závažných nežiaducich udalostí (serious adverse event – SAE) v analýze populácie pre bezpečnosť, definovanej ako kohorta zahŕňajúca všetkých účastníkov, ktorí v rámci štúdie po randomizácii užili aspoň jednu kapsulu prípravku Epitomee® alebo placebo.

Koprimárne koncové ukazovatele účinnosti boli zahrnuté v populácii plného súboru analýzy (Full Analysis Set – FAS), definovanej ako kohorta všetkých randomizovaných účastníkov, ktorí užili aspoň jednu kapsulu v rámci štúdie po randomizácii a podstúpili východiskové hodnotenie hmotnosti a najmenej jedno hodnotenie hmotnosti nasledujúce po východiskovom.

FAS slúžil ako primárny súbor analýzy pre primárne hodnotenie účinnosti. PP č. 1 (definovaná ako podmnožina FAS, ktorá zahŕňala účastníkov, ktorí nemali závažné porušenia protokolu a dodržiavali užívanie kapsúl aspoň na 75 %), a PP č. 2 (definovaná ako podmnožina FAS, ktorá zahŕňala účastníkov, ktorí nemali závažné porušenia protokolu a dodržiavali užívanie kapsúl aspoň na 85 %) sa používali na koprimárne, sekundárne a podporné analýzy. Súbor pre analýzu bezpečnosti slúžil na analýzu všetkých bezpečnostných koncových ukazovateľov.

9.3 Demografické údaje populácie štúdie a východiskové charakteristiky

Skríning na zaraditeľnosť do účasti v skúšaní podstúpilo celkovo 444 účastníkov. Z týchto kandidátov bolo 279 randomizovaných v pomere 1:1, aby dostali prípravok Epitomee® (138) alebo placebo (141). V priebehu štúdie došlo k predčasnému ukončeniu u spolu 39 účastníkov, z čoho 19 (13,8 %) v skupine prípravku Epitomee® a 20 (14,2 %) účastníkov v skupine placeba. V súlade s tým, 240 účastníkov dokončilo štúdiu, 119/138 v skupine Epitomee® a 121/141 v skupine placeba. Z účastníkov, ktorí nepokračovali, 12 (4,3 %) účastníkov odvolalo svoj súhlas (6 z každej skupiny) počas štúdie, najčastejšie sa uvádzali osobné dôvody. Deväť účastníkov nepokračovalo v sledovaní bez uvedenia dôvodov pre svoje rozhodnutie, z čoho 7 (5,1 %) zo skupiny prípravku Epitomee® a 2 (1,4 %) účastníci zo skupiny placeba. V liečbe štúdie sa nepokračovalo u 2 (1,4 %) účastníkov zo skupiny Epitomee® a 5 (3,5 %) účastníkov zo skupiny placeba z dôvodu nežiaducich

udalostí (**tabuľka 2**).

Tabuľka 2. Miera predčasného ukončenia z primárnych dôvodov

Dôvod na nepokračovanie v štúdií	Skupina liečby			
	Epitomee® (n=138)		Placebo (n=141)	
	N	%	N	%
Nežiaduca udalosť	2	10,53	5	25,00
Odvolaie súhlasu	6	31,58	6	30,00
Žiadosť skúšajúceho	0	0,00	1	5,00
Neúčast' na následnej kontrole/chýbajúci návrat	7	36,84	2	10,00
Závažná odchýlka od protokolu	0	0,00	2	10,00
Nedodržanie	2	10,53	2	10,00
Iné	0	0,00	2	10,00
Tehotenstvo	2	10,53	0	0,00

Väčšina účastníkov v oboch skupinách bola beloškého pôvodu (70,3 % v skupine s Epitomee® a 65,2 % v skupine s placebom); černoši alebo afroameričania tvorili 21,0 % z celkovej vzorky v skupine s Epitomee® a 24,1 % v skupine s placebom.

Skupiny boli rovnako zastúpené, pokiaľ ide o pohlavie a vek (**tabuľka 3**). Väčšinu účastníkov tvorili ženy (80,4 % v skupine s Epitomee® a 79,4 % v skupine placeba) vo veku medzi 40 a 65 rokmi (stredný vek 48,5 a stredné BMI 34,1 v skupine Epitomee®; stredný vek 48,6 a stredné BMI 33,7 v skupine placeba) (66,7 % v skupine s Epitomee® a 67,4 % v skupine placeba). Stredná hmotnosť pri zaradení bola 95,9 kg (211,4 lbs) v skupine s Epitomee® a 95,7 kg (211,0 lbs) v skupine placeba. Priemerný obvod pásu bol 106,7 cm v skupine s Epitomee® a 107,6 cm v skupine placeba. Účastníci boli medzi skupinami pri randomizácii rovnako zastúpení, pokiaľ ide o ich glykemický stav, s 57,2 % normoglykemických účastníkov v skupine Epitomee® a 63,8 % v kontrolnej skupine, a 39,1% malo prediabetes v skupine Epitomee® a 35,5 % v skupine placeba. Hypertenzia bola prítomná u 27,5 % účastníkov s Epitomee® v porovnaní s 24,8 % v skupine placeba (**tabuľka 3**).

Tabuľka 3. Súhrn demografických údajov a východiskových charakteristík účastníkov – populácia FAS

	Epitomee® N=138	Placebo N=141	Rozdiel (95 % CI) [1]	P- hodnota [2]
Vek (roky), Priemer ± SD (N)	48,5 ± 12,5 (138)	48,6 ± 12,4 (141)	-0,1 (-3,1, 2,8)	0,9222
Pohlavie, % (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/Etnicita, % (n/N)				0,6050
Belosi	70,3 % (97/138)	65,2 % (92/141)	5,0 % (-5,9 %, 16,0 %)	
Černosi alebo afroameričania	21,0 % (29/138)	24,1 % (34/141)	-3,1 % (-12,9 %, 6,7 %)	
Hispanci/Latinoameričania	2,2 % (3/138)	0,7 % (1/141)	1,5 % (-1,3 %, 4,3 %)	
Aziati	1,4 % (2/138)	3,5 % (5/141)	-2,1 % (-5,7 %, 1,5 %)	
Americký indiáni alebo domorodí obyvatelia Aljašky	0,7 % (1/138)	1,4 % (2/141)	-0,7 % (-3,1 %, 1,7 %)	
Viaceré rasy	2,9 % (4/138)	5,0 % (7/141)	-2,1 % (-6,6 %, 2,5 %)	
Neznáme/nehlásené	1,4 % (2/138)	0,0 % (0/141)	1,4 % (-0,5 %, 3,4 %)	

	Epitomee® N=138	Placebo N=141	Rozdiel (95 % CI) [1]	P-hodnota [2]
Hmotnosť (kg), Priemer ± SD (N)	95,9 ± 15,4 (138)	95,7 ± 15,4 (141)	0,1(-3,5, 3,8)	0,9409
Výška (cm), Priemer ± SD (N)	167,3 ± 9,1 (138)	168,2 ± 8,7 (141)	-0,9(-3,0, 1,2)	0,4135
BMI (kg/m ²), Priemer ± SD (N)	34,1 ± 3,3 (138)	33,7 ± 3,4 (141)	0,4(-0,4, 1,2)	0,3197
Obvod pása (cm), Priemer ± SD (N)	106,7 ± 11,1 (138)	107,6 ± 11,7 (141)	-0,9(-3,6, 1,8)	0,5124
Hmotnostné kategórie, % (n/N)				0,1454
Nadváha	9,4 % (13/138)	16,3 % (23/141)	-6,9 % (-14,7 %, 0,9 %)	
Obezita Trieda I	47,8 % (66/138)	44,7 % (63/141)	3,1 % (-8,6 %, 14,8 %)	
Obezita Trieda II	39,1 % (54/138)	38,3 % (54/141)	0,8 % (-10,6 %, 12,3 %)	
Obezita Trieda III	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 %)	
Kardiovaskulárne ochorenia	41,3 % (57/138)	39,7 % (56/141)	1,6 % (-9,9 %, 13,1 %)	
Hypertenzia	27,5 % (38/138)	24,8 % (35/141)	2,7 % (-7,6 %, 13,0 %)	
Metabolický syndróm	13,8 % (19/138)	16,3 % (23/141)	-2,5 % (-10,9 %, 5,8 %)	
LDL Cholesterol (mg/dL), Priemer ± SD (N)	116,5 ± 31,4 (136)	117,0 ± 31,2 (139)	-0,5(-8,0, 6,9)	0,8885

	Epitomee® N=138	Placebo N=141	Rozdiel (95 % CI) [1]	P-hodnota [2]
HDL Cholesterol (mg/dL), Priemer ± SD (N)	56,3 ± 14,9 (136)	54,6 ± 15,3 (139)	1,8(-1,8, 5,3)	0,3352
Systolický tlak krvi (mmHg), Priemer ± SD (N)	120,9 ± 14,2 (138)	121,1 ± 13,4 (141)	-0,1(-3,4, 3,1)	0,9311
Diastolický tlak krvi (mmHg), Priemer ± SD (N)	77,3 ± 10,6 (138)	77,9 ± 9,2 (141)	-0,6(-2,9, 1,7)	0,6124
Glukóza nalačno (mg/dL), Priemer ± SD (N)	91,3 ± 10,9 (135)	91,6 ± 10,1 (137)	-0,2(-2,7, 2,3)	0,8530
Fajčenie, % (n/N)	2,2 % (3/138)	2,1 % (3/141)	0,0 % (-3,4 %, 3,5 %)	1,0000

[1] Rozdiel urobený pre porovnateľnosť medzi obomi skupinami. 95% interval spoľahlivosti a p-hodnota pre rozdiel v priemeroch (alebo podieloch). Intervaly spoľahlivosti a p-hodnoty nie sú prispôbené na viacnásobné porovnávaná.

[2] T-Test sa použil pre spojité premenné a Fisherov exaktný test pre kategorické premenné.

9.4 Bezpečnosť

Bezpečnostné koncové ukazovatele sa analyzovali na populácii pre bezpečnosť, definovanej ako kohorta zahŕňajúca akéhokoľvek účastníka, ktorý po randomizácii dostával buď Epitomee® alebo placebo pre všetky AE a SAE (spolu 279, n = 138 pre Epitomee® a n = 141 pre placebo).

Liečba prípravkom Epitomee® bola dobre tolerovaná, pričom menej pacientov predčasne ukončilo liečbu v skupine Epitomee® než v skupine placebo: 19 (13,8 %) v prvom prípade a 20 (14,2 %) v druhom. Iba 2 (1,5 %) pacienti s Epitomee® nepokračovali v štúdiu z dôvodu nežiaducich udalostí v porovnaní s 5 (3,6 %) pacientmi zo skupiny s placebom (**tabuľka 4**). Deväť účastníkov nepokračovalo v sledovaní bez uvedenia dôvodov pre svoje rozhodnutie a bez hlásení udalostí súvisiacich s bezpečnosťou, 7 (5,1 %) zo skupiny s Epitomee® a 2 (1,4 %) zo skupiny s placebom.

Tabuľka 4 Súhrn AE, ktoré viedli k predčasnému ukončeniu účastníka na základe triedy orgánov a vzťahov systému MedDRA.

	Epitomee® (N=138)	Placebo (N=141)
	Počet účastníkov s udalosťou (% (n))	Počet účastníkov s udalosťou (% (n))
Všetky nežiaduce udalosti	1,5 % (2)	3,6 % (5)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	0,7 % (1)	2,8 % (4)
Súvisiace	0,7 % (1)	2,1 % (3)
Infekcie a parazitárne ochorenia	0 % (0)	0,7 % (1)
Súvisiace	0 % (0)	0,7 % (1)
Benígne, malígne a nešpecifické neoplázie (vrátane cýst a polypov)	0,7 % (1)	0 % (0)

Vo výskyte AE neboli medzi skupinami štúdie žiadne rozdiely. Nežiaduce udalosti boli pri posudzovaní podľa závažnosti rovnako rozložené medzi skupinami. V oboch skupinách boli skoro všetky nežiaduce udalosti posúdené skúšajúcim ako mierne alebo so strednou intenzitou (> 95 %). V štúdiu sa nevykytli žiadne závažné nežiaduce účinky pomôcky (serious adverse device effects – SADE). V štúdiu došlo k dvom závažným AE, jednej v každej skupine, ani jedna z nich nesúvisela s liečbou štúdie. Počas skúšania nedošlo k žiadnemu úmrtiu (**tabuľka 5**).

Tabuľka 5. Súhrn nežiaducich udalostí, ku ktorým došlo počas liečby – populácia pre bezpečnosť

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]
Počet účastníkov s akoukoľvek AE	357	86,2 % (119/138)	368	84,4 % (119/141)
3. stupeň (závažná)	16	8,7 % (12/138)	18	7,8 % (11/141)
2. stupeň (stredná)	97	37,0 % (51/138)	92	34,8 % (49/141)
1. stupeň (mierna)	244	77,5 % (107/138)	258	77,3 % (109/141)
Nežiaduca udalosť so závažnou liečbou	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]
Počet AE, ktoré viedli k predčasnému ukončeniu	2	1,4 % (2/138)	5	3,5 % (5/141)
Smrť	0	0,0 % (0/138)	0	0,0 % (0/141)

Neboli žiadne rozdiely vo výskyte AE medzi skupinami, pokiaľ ide o kauzalitu, výsledok AE a podniknuté opatrenia. Aj v skupine Epitomee® aj v skupine placeba bola väčšina nežiaducich udalostí hodnotená ako nesúvisiaca so skúšanou pomôckou (v prvom prípade 295/357 (82,6 %) a v druhom 285/368 (77,4 %)).

Infekcie a parazitárne ochorenia, ako sú infekcie dýchacích ciest (napríklad bežné prechladnutie a COVID-19) postihli najvyšší počet účastníkov štúdie a boli hlásené pre podobné podiely účastníkov v oboch skupinách štúdie (45,7 % v skupine s Epitomee® a 45,4 % v skupine placeba) (**tabuľka 6**). Súhrn udalostí vzniknutých pri liečbe, ku ktorým došlo aspoň u 2 % účastníkov v súbore na bezpečnostnú analýzu je uvedený v **tabuľke 7** podľa SOC, uprednostňovaného termínu (preferred term – PT) a závažnosti.

Tabuľka 6: Všetky AE vzniknuté počas liečby zhrnuté podľa SOC, súvisu a skupiny liečby – populácia pre bezpečnosť

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]
Všetky nežiaduce udalosti	357	86,2 % (119/138)	368	84,4 % (119/141)
Nesúvisiace	295	80,4 % (111/138)	285	77,3 % (109/141)
Súvisiace	62	30,4 % (42/138)	83	34,8 % (49/141)
Poruchy krvi a lymfatického systému	4	2,9 % (4/138)	2	1,4 % (2/141)
Nesúvisiace	4	2,9 % (4/138)	2	1,4 % (2/141)
Srdcové poruchy	2	1,4 % (2/138)	3	0,7 % (1/141)
Nesúvisiace	2	1,4 % (2/138)	3	0,7 % (1/141)
Ochorenia uší a labyrintu	2	0,7 % (1/138)	2	1,4 % (2/141)
Nesúvisiace	2	0,7 % (1/138)	2	1,4 % (2/141)
Očné ochorenia	4	2,9 % (4/138)	1	0,7 % (1/141)
Nesúvisiace	4	2,9 % (4/138)	1	0,7 % (1/141)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	83	39,1 % (54/138)	98	40,4 % (57/141)
Nesúvisiace	32	12,3 % (17/138)	24	8,5 % (12/141)
Súvisiace	51	26,8 % (37/138)	74	31,9 % (45/141)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	14	9,4 % (13/138)	19	10,6 % (15/141)
Nesúvisiace	13	8,7 % (12/138)	18	9,9 % (14/141)
Súvisiace	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Hepatobiliárne ochorenia	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Nesúvisiace	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Poruchy imunitného systému	8	5,8 % (8/138)	4	2,8 % (4/141)
Nesúvisiace	8	5,8 % (8/138)	4	2,8 % (4/141)
Infekcie a parazitárne ochorenia	88	45,7 % (63/138)	87	45,4 % (64/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]
Nesúvisiace	85	43,5 % (60/138)	86	44,7 % (63/141)
Súvisiace	3	2,2 % (3/138)	1	0,7 % (1/141)
Poranenie, otrava a komplikácie pri postupe	23	13,8 % (19/138)	21	12,8 % (18/141)
Nesúvisiace	23	13,8 % (19/138)	21	12,8 % (18/141)
Výskumy	26	13,0 % (18/138)	19	8,5 % (12/141)
Nesúvisiace	21	10,1 % (14/138)	15	6,4 % (9/141)
Súvisiace	5	2,9 % (4/138)	4	2,1 % (3/141)
Poruchy metabolizmu a výživy	11	7,2 % (10/138)	9	5,7 % (8/141)
Nesúvisiace	11	7,2 % (10/138)	9	5,7 % (8/141)
Muskuloskeletálne poruchy a poruchy spojivových tkanív	23	14,5 % (20/138)	40	20,6 % (29/141)
Nesúvisiace	23	14,5 % (20/138)	39	19,9 % (28/141)
Súvisiace	0	0,0 % (0/138)	1	0,7 % (1/141)
Benígne, maligne a nešpecifické neoplázie (vrátane cýst a polypov)	4	2,9 % (4/138)	2	1,4 % (2/141)
Nesúvisiace	4	2,9 % (4/138)	2	1,4 % (2/141)
Poruchy nervového systému	21	10,9 % (15/138)	16	8,5 % (12/141)
Nesúvisiace	20	10,1 % (14/138)	15	7,8 % (11/141)
Súvisiace	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Tehotenstvo, popôrodné obdobie a perinatálne stavy	3	1,4 % (2/138)	0	0,0 % (0/141)
Nesúvisiace	3	1,4 % (2/138)	0	0,0 % (0/141)
Psychiatrické poruchy	6	3,6 % (5/138)	1	0,7 % (1/141)
Nesúvisiace	6	3,6 % (5/138)	1	0,7 % (1/141)
Renálne a močové poruchy	0	0,0 % (0/138)	3	1,4 % (2/141)
Nesúvisiace	0	0,0 % (0/138)	3	1,4 % (2/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]
Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov	8	5,1 % (7/138)	5	2,8 % (4/141)
Nesúvisiace	8	5,1 % (7/138)	5	2,8 % (4/141)
Respiračné, torakálne a mediastinálne poruchy	13	8,0 % (11/138)	20	10,6 % (15/141)
Nesúvisiace	12	7,2 % (10/138)	20	10,6 % (15/141)
Súvisiace	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	8	5,8 % (8/138)	6	3,5 % (5/141)
Nesúvisiace	8	5,8 % (8/138)	5	2,8 % (4/141)
Súvisiace	0	0,0 % (0/138)	1	0,7 % (1/141)
Chirurgické a lekárske postupy	2	1,4 % (2/138)	5	3,5 % (5/141)
Nesúvisiace	2	1,4 % (2/138)	5	3,5 % (5/141)
Cievne poruchy	3	2,2 % (3/138)	5	2,8 % (4/141)
Nesúvisiace	3	2,2 % (3/138)	5	2,8 % (4/141)

Tabuľka 7. Súhrn nežiaducich udalostí vznikajúcich počas liečby (PT s aspoň 2 % populácie štúdie) podľa uprednostňovaného termínu a závažnosti, populácia pre bezpečnosť

	Epitomee (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]
Všetky nežiaduce udalosti	357	86,2 % (119/138)	368	84,4 % (119/141)
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Brušné ťažkosti	7	5,1 % (7/138)	4	2,1 % (3/141)
Mierna	6	4,3 % (6/138)	2	0,7 % (1/141)
Stredná	1	0,7 % (1/138)	2	1,4 % (2/141)

	Epitomee (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]
Distenzia brucha	5	3,6 % (5/138)	13	7,1 % (10/141)
Mierna	4	2,9 % (4/138)	11	5,7 % (8/141)
Stredná	1	0,7 % (1/138)	2	1,4 % (2/141)
Bolesť brucha	9	6,5 % (9/138)	5	2,8 % (4/141)
Mierna	8	5,8 % (8/138)	3	1,4 % (2/141)
Stredná	1	0,7 % (1/138)	2	1,4 % (2/141)
Zápcha	16	9,4 % (13/138)	24	16,3 % (23/141)
Mierna	13	7,2 % (10/138)	18	12,8 % (18/141)
Stredná	2	1,4 % (2/138)	5	2,8 % (4/141)
Závažná	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Hnačka	7	5,1 % (7/138)	9	5,7 % (8/141)
Mierna	6	4,3 % (6/138)	8	5,0 % (7/141)
Stredná	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Plynatosť	2	1,4 % (2/138)	7	5,0 % (7/141)
Mierna	1	0,7 % (1/138)	7	5,0 % (7/141)
Stredná	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Gastroezofageálna refluxová choroba	2	1,4 % (2/138)	4	2,8 % (4/141)
Mierna	2	1,4 % (2/138)	3	2,1 % (3/141)
Stredná	0	0,0 % (0/138)	1	0,7 % (1/141)
Nevoľnosť	8	5,8 % (8/138)	15	9,9 % (14/141)
Mierna	7	5,1 % (7/138)	13	8,5 % (12/141)
Stredná	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Závažná	0	0,0 % (0/138)	1	0,7 % (1/141)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Únava	4	2,9 % (4/138)	4	2,8 % (4/141)
Mierna	2	1,4 % (2/138)	4	2,8 % (4/141)
Stredná	2	1,4 % (2/138)	0	0,0 % (0/141)
Poruchy imunitného systému				
Sezónna alergia	6	4,3 % (6/138)	2	1,4 % (2/141)
Mierna	5	3,6 % (5/138)	1	0,7 % (1/141)

	Epitomee (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]
Stredná	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Infekcie a zamorenia				
COVID-19	15	10,9 % (15/138)	16	11,3 % (16/141)
Mierna	10	7,2 % (10/138)	13	9,2 % (13/141)
Stredná	5	3,6 % (5/138)	3	2,1 % (3/141)
Gastroenteritída	8	5,8 % (8/138)	4	2,8 % (4/141)
Mierna	5	3,6 % (5/138)	3	2,1 % (3/141)
Stredná	3	2,2 % (3/138)	1	0,7 % (1/141)
Vírusová gastroenteritída	3	2,2 % (3/138)	4	2,8 % (4/141)
Mierna	3	2,2 % (3/138)	3	2,1 % (3/141)
Stredná	0	0,0 % (0/138)	1	0,7 % (1/141)
Chríпка	3	2,2 % (3/138)	3	2,1 % (3/141)
Mierna	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Stredná	2	1,4 % (2/138)	2	1,4 % (2/141)
Nazofaryngitída	17	10,9 % (15/138)	15	9,9 % (14/141)
Mierna	16	10,1 % (14/138)	15	9,9 % (14/141)
Stredná	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Sinusitída	5	3,6 % (5/138)	5	3,5 % (5/141)
Mierna	3	2,2 % (3/138)	2	1,4 % (2/141)
Stredná	1	0,7 % (1/138)	3	2,1 % (3/141)
Závažná	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Infekcia horných dýchacích ciest	19	11,6 % (16/138)	14	7,8 % (11/141)
Mierna	14	8,0 % (11/138)	11	5,7 % (8/141)
Stredná	4	2,9 % (4/138)	2	1,4 % (2/141)
Závažná	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Infekcia močových ciest	5	3,6 % (5/138)	4	2,8 % (4/141)
Mierna	3	2,2 % (3/138)	4	2,8 % (4/141)
Stredná	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Závažná	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Poranenie, otrava a komplikácie pri postupe				

	Epitomee (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]
Imunizačná reakcia	3	2,2 % (3/138)	3	2,1 % (3/141)
Mierna	2	1,4 % (2/138)	1	0,7 % (1/141)
Stredná	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Závažná	0	0,0 % (0/138)	1	0,7 % (1/141)
Výskumy				
Zvýšený lipoproteín s nízkou hustotou	3	2,2 % (3/138)	3	2,1 % (3/141)
Mierna	3	2,2 % (3/138)	3	2,1 % (3/141)
Muskuloskeletálne poruchy a poruchy spojivových tkanív				
Artralgia	4	2,9 % (4/138)	16	9,2 % (13/141)
Mierna	3	2,2 % (3/138)	11	6,4 % (9/141)
Stredná	1	0,7 % (1/138)	5	2,8 % (4/141)
Bolesti chrbta	5	3,6 % (5/138)	7	5,0 % (7/141)
Mierna	3	2,2 % (3/138)	4	2,8 % (4/141)
Stredná	1	0,7 % (1/138)	2	1,4 % (2/141)
Závažná	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Poruchy nervového systému				
Bolesť hlavy	11	6,5 % (9/138)	9	5,7 % (8/141)
Mierna	8	4,3 % (6/138)	6	3,5 % (5/141)
Stredná	2	1,4 % (2/138)	3	2,1 % (3/141)
Závažná	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Respiračné, torakálne a mediastinálne poruchy				
Kašeľ	5	2,9 % (4/138)	4	2,8 % (4/141)
Mierna	3	2,2 % (3/138)	3	2,1 % (3/141)
Stredná	2	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Upchaté dutiny	1	0,7 % (1/138)	6	3,5 % (5/141)
Mierna	1	0,7 % (1/138)	6	3,5 % (5/141)

Všetky AE boli kódované slovnými termínmi skúšajúceho, pričom sa použil Slovník medicínskej terminológie pre regulačné činnosti [MedDRA] verzia 26.0

Účastníci s viac ako jednou AE boli počítaní iba raz, pri najhoršej závažnosti.

Poruchy gastrointestinálneho traktu boli nominálne nižšie v skupine s placebom, ale rozdiel v podieloch účastníkov bol malý (39,1 % v skupine s Epitomee® a 40,4 % v skupine s placebom) (**tabuľka 6**).

Tabuľka 8. Súhrn gastrointestinálnych nežiaducich udalostí podľa závažnosti, považovaných za možno súvisiace, pravdepodobne súvisiace a určite súvisiace so skúšaným produktom – populácia pre bezpečnosť

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]	Počet udalostí	Počet účastníkov s udalosťou [% (n/N)]
Poruchy gastrointestinálneho traktu[1]	51	26,8 % (37/138)	74	31,9 % (45/141)
Mierna	39	20,3 % (28/138)	60	23,4 % (33/141)
Stredná	12	6,5 % (9/138)	13	7,8 % (11/141)
Závažná	0	0,0 % (0/138)	1	0,7 % (1/141)

[1] Účastníci s viac ako jednou AE boli počítaní iba raz, pri najhoršej závažnosti.

Ani v jednej skupine neboli pozorované žiadne významné rozdiely pre elektrolyty v sére, celkové proteíny alebo hematokrit (**tabuľka 9**).

Tabuľka 9. Laboratórne hodnoty pri randomizácii a v 24. týždni (koniec liečby) a zmena od východiskového stavu – populácia pre bezpečnosť

Parameter	Skupina s Epitomee®			Skupina s placebom		
	Východiskový stav priemer±SD (N)	24. týždeň priemer±SD (N)	Zmena z východiskového stavu	Východiskový stav priemer±SD (N)	24. týždeň priemer±SD (N)	Zmena z východiskového stavu

			priemer±SD (CI)			priemer±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)
Vápnik (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)
Horčík (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)
Hematokri t (%)	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)

Neboli pozorované žiadne signály zmeneného vstrebávania liekov na základe manažmentu tlaku krvi počas liečby antihypertenzívmi a cholesterolu s nízkou hustotou lipoproteínov pri užívaní liekov znižujúcich lipidy.

Prípravok Epitomee® bol teda dobre tolerovaný a v porovnaní s placebom neboli žiadne významné bezpečnostné obavy.

9.5 Účinnosť

9.5.1 Analýza primárnych koncových ukazovateľov

Štúdia má dva koprimárne koncové ukazovatele. Oba koprimárne koncové ukazovatele sa vzťahujú na úbytok telesnej hmotnosti 24 týždňov po začatí liečby. Prvý koprimárny koncový ukazovateľ odhaduje súvislé zníženie percenta telesnej hmotnosti po 24 týždňoch po liečbe. Ďalší koprimárny koncový ukazovateľ analyzuje podiel pacientov, ktorí dosiahli výkonnostný cieľ $\geq 5\%$ úbytku hmotnosti v 24. týždni.

Koprimárne koncové ukazovatele účinnosti boli analyzované pomocou FAS (populácia ITT), ktorá zahŕňala všetkých randomizovaných účastníkov, ktorí užíli aspoň jednu kapsulu v rámci štúdie po

randomizácii a podstúpili východiskové hodnotenie hmotnosti a najmenej jedno hodnotenie hmotnosti nasledujúce po východiskovom. Pre túto populáciu boli údaje v 24. týždni (koniec liečby) dostupné pre 119 prípadov v skupine s Epitomee® a 121 prípadov v skupine s placebom. Porovnanie rozdielu priemerného úbytku celkovej telesnej hmotnosti medzi skupinami 24 týždňov po randomizácii preukazuje väčší úbytok hmotnosti v 24. týždni u účastníkov priradených na liečbu prípravkom Epitomee® oproti liečbe placebom: 6,6 % v prvom prípade oproti 4,6 % v druhom prípade (**tabuľka 10**).

Pre koprímárny koncový ukazovateľ I percentuálnej zmeny úbytku celkovej telesnej hmotnosti bola hypotéza testovaná najprv imputáciou akýchkoľvek chýbajúcich údajov v percentuálnej zmene celkovej telesnej hmotnosti pomocou viacerých imputácií, po čom nasledovalo modelovanie priemerného rozdielu LS medzi skupinami po 24 týždňoch, upraveného podľa východiskovej hmotnosti (**tabuľka 10**). Na základe analýzy ITT-MI bol rozdiel medzi skupinami v percente celkového úbytku telesnej hmotnosti štatisticky významný ($P < 0,0001$), čo umožnilo zahrnúť nulovú hypotézu a preukázalo nadradenosť nad skupinou placeba.

Tabuľka 10: Koprímárny koncový ukazovateľ I: Percento úbytku celkovej telesnej hmotnosti od východiskovej hmotnosti po 24. týždeň (koniec liečby)

Populácia FAS (ITT)	Epitomee® (n=138)	Placebo (n=141)
Pozorované údaje	N pozorovaných = 119 N chýbajúcich = 19	N pozorovaných = 121 N chýbajúcich = 20
Priemer (SD)	6,6 (6,5)	4,6 (4,7)
Medián (min., max.)	6,1 (-7,2, 29,5)	4,4 (-5,7, 18,9)
Modelovanie MMRM (ITT-MI) – priemerný rozdiel LS [1]		
Priemer ± SE		1,8 (0,5)
CI (95 %)		0,8, 1
P-hodnota [2]		< 0,0001
Modelovanie ANCOVA (ITT-MI) – priemerný rozdiel LS [1]		
Priemer ± SE		1,9 (0,7)
CI (95 %)		0,6, 3,3
P-hodnota [2]		0,0054
Populácia PP1	Epitomee® (n=113)	Placebo (n=113)

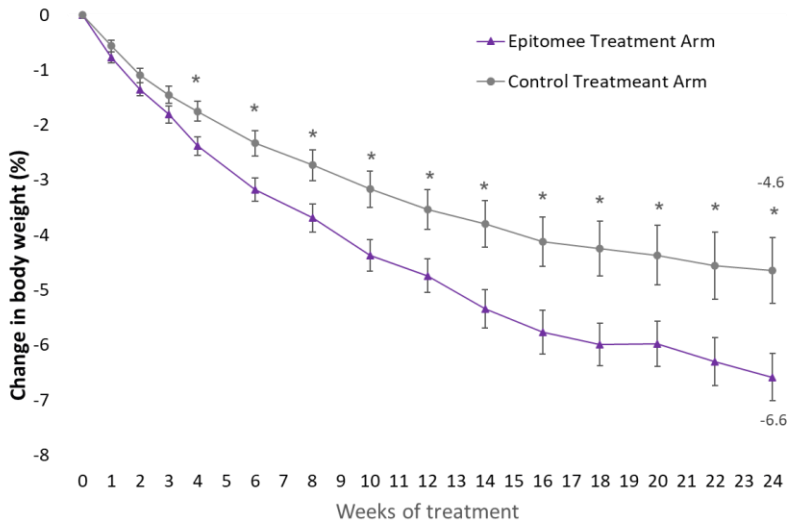
Pozorované údaje	N pozorovaných = 113 N chýbajúcich = 0	N pozorovaných = 113 N chýbajúcich = 0
Priemer (SD)	6,7 (6,5)	4,9 (4,8)
Medián (min., max.)	6,3 (-7,2, 29,5)	4,7 (-5,7, 18,9)
Modelovanie MMRM – priemerný rozdiel LS		
Priemer ± SE	2,0 (0,498)	
CI (95 %)	1,2, 1	
P-hodnota [2]	< 0,0001	
Populácia PP2	Epitomee® (n=110)	Placebo (n=107)
Pozorované údaje	N pozorovaných = 110 N chýbajúcich = 0	N pozorovaných = 107 N chýbajúcich = 0
Priemer (SD)	6,9 (6,6)	5,1 (4,8)
Medián (min., max.)	6,4 (-7,2, 29,5)	4,7 (-5,7, 18,9)
Modelovanie MMRM – priemerný rozdiel LS		
Priemer ± SE	2,0 (0,5)	
CI (95 %)	1,2, 1	
P-hodnota [2]	< 0,0001	

[1] Viaceré imputácie (Multiple Imputations – MI) chýbajúcich údajov.

[2] P-hodnota upravená podľa východiskovej hmotnosti.

Obrazok 3 nižšie uvádza priemernú percentuálnu zmenu hmotnosti od východiskového stavu zobrazenú v priebehu času. Chudnutie bolo v skupine Epitomee® zjavné už v 4. týždni, pričom stredná percentuálna zmena úbytku celkovej telesnej hmotnosti bola významne väčšia než u placebo (použitý sa t-test). Počas 24-týždňovej štúdie RESET nebolo pozorované žiadne zastavenie chudnutia (efekt plateau) a úbytok hmotnosti sa udržiaval počas 24-týždňového obdobia následného sledovania.

Obrázok 3: Priemer percentuálnej zmeny v celkovej telesnej hmotnosti od východiskového stavu v priebehu 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

Koprimárny koncový ukazovateľ, či je podiel odpovedí (% celkovej telesnej hmotnosti \geq 5%) s Epitomee® v 24. týždni významne vyššie ako prahová miera 35 %, bol dosiahnutý tiež ($p < 0,0001$; binominálny test založený na ITT-MI, pozrite **tabuľku 11**), čo umožnilo zavrhnúť nulovú hypotézu. Klinicky významný úbytok hmotnosti dosiahol viac účastníkov liečených prípravkom Epitomee®; 55,5 % s prípravkom Epitomee® oproti 44 % s placebom.

Tabuľka 11. Analýza koprimárneho koncového ukazovateľa II: Miera odpovede (% celkovej telesnej hmotnosti \geq 5%) v percentuálnom úbytku telesnej hmotnosti v 24. týždni (koniec liečby)

N pozorovaných	N chýbajúcich	Počet odpovedí	Podiel (%)	Dolná hranica 95 % CI	Horná hranica 95 % CI	P-hodnota[1]
Populácia FAS (ITT)						
119	19	66	55,5	46,1	64,6	< 0,0001 [2]
Populácia PP1						
113	0	64	56,6	47,0	65,9	< 0,0001
Populácia PP2						
110	0	63	57,3	47,5	66,7	< 0,0001

[1] Binominálny test pre podiel – v porovnaní s prahovou hodnotou 35 %.

[2] Viaceré imputácie chýbajúcich údajov.

9.5.2 Analýza sekundárnych ukazovateľov

Štúdia RESET zahŕňa niekoľko sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti na skúmanie vplyvu chudnutia na ďalšie klinické výstupy.

Liečba prípravkom Epitomee® viedla k významne vyššiemu percentu odpovedí, so schudnutím 7,5 – 12,5 % celkovej telesnej hmotnosti v porovnaní s liečbou placebom. Konkrétne, 38,7 % účastníkov liečených prípravkom Epitomee® dosiahlo \geq 7,5 %, 26,9 % dosiahlo \geq 10 %, a 16,8 %, \geq 12,5 % úbytku celkovej telesnej hmotnosti v porovnaní s 21,5 %, 10,7 % a 6,6 % v skupine placeba (FAS, logistická regresia , **tabuľka 12**, a **tabuľka 13**). Navyše cez 10 % účastníkov s Epitomee® schudlo aspoň 15 % svojej telesnej hmotnosti v porovnaní so 6 % účastníkov s placebom. Pravdepodobnosť odpovede schudnutia \geq 7,5 % a \geq 10 % bola 3,1 a 2,3-krát vyššia s prípravkom

Epitomee® oproti placebo.

Tabuľka 12. Frekvenčná distribúcia miery odpovede v percente úbytku celkovej telesnej hmotnosti od východiskovej hmotnosti po 24. týždeň (koniec liečby) pre rozdielne hodnoty „Cutoff“ (hraničné hodnoty) – FAS.

Návšteva	Analýza miery odpovede (medzná hodnota)	Skupina liečby*	Počet odpovedí (n)	Podiel (%)
24. týždeň – koniec liečby	Odpoveď percentuálnej zmeny v celkovej telesnej hmotnosti (% celkovej telesnej hmotnosti ≥ 3 %)	Epitomee®	83	69,7
		Placebo	78	64,5
24. týždeň – koniec liečby	Odpoveď percentuálnej zmeny v celkovej telesnej hmotnosti (% celkovej telesnej hmotnosti $\geq 7,5$ %)	Epitomee®	46	38,7
		Placebo	26	21,5
24. týždeň – koniec liečby	Odpoveď percentuálnej zmeny v celkovej telesnej hmotnosti (% celkovej telesnej hmotnosti ≥ 10 %)	Epitomee®	32	26,9
		Placebo	13	10,7
24. týždeň – koniec liečby	Odpoveď percentuálnej zmeny v celkovej telesnej hmotnosti (% celkovej telesnej hmotnosti $\geq 12,5$ %)	Epitomee®	20	16,8
		Placebo	8	6,6
* skupina s Epitomee®: N pozorovaných =119, N chýbajúcich =19 // skupina s placebo: N pozorovaných =121, N chýbajúcich = 20				

Tabuľka 13. Rozdiel medzi skupinami v miere odpovede pre rozličné medzné („Cutoff“) hodnoty – FAS

Analýza miery odpovede (medzná hodnota)	Rozdiel v <i>P</i> hodnote* medzi skupinami
Odpoveď percentuálnej zmeny v celkovej	0,3802

telesnej hmotnosti (% celkovej telesnej hmotnosti ≥ 3 %)	
Odpoveď percentuálnej zmeny v celkovej telesnej hmotnosti (% celkovej telesnej hmotnosti $\geq 7,5$ %)	0,0043
Odpoveď percentuálnej zmeny v celkovej telesnej hmotnosti (% celkovej telesnej hmotnosti ≥ 10 %)	0,0019
Odpoveď percentuálnej zmeny v celkovej telesnej hmotnosti (% celkovej telesnej hmotnosti $\geq 12,5$ %)	0,0176
*Logistická regresia s východiskovou hmotnosťou ako kovariantom	

V 24. týždni liečba prípravkom Epitomee® dosiahla väčšiu redukciu úbytku nadmernej hmotnosti (Excess Weight Loss – EWL), s priemerom (SD) 27,7 % (30,3) oproti účastníkom s placebom, ktorí schudli 21,4 % (26,6) ($p < 0,0043$). Priemerná zmena (SD) v BMI v 24. týždni bola 2,3 kg/m² (2,3) s Epitomee® oproti 1,6 kg/m² (1,6) s placebom ($p = 0,0001$, FAS, MMRM), čo viedlo k tomu, že viac účastníkov prešlo z obezity triedy II do nižšej kategórie obezity. Zníženie obvodu pásu v 24. týždni bolo s Epitomee® oproti placebu väčšie: 6±7cm oproti 5±5,7cm, hoci rozdiel nebol významný. Rozsah zníženia v skupine s Epitomee® nebol štatisticky odlišný od rozsahu v skupine s placebom.







Liečba s Epitomee® preukázala zlepšenie v niekoľkých komorbiditách súvisiacich s obezitou. Hoci rozdiely medzi skupinou s Epitomee a kontrolnou skupinou neboli štatisticky významné, aj systolické (-3,7±12,8 v prvom prípade a -2,8±11,7 v druhom) aj diastolické (-1,5±7,3 v prvom prípade a -1,3±8,4 v druhom) hodnoty tlaku krvi boli v 24. týždni liečby štatisticky zlepšené.







V súlade s programom zásahov do životného štýlu bolo v 24. týždni aj v skupine s Epitomee aj v kontrolnej skupine v rámci skupiny významné zníženie hladín inzulínu v sére (-3,3 ± 13,1 v prvom prípade a -1,3 ± 5,9 v druhom) a triglyceridov (-8,4 ± 39,3 v prvom prípade a -8,4 ± 28,9 v druhom). Len u Epitomee® sa však pozorovalo významné zníženie FPG (-2,4±10,3) a HOMA IR (-0,9±3,7) (hoci rozdiel medzi skupinami nebol významný). Okrem toho s prípravkom Epitomee® sa v porovnaní s placebom väčší počet účastníkov s prediabetom vo východiskovom stave vrátil na normoglykemické hodnoty.





Napokon, účastníci liečeni prípravkom Epitomee® preukázali väčšie zlepšenie kvality života v niekoľkých položkách dotazníka IWQOL-Lite-CT, ako aj fyzickej funkcie v porovnaní s účastníkmi liečenými placebo, pričom skóre fyzickej funkcie bolo štatisticky významné a fyzické aj celkové skóre boli okrajovo významné.

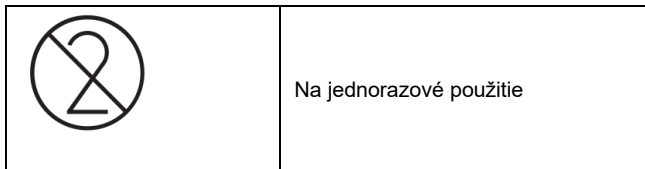
10. VYSVETLENIE SYMBOLOV

Zdravotnícke pomôcky. Značky používané na štítkoch zdravotníckych pomôcok, označovanie a poskytovanie informácií

Symbol	Vysvetlenie
	Výrobca
	Zdravotnícka pomôcka
	Jedinečný identifikátor pomôcky
	Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve
	Dátum použiteľnosti
	Katalógové číslo

	Číslo šarže
	Nepoužívajte, ak je obal poškodený
	Teplotný limit
	Prečítajte si návod na použitie
	Upozornenie
	Označenie CE

	<p>Krajina výroby</p>
	<p>Dovozca</p>
	<p>Distribútor</p>
	<p>Len na predpis</p>



Legálny výrobca

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), Taliansko



Zástupca pre EÚ:
MedNet EC-REP IIb GmbH,
Borkstrasse 10,
48163 Munster, Nemecko