

Notice d'utilisation

Sur ordonnance

uniquement

Sommaire

1. DESCRIPTION DU PRODUIT 4
1.1 Format 6
1.2 Conservation 6
2. NOTICE D'UTILISATION 7
3. CONTRE-INDICATIONS 7
4. MISES EN GARDE 7
5. PRÉCAUTIONS 8
6. MODE D'EMPLOI 9
7. INFORMATIONS RELATIVES AUX INGRÉDIENTS 9
8. RÉACTIONS INDÉSIRABLES POSSIBLES 10
9. ÉTUDES CLINIQUES 11
9.1 Conception de l'étude 11
9.2 Critères d'évaluation de l'étude 11
9.3 Caractéristiques démographiques de la population de l'étude et caractéristiques de référence 12
9.4 Innocuité 16

9.5 *Efficacité* 26
9.5.1 Analyse des critères d'évaluation primaires 26
9.5.2 Analyse des critères d'évaluation secondaires..... 30
10. EXPLICATION DES SYMBOLES 34

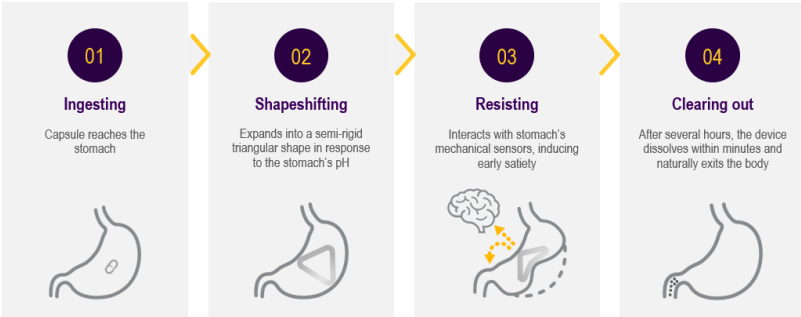
1. DESCRIPTION DU PRODUIT

Epitomee® est une capsule orale qui procure une sensation de satiété afin d'aider les patients à contrôler leur poids. Epitomee® est non systémique et agit directement dans l'estomac. Epitomee® est composé de particules d'hydrogel superabsorbant logées dans des compartiments qui se dilatent pour former une matrice rectangulaire en trois dimensions, conçue pour remplir l'estomac, afin de procurer une sensation de satiété pour aider les patients à contrôler leur poids. Les patients consomment 2 capsules par jour avec de l'eau avant le déjeuner et le dîner.

Une fois dans l'estomac, les particules superabsorbantes logées dans les compartiments absorbent efficacement l'eau et gonflent, ce qui entraîne la dilatation des compartiments qui adoptent leur forme triangulaire finale. Epitomee® est conçue pour occuper un volume minimum à des dimensions relatives importantes. La capsule est conçue pour être suffisamment petite pour circuler librement dans l'estomac, mais suffisamment large et rigide pour pouvoir résister au péristaltisme de la paroi de l'estomac et pousser doucement contre celles-ci afin de procurer une sensation de satiété.

Epitomee® transite dans le système digestif. Le dispositif maintient sa structure tridimensionnelle dans l'estomac, avant de se désagréger dans l'intestin grêle, permettant aux particules de gel de descendre dans l'appareil digestif, avant d'être évacué par les selles.

La **Figure 1** ci-dessous montre l'ingestion d'une capsule **Epitomee®** et son passage à travers l'appareil digestif.



Ingestion	**Changement de forme**	**Résistance**	**Élimination**
La capsule arrive dans l'estomac	La capsule réagit au contact du pH de l'estomac et se dilate pour prendre la forme d'un triangle semi-rigide	Elle interagit avec les capteurs gastriques présents dans l'estomac, procurant une sensation de satiété précoce	Après plusieurs heures, le dispositif médical se dissout en quelques minutes et sort de l'organisme par les voies naturelles

1.1 Format

Epitomee® est livré dans une boîte en carton qui contient 1 ou 4 plaquettes thermoformées. Chaque plaquette contient 14 capsules. Chaque capsule doit être prise avec de l'eau avant le déjeuner et le dîner.

Figure 2. Plaquette thermoformée Epitomee®



1.2 Conservation

- La plaquette thermoformée Epitomee® doit être maintenue fermée et conservée à une température comprise entre 15°C et 25°C (59°F - 77°F).

- Epitomee® doit être conservé dans la plaquette thermoformée d'origine avant utilisation.

2. NOTICE D'UTILISATION

Epitomee® est conçu pour favoriser la perte de poids chez les patients âgés d'au moins 18 ans qui sont en surpoids (IMC 25-30 kg/m^2) ou obèses (IMC 30-40 kg/ m^2) qui n'ont pas atteint les résultats souhaités avec un régime alimentaire et des exercices physiques. Epitomee® est conçu pour être utilisé en complément d'un régime alimentaire et d'exercices physiques

3. CONTRE-INDICATIONS

Epitomee® est contre-indiqué chez les personnes :

- enceintes ;
- présentant des antécédents de réactions allergiques à un ou plusieurs ingrédients du dispositif : sel de sodium d'acide polyacrylique réticulé, Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), dioxyde de titane, phtalate d'acétate cellulose, hydroxypropylcellulose, Chitosan (vegan), phtalate de diéthyle, citrate de triéthyle, acétate de cellulose, acétyltributylcitrate, copolymère d'alcool polyvinylique et de polyéthylène.

4. MISES EN GARDE



Veuillez lire les informations figurant sur l'emballage dans leur intégralité avant d'utiliser Epitomee®.



Tenez hors de portée des enfants.



Epitomee® est susceptible d'altérer l'absorption des médicaments. Veuillez lire la section 6 attentivement.



N'utilisez pas Epitomee® après la date limite de consommation figurant sur l'emballage.

5. PRÉCAUTIONS

- Les patients doivent prendre immédiatement contact avec un professionnel de santé en cas d'événement indésirable grave ou persistant. En cas de réaction allergique ou de douleur abdominale intense, les patients doivent arrêter le traitement et demander conseil à un professionnel de santé.
- Les patients présentant des symptômes de dysphagie pouvant altérer leur déglutition pourraient avoir du mal à avaler la capsule.
- Ne consommez pas Epitomee® si l'emballage est endommagé.
- Jetez les capsules qui sont fendues, écrasées ou endommagées.
- Utilisez avec précaution chez les patients atteints de pathologies gastro-intestinales telles que le reflux gastro-œsophagien (RGO), des ulcères ou des brûlures d'estomac.
- Évitez d'utiliser ce dispositif chez les patients présentant :
  - des anomalies anatomiques de l'œsophage, dont les membranes, les anneaux et les diverticules ;
  - une suspicion de striction (notamment chez les patients souffrant de la maladie de Crohn) ;
  - des complications d'une chirurgie gastro-intestinale pouvant altérer le transit et la motilité gastro-intestinaux.
- Epitomee® n'est PAS un substitut de repas. Les capsules ne sont pas absorbées par l'organisme et n'ont donc aucune valeur nutritionnelle ou calorique.
- Epitomee® doit être pris sur recommandation d'un professionnel de santé dans le cadre d'un programme de perte de poids structuré. Le non-respect des consignes diététiques et d'exercice prescrites peut compromettre la perte de poids.

6. MODE D'EMPLOI

Epitomee® doit être pris avec de l'eau à raison de deux fois par jour, 30 minutes avant les principaux repas (de préférence au déjeuner et au dîner). Chaque dose contient 1 capsule fournie dans une plaquette thermoformée.

Les patients doivent suivre les étapes suivantes pour chaque dose :

1. Retirer la capsule Epitomee® de son emballage d'origine avant de l'utiliser.
2. Ingérer la capsule avec 2 verres d'eau (8 fl oz/250 ml chacun).
3. Attendre 30 minutes avant de commencer le repas.

Si le patient a oublié de prendre une dose avant un repas, demandez-lui de prendre une capsule Epitomee® pendant le repas tout en respectant le mode d'emploi et d'avaler une capsule avec deux verres d'eau.

Pour éviter tout impact sur l'absorption des médicaments :

- L'effet d'une consommation concomitante d'Epitomee® sur tous les médicaments n'est pas connu. Tous les médicaments à prendre une fois par jour doivent donc être pris le matin, avant de prendre la capsule Epitomee® (à jeun ou au petit-déjeuner) ou après avoir ingéré la capsule, avant le coucher, conformément aux recommandations du médecin.
- Les médicaments qui doivent être pris avec des aliments doivent être ingérés avant le début du repas.

7. INFORMATIONS RELATIVES AUX INGRÉDIENTS

Chaque capsule Epitomee® contient 339 mg de sel de sodium d'acide polyacrylique réticulé.

8. RÉACTIONS INDÉSIRABLES POSSIBLES

Les événements indésirables ont été surveillés dans le cadre de l'essai pivot RESET qui s'est déroulé sur 28 semaines. Le taux d'incidence global des événements indésirables liés au traitement était comparable à celui observé avec le placebo (86,2 % pour Epitomee® et 84,4 % pour le groupe placebo, respectivement). Dans les deux groupes de traitement, l'intensité de la plupart (plus de 95 %) des événements indésirables a été considérée comme modérée ou légère par le chercheur. Le nombre de patients ayant connu un événement indésirable donnant lieu à leur retrait de l'étude était plus faible au sein du groupe traité par Epitomee® qu'au sein du groupe traité avec un placebo. Aucun effet indésirable grave lié au dispositif (Serious Adverse Device Effect, SADE) n'a été constaté dans le cadre de l'étude. Aucun des deux événements indésirables graves survenus pendant l'étude n'était lié au traitement à l'étude. Aucun décès n'est survenu pendant l'essai. Les taux d'incidence des événements indésirables gastro-intestinaux étaient comparables pour Epitomee® et les traitements utilisés comme placebo.

Les événements indésirables sur le système gastro-intestinal observés et potentiels qui sont associés à l'utilisation des capsules Epitomee® sont répertoriés ci-dessous.

Tableau 1. Événements indésirables gastro-intestinaux possibles (incidence observée par rapport au placebo)*

Incidence supérieure à celle du placebo	Incidence inférieure à celle du placebo	Comparable au placebo	Non observés
• Maux de ventre (douleur, crampes)	• Constipation • Nausée • Distension abdominale (ballonnement) • Flatulence • RGO • Vomissement	• Tous les événements indésirables gastro-intestinaux cumulés (93,5 % légers) • Diarrhée	• Conséquences néfastes pour la santé résultant de la perte de poids • Réaction allergique • Obstruction intestinale • Étouffement • Décès • Atonie ou hypomotilité gastro-intestinale • Interaction avec un autre médicament • Chirurgie urgente nécessaire

*Taux d'incidence observés dans le cadre de l'étude pivot RESET

9. ÉTUDES CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité d'Epitomee® ont été étudiées lors de l'essai pivot RESET d'une durée de 6 mois.

9.1 Conception de l'étude

L'essai RESET pour l'évaluation randomisée de l'efficacité et de l'innocuité des capsules Epitomee® RESET (ClinicalTrials.gov, NCT04222322) était une étude multicentre, prospective, randomisée, réalisée en double aveugle, contrôlée par placebo qui évaluait l'innocuité et l'efficacité d'Epitomee® sur la masse corporelle sur une durée de 24 semaines chez 279 sujets en surpoids et obèses (avec ou sans pré-diabète). Les sujets ont été randomisés par groupes Epitomee® ou Placebo. Tous les sujets ont suivi un programme d'interventions relatives au mode de vie d'une intensité modérée pendant toute la durée de l'essai.

Les patients participant à l'essai étaient âgés d'au moins 18 ans. Les patients présentant un pré-diabète devaient répondre à un ou deux des critères suivants : FPG ≥100 mg/dL et <126 mg/dL, et/ou HbA1c ≥5,7 % et ≤6,4 %, et non traités ou recevant une dose stable de metformine (dose maximale de 2 000 mg/dL) pendant au moins 4 mois. Les patients présentant des comorbidités (dyslipidémie ou hypertension) devaient être dans un état stable sous traitement antihypertenseur et hypolipidémiant. Critères d'exclusion des patients : grossesse, diabète de type I ou II, cardiopathie avancée, traitement chronique aux stéroïdes ou antécédents connus de maladie endocrinienne ou gastro-intestinale.

9.2 Critères d'évaluation de l'étude

Les objectifs principaux ont consisté à comparer la perte de poids après 24 semaines de prise d'Epitomee® associée à un programme d'interventions relatives au mode de vie d'une intensité moyenne avec les résultats obtenus chez les sujets ayant reçu un placebo visuellement identique associé à un programme d'interventions similaire.

Les critères d'évaluation co-primaires de l'efficacité étaient les suivants :

- Une comparaison de la différence entre la perte de poids moyenne 24 semaines après la randomisation entre les groupes Epitomee® et placebo.

- La proportion des sujets qui ont répondu au traitement, c'est-à-dire les sujets

appartenant au groupe Epitomee® dont le poids a diminué d'au moins 5 % par rapport au poids de référence, 24 semaines après la randomisation.

Le critère d'évaluation de l'innocuité a été l'incidence des événements indésirables (EI) et des événements indésirables graves (EIG) dans l'analyse de la population retenue pour l'analyse de l'innocuité, qui comprend tous les sujets qui ont pris au moins une capsule d'Epitomee® ou un placebo après la randomisation.

Les critères d'évaluation co-primaires de l'efficacité ont été inclus dans la population de l'ensemble d'analyse complet (Full Analysis Set, FAS), défini comme la cohorte de tous les sujets randomisés, qui ont pris au moins une capsule à l'étude après la randomisation et ont effectué une évaluation du poids de référence et au moins une évaluation du poids après le début de l'étude.

Le FAS a fait office d'ensemble d'analyse principal pour l'évaluation de l'efficacité primaire. PP 1 (défini comme un sous-ensemble de la population FAS qui comprend des sujets qui n'ont pas commis de manquement grave au protocole et qui se caractérisaient par un taux d'observance de la prise de capsule d'au moins 75 %), et PP 2 (qui correspond à un sous-ensemble de la population FAS qui comprend les sujets qui n'ont pas commis de manquement grave au protocole et qui présentaient un taux d'observance de la prise de capsule d'au moins 85 %) ont été utilisés pour les analyses co-primaires, secondaires et annexes. L'ensemble retenu pour l'analyse de l'innocuité a été utilisé pour l'analyse de tous les critères d'évaluation de l'innocuité.

9.3 Caractéristiques démographiques de la population de l'étude et caractéristiques de référence

Au total, 444 sujets ont été analysés afin de vérifier leur admissibilité à participer à l'essai. Parmi ces candidats, 279 ont été randomisés 1:1 pour recevoir une capsule Epitomee® (138) ou un placebo (141). Au total, 39 sujets ont quitté l'étude prématurément, dont 19 (13,8 %) et 20 (14,2 %) sujets appartenant respectivement au groupe Epitomee® et au groupe placebo. 240 sujets ont terminé l'étude, 119 sur 138 pour le groupe Epitomee® et 121 sur 141 pour le groupe placebo. Parmi les sujets qui ont terminé l'étude, 12 (4,3 %) ont retiré leur consentement (6 dans chaque groupe) pendant l'étude, la plupart invoquant des raisons personnelles. Neuf sujets ont été perdus pendant la phase de suivi sans justifier leur décision, 7 (5,1 %) et 2 (1,4 %) sujets appartenant respectivement au groupe Epitomee® et au groupe placebo. Le traitement expérimental a été arrêté par 2 (1,4 %) et 5 (3,5 %) sujets des groupes Epitomee® et placebo en raison d'événements indésirables **(Tableau 2).**

Tableau 2. Taux d'abandons par raisons principales

Raison du retrait de l'étude	Groupe de traitement			
	Epitomee® (n=138)		Placebo (n=141)	
	N	%	N	%
Événement indésirable	2	10,53	5	25,00
Retrait du consentement	6	31,58	6	30,00
Demande du chercheur	0	0,00	1	5,00
Perte pendant la phase de suivi/non-retour	7	36,84	2	10,00
Manquement grave au protocole	0	0,00	2	10,00
Non-conformité	2	10,53	2	10,00
Autre	0	0,00	2	10,00
Grossesse	2	10,53	0	0,00

La majorité des sujets des deux groupes étaient caucasiens (70,3 % et 65,2 % respectivement pour les groupes Epitomee® et placebo) ; les personnes noires et afro-américaines représentaient 21,0 % et 24,1 % de l'échantillon total pour les groupes Epitomee® et placebo.
Les groupes étaient distribués de façon homogène en termes de sexe et d'âge (**Tableau 3**).
La plupart des sujets étaient des femmes (80,4 % et 79,4 % pour les groupes Epitomee® et placebo, respectivement) âgées entre 40 et 65 ans (âge moyen 48,5 et IMC moyen 34,1 pour le groupe Epitomee® ; âge moyen 48,6 ans et IMC moyen 33,7 pour le groupe placebo) (66,7 % et 67,4 % pour le groupe Epitomee® et le groupe placebo, respectivement). Le poids moyen au moment de l'admission était de 95,9 kg (211,4 livres) pour le groupe Epitomee® et de 95,7 kg (211,0 livres) pour le groupe placebo. Le tour de taille moyen était de 106,7 cm pour les sujets du groupe Epitomee® et de 107,6 cm pour le groupe placebo. Les sujets ont été répartis entre les groupes selon leur taux de glycémie lors de la randomisation. 57,2 % et 63,8 % des sujets des groupes Epitomee® et placebo présentaient un taux de glycémie normal et 39,1 % et 35,5 % étaient pré-diabétiques pour les groupes Epitomee® et placebo, respectivement. 27,5 % des sujets du groupe Epitomee® présentaient une hypertension, contre 24,8 % pour les sujets du groupe placebo (**Tableau 3)**.

Tableau 3. Résumé des caractéristiques de référence et démographiques des sujets – Population FAS

	Epitomee® N=138	**Placebo N=141**	**Différence (IC de 95 %) [1]**	**Valeur-P [2]**
Âge (années), Moyenne ± Écart-type (N)	48,5 ± 12,5 (138)	48,6 ± 12,4 (141)	-0,1 (-3,1 ; 2,8)	0,9222
Sexe, % (n/N)				0,8818
Femmes	80,4% (111/138)	79,4% (112/141)	1,0% (-8,4% ; 10,4%)	
Hommes	19,6% (27/138)	20,6% (29/141)	-1,0% (-10,4% ; 8,4%)	
Race/ethnie, % (n/N)				0,6050
Caucasien	70,3% (97/138)	65,2% (92/141)	5,0% (-5,9% ; 16,0%)	
Noir ou afro-américain	21,0% (29/138)	24,1% (34/141)	-3,1% (-12,9% ; 6,7%)	
Hispanique/latino	2,2% (3/138)	0,7% (1/141)	1,5% (-1,3% ; 4,3%)	
Asiatique	1,4% (2/138)	3,5% (5/141)	-2,1% (-5,7% ; 1,5%)	
Amérindien ou autochtone d'Alaska	0,7% (1/138)	1,4% (2/141)	-0,7% (-3,1% ; 1,7%)	
Plusieurs races	2,9% (4/138)	5,0% (7/141)	-2,1% (-6,6% ; 2,5%)	
Inconnu/non déclaré	1,4% (2/138)	0,0% (0/141)	1,4% (-0,5% ; 3,4%)	
Poids (kg), Moyenne ± Écart-type (N)	95,9 ± 15,4 (138)	95,7 ± 15,4 (141)	0,1 (-3,5, ; 3,8)	0,9409
Taille (cm), Moyenne ± Écart-type (N)	167,3 ± 9,1 (138)	168,2 ± 8,7 (141)	-0,9 (-3,0 ; 1,2)	0,4135
IMC (kg/m^2), Moyenne ± Écart-type (N)	34,1 ± 3,3 (138)	33,7 ± 3,4 (141)	0,4 (-0,4 ; 1,2)	0,3197
Tour de taille (cm), Moyenne ± Écart-type (N)	106,7 ± 11,1 (138)	107,6 ± 11,7 (141)	-0,9 (-3,6 ; 1,8)	0,5124
Catégories de poids, % (n/N)				0,1454

	Epitomee® N=138	**Placebo N=141**	**Différence (IC de 95 %) [1]**	**Valeur-P [2]**
Surpoids	9,4% (13/138)	16,3% (23/141)	-6,9% (-14,7% ; 0,9%)	
Obèse Classe I	47,8% (66/138)	44,7% (63/141)	3,1% (-8,6% ; 14,8%)	
Obèse Classe II	39,1% (54/138)	38,3% (54/141)	0,8% (-10,6% ; 12,3%)	
Obèse Classe III	3,6% (5/138)	0,7% (1/141)	2,9% (-0,5% ; 6,3%)	
Comorbidités, % (n/N)				0,8082
Diabète	0,7% (1/138)	0,7% (1/141)	0,0% (-2,0% ; 2,0%)	
Maladie cardiovasculaire	41,3% (57/138)	39,7% (56/141)	1,6% (-9,9% ; 13,1%)	
Hypertension	27,5% (38/138)	24,8% (35/141)	2,7% (-7,6% ; 13,0%)	
Syndrome métabolique	13,8% (19/138)	16,3% (23/141)	-2,5% (-10,9% ; 5,8%)	
Cholestérol LDL (mg/dL), Moyenne ± Écart-type (N)	116,5 ± 31,4 (136)	117,0 ± 31,2 (139)	-0,5 (-8,0 ; 6,9)	0,8885
Cholestérol HDL (mg/dL), Moyenne ± Écart-type (N)	56,3 ± 14,9 (136)	54,6 ± 15,3 (139)	1,8 (-1,8 ;5,3)	0,3352
Pression artérielle systolique (mmHg), Moyenne ± Écart-type (N)	120,9 ± 14,2 (138)	121,1 ± 13,4 (141)	-0,1 (-3,4 ; 3,1)	0,9311
Pression artérielle diastolique (mmHg), Moyenne ± Écart-type (N)	77,3 ± 10,6 (138)	77,9 ± 9,2 (141)	-0,6 (-2,9 ; 1,7)	0,6124
Glycémie à jeun (mg/dL), Moyenne ± Écart-type (N)	91,3 ± 10,9 (135)	91,6 ± 10,1 (137)	-0,2 (-2,7 ; 2,3)	0,8530
Tabagisme, % (n/N)	2,2% (3/138)	2,1% (3/141)	0,0% (-3,4% ; 3,5%)	1,0000

[1] Différence prise pour permettre de comparer les deux groupes. Intervalle de confiance de 95 % et valeur-P pour la différence en moyennes (ou proportions). Les intervalles de confiance et les valeurs-P ne sont pas ajustés pour plusieurs comparaisons.
[2] Le Test-T a été appliqué pour les variables continues et le test exact de Fisher pour les variables catégorielles.

9.4 Innocuité

Les critères d'évaluation de l'innocuité ont été analysés sur la population retenue pour l'analyse de l'innocuité, qui comprend tous les sujets recevant une capsule Epitomee® ou du placebo après la randomisation, pour tous les EI et les EIG (total de 279 ; n=138 pour Epitomee® et n=141 pour le placebo).

Le traitement Epitomee® a été bien toléré, avec un nombre d'abandons inférieur au sein du groupe Epitomee® qu'au sein du groupe placebo : 19 (13,8 %) et 20 (14,2 %), respectivement. Seulement 2 (1,5 %) des patients Epitomee® ont quitté l'étude en raison d'événements indésirables, contre 5 (3,6 %) patients pour le groupe placebo (**Tableau 4)**. Neuf sujets ont été perdus lors de la phase de suivi sans justifier leur décision et sans avoir déclaré d'événements liés à l'innocuité, 7 (5,1 %) du groupe Epitomee® et 2 (1,4 %) du groupe placebo.

Tableau 4 Résumé des EI donnant lieu au retrait des sujets par système organe-classe MedDRA et lien.

	Epitomee® (N=138)	Placebo (N=141)
	Nombre de sujets ayant connu un événement (% (n))	Nombre de sujets ayant connu un événement (% (n))
Tous les événements indésirables	1,5% (2)	3,6% (5)
Troubles gastro-intestinaux	0,7% (1)	2,8% (4)
Liés	0,7% (1)	2,1% (3)
Infections et infestations	0% (0)	0,7% (1)
Liés	0% (0)	0,7% (1)
Néoplasmes, bénins, malins et non précisés (kystes et polypes compris)	0,7% (1)	0% (0)

Aucune différence n'a été constatée concernant l'incidence des EI entre les deux groupes de l'étude. Les événements indésirables étaient répartis de façon égale entre les groupes en fonction de la gravité. Dans les deux groupes, presque tous les événements indésirables (>95 %) ont été jugés modérés ou légers par le chercheur. Aucun effet indésirable grave lié au dispositif (Serious Adverse Device Effect, SADE) n'a été constaté dans le cadre de l'étude. Deux EI graves ont été observés durant l'étude, un dans chaque groupe, mais aucun n'était lié au traitement à l'étude. Aucun sujet n'est décédé pendant l'étude (**Tableau 5)**.

Tableau 5. Résumé des événements indésirables survenus pendant le traitement par groupe de traitement - Population retenue pour l'analyse de l'innocuité

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Nombre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]	Nombre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]
Nombre de sujets ayant un EI	357	86,2% (119/138)	368	84,4% (119/141)
Grade 3 (grave)	16	8,7% (12/138)	18	7,8% (11/141)
Grade 2 (modéré)	97	37,0% (51/138)	92	34,8% (49/141)
Grade 1 (léger)	244	77,5% (107/138)	258	77,3% (109/141)
Événement indésirable grave lié au traitement	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Nombre d'EI donnant lieu au retrait	2	1,4% (2/138)	5	3,5% (5/141)
Décès	0	0,0% (0/138)	0	0,0% (0/141)

Aucune différence n'a été constatée concernant l'incidence des EI entre les groupes s'agissant de la causalité, de l'issue de l'EI et des mesures prises. La plupart des événements indésirables ont été jugés sans lien avec le traitement à l'étude pour les groupes Epitomee® et placebo (295/357 (82,6 %) et 285/368 (77,4 %), respectivement).
Des infections et des infestations, telles que les infections des voies respiratoires, (c'est-à-dire le rhume banal et la COVID-19) ont affecté le plus grand nombre de sujets participant à l'étude et ont été signalées dans des proportions similaires de sujets dans les deux groupes de l'étude (45,7 % et 45,4 % pour le groupe Epitomee® et le groupe placebo, respectivement) (**Tableau 6**).
Un résumé des événements survenus pendant le traitement qui ont été observés chez au moins 2 % des sujets dans l'analyse de l'innocuité est présenté dans **Tableau 7** par système organe-classe, terme préférentiel (PT) et gravité.

Tableau 6 : Tous les EI liés au traitement présentés par système organe-classe , relation et groupe de traitement - population retenue pour l'analyse de l'innocuité

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Nbre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]	Nbre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]
Tous les événements indésirables	357	86,2% (119/138)	368	84,4% (119/141)
Non liés	295	80,4% (111/138)	285	77,3% (109/141)
Liés	62	30,4% (42/138)	83	34,8% (49/141)
Maladies du système sanguin et lymphatique	4	2,9% (4/138)	2	1,4% (2/141)
Non liés	4	2,9% (4/138)	2	1,4% (2/141)
Cardiopathies	2	1,4% (2/138)	3	0,7% (1/141)
Non liés	2	1,4% (2/138)	3	0,7% (1/141)
Maladies oto-rhino-laryngologiques	2	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Non liés	2	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Maladies oculaires	4	2,9% (4/138)	1	0,7% (1/141)
Non liés	4	2,9% (4/138)	1	0,7% (1/141)
Troubles gastro-intestinaux	83	39,1% (54/138)	98	40,4% (57/141)
Non liés	32	12,3% (17/138)	24	8,5% (12/141)
Liés	51	26,8% (37/138)	74	31,9% (45/141)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	14	9,4% (13/138)	19	10,6% (15/141)
Non liés	13	8,7% (12/138)	18	9,9% (14/141)
Liés	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Troubles hépatobiliaires	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Non liés	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Troubles du système immunitaire	8	5,8% (8/138)	4	2,8% (4/141)
Non liés	8	5,8% (8/138)	4	2,8% (4/141)
Infections et infestations	88	45,7% (63/138)	87	45,4% (64/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Nbre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]	Nbre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]
Non liés	85	43,5% (60/138)	86	44,7% (63/141)
Liés	3	2,2% (3/138)	1	0,7% (1/141)
Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales	23	13,8% (19/138)	21	12,8% (18/141)
Non liés	23	13,8% (19/138)	21	12,8% (18/141)
Investigations	26	13,0% (18/138)	19	8,5% (12/141)
Non liés	21	10,1% (14/138)	15	6,4% (9/141)
Liés	5	2,9% (4/138)	4	2,1% (3/141)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	11	7,2% (10/138)	9	5,7% (8/141)
Non liés	11	7,2% (10/138)	9	5,7% (8/141)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	23	14,5% (20/138)	40	20,6% (29/141)
Non liés	23	14,5% (20/138)	39	19,9% (28/141)
Liés	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Néoplasmes, bénins, malins et non précisés (kystes et polypes compris)	4	2,9% (4/138)	2	1,4% (2/141)
Non liés	4	2,9% (4/138)	2	1,4% (2/141)
Troubles du système nerveux	21	10,9% (15/138)	16	8,5% (12/141)
Non liés	20	10,1% (14/138)	15	7,8% (11/141)
Liés	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Grossesse, affections post-partum et périnatales	3	1,4% (2/138)	0	0,0% (0/141)
Non liés	3	1,4% (2/138)	0	0,0% (0/141)
Troubles psychiatriques	6	3,6% (5/138)	1	0,7% (1/141)
Non liés	6	3,6% (5/138)	1	0,7% (1/141)
Troubles rénaux et urinaires	0	0,0% (0/138)	3	1,4% (2/141)
Non liés	0	0,0% (0/138)	3	1,4% (2/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Nbre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]	Nbre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]
Troubles du système reproductif et mammaire	8	5,1% (7/138)	5	2,8% (4/141)
Non liés	8	5,1% (7/138)	5	2,8% (4/141)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	13	8,0% (11/138)	20	10,6% (15/141)
Non liés	12	7,2% (10/138)	20	10,6% (15/141)
Liés	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Troubles des tissus sous-cutanés et cutanés	8	5,8% (8/138)	6	3,5% (5/141)
Non liés	8	5,8% (8/138)	5	2,8% (4/141)
Liés	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Interventions chirurgicales et médicales	2	1,4% (2/138)	5	3,5% (5/141)
Non liés	2	1,4% (2/138)	5	3,5% (5/141)
Troubles vasculaires	3	2,2% (3/138)	5	2,8% (4/141)
Non liés	3	2,2% (3/138)	5	2,8% (4/141)

Tableau 7. Récapitulatif des événements indésirables liés au traitement (PT avec au moins 2 % des sujets de l'étude) par terme préférentiel et gravité - Population retenue pour l'analyse de l'innocuité

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Nombre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]	Nombre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]
Tous les événements indésirables	357	86,2% (119/138)	368	84,4% (119/141)
Troubles gastro-intestinaux				
Maux de ventre	7	5,1% (7/138)	4	2,1% (3/141)
Léger	6	4,3% (6/138)	2	0,7% (1/141)
Modéré	1	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Distension abdominale	5	3,6% (5/138)	13	7,1% (10/141)
Léger	4	2,9% (4/138)	11	5,7% (8/141)
Modéré	1	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Douleur abdominale	9	6,5% (9/138)	5	2,8% (4/141)
Léger	8	5,8% (8/138)	3	1,4% (2/141)
Modéré	1	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Constipation	16	9,4% (13/138)	24	16,3% (23/141)
Léger	13	7,2% (10/138)	18	12,8% (18/141)
Modéré	2	1,4% (2/138)	5	2,8% (4/141)
Grave	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Diarrhée	7	5,1% (7/138)	9	5,7% (8/141)
Léger	6	4,3% (6/138)	8	5,0% (7/141)
Modéré	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Flatulence	2	1,4% (2/138)	7	5,0% (7/141)
Léger	1	0,7% (1/138)	7	5,0% (7/141)
Modéré	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Reflux gastro-œsophagien	2	1,4% (2/138)	4	2,8% (4/141)
Léger	2	1,4% (2/138)	3	2,1% (3/141)
Modéré	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Nausée	8	5,8% (8/138)	15	9,9% (14/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Nombre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]	Nombre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]
Léger	7	5,1% (7/138)	13	8,5% (12/141)
Modéré	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Grave	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	4	2,9% (4/138)	4	2,8% (4/141)
Léger	2	1,4% (2/138)	4	2,8% (4/141)
Modéré	2	1,4% (2/138)	0	0,0% (0/141)
Troubles du système immunitaire				
Allergie saisonnière	6	4,3% (6/138)	2	1,4% (2/141)
Léger	5	3,6% (5/138)	1	0,7% (1/141)
Modéré	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Infections et infestations				
COVID-19	15	10,9% (15/138)	16	11,3% (16/141)
Léger	10	7,2% (10/138)	13	9,2% (13/141)
Modéré	5	3,6% (5/138)	3	2,1% (3/141)
Gastro-entérite	8	5,8% (8/138)	4	2,8% (4/141)
Léger	5	3,6% (5/138)	3	2,1% (3/141)
Modéré	3	2,2% (3/138)	1	0,7% (1/141)
Gastro-entérite virale	3	2,2% (3/138)	4	2,8% (4/141)
Léger	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Modéré	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Grippe	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Léger	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Modéré	2	1,4% (2/138)	2	1,4% (2/141)
Rhinopharyngite	17	10,9% (15/138)	15	9,9% (14/141)
Léger	16	10,1% (14/138)	15	9,9% (14/141)
Modéré	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Sinusite	5	3,6% (5/138)	5	3,5% (5/141)
Léger	3	2,2% (3/138)	2	1,4% (2/141)
Modéré	1	0,7% (1/138)	3	2,1% (3/141)
Grave	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Nombre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]	Nombre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]
Infection des voies respiratoires supérieures	19	11,6% (16/138)	14	7,8% (11/141)
Léger	14	8,0% (11/138)	11	5,7% (8/141)
Modéré	4	2,9% (4/138)	2	1,4% (2/141)
Grave	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Infection des voies urinaires	5	3,6% (5/138)	4	2,8% (4/141)
Léger	3	2,2% (3/138)	4	2,8% (4/141)
Modéré	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Grave	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales				
Réaction immunitaire	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Léger	2	1,4% (2/138)	1	0,7% (1/141)
Modéré	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Grave	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Investigations				
Augmentation des lipoprotéines de basse densité	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Léger	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs				
Arthralgie	4	2,9% (4/138)	16	9,2% (13/141)
Léger	3	2,2% (3/138)	11	6,4% (9/141)
Modéré	1	0,7% (1/138)	5	2,8% (4/141)
Douleur au dos	5	3,6% (5/138)	7	5,0% (7/141)
Léger	3	2,2% (3/138)	4	2,8% (4/141)
Modéré	1	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Grave	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	11	6,5% (9/138)	9	5,7% (8/141)
Léger	8	4,3% (6/138)	6	3,5% (5/141)
Modéré	2	1,4% (2/138)	3	2,1% (3/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Nombre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]	Nombre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]
Grave	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	5	2,9% (4/138)	4	2,8% (4/141)
Léger	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Modéré	2	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Congestion nasale	1	0,7% (1/138)	6	3,5% (5/141)
Léger	1	0,7% (1/138)	6	3,5% (5/141)

Tous les EI ont été codés par les termes du chercheur à l'aide du Medical Dictionary for Regulatory Authorities [MedDRA] version 26.0

Les sujets ayant connu plusieurs EI n'ont été comptabilisés qu'une fois, la gravité la plus importante ayant été retenue.

Les troubles gastro-intestinaux ont été moins importants en nombre au sein du groupe placebo que parmi les sujets du groupe Epitomee®. Les proportions étaient toutefois quelque peu différentes entre les deux groupes (39,1 % et 40,4 % dans les groupes Epitomee® et placebo, respectivement) (**Tableau 6)**.

Tableau 8. Récapitulatif des événements indésirables gastro-intestinaux par gravité considérés comme possiblement liés, probablement liés et certainement liés au produit expérimental - Population retenue pour l'analyse de l'innocuité

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Nombre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]	Nombre d'événements	Nombre de sujets ayant connu un événement [%(n/N)]
Troubles gastro-intestinaux[1]	51	26,8% (37/138)	74	31,9% (45/141)
Léger	39	20,3% (28/138)	60	23,4% (33/141)
Modéré	12	6,5% (9/138)	13	7,8% (11/141)
Grave	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)

[1] Les sujets ayant connu plusieurs EI n'ont été comptabilisés qu'une fois, la gravité la plus importante ayant été retenue.

Aucune différence importante n'a été observée concernant les électrolytes, le taux total de protéines ou le taux d'hématocrite dans les deux groupes (**Tableau 9)**.

Tableau 9. Valeurs en laboratoire à la randomisation et la semaine 24 (fin du traitement) et variation par rapport au niveau de référence - Population retenue pour l'analyse de l'innocuité.

	Groupe Epitomee®			Groupe placebo		
Paramètre	Moyenne de référence±Écart-type (N)	Moyenne à la semaine 24 ± Écart-type (N)	Variation par rapport à la moyenne de référence±Écart-type (IC)	Moyenne de référence±Écart-type (N)	Moyenne à la semaine 24 ± Écart-type (N)	Variation par rapport à la moyenne de référence±Écart-type (IC)
Sodium (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)
Potassium (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)
Calcium (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)
Magnésium (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)
Hématocrite (%)	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)

Aucun signe d'une altération de l'absorption des médicaments n'a été observé sur la base du contrôle de la tension artérielle, pour les sujets sous antihypertenseur, et du cholestérol à lipoprotéines de basse densité, pour les sujets sous hypolipémiant.

Epitomee® a été par conséquent bien toléré. Aucun problème d'innocuité important n'a été constaté par rapport au placebo.

9.5 *Efficacité*

9.5.1 Analyse des critères d'évaluation primaires

L'étude comporte deux critères d'évaluation co-primaires. Les deux critères se rapportent à la perte de poids 24 semaines après le début du traitement. Le premier critère d'évaluation co-primaire estime le pourcentage de réduction continue du poids 24 semaines après le début du traitement. L'autre critère d'évaluation co-primaire analyse la proportion de patients qui atteignent l'objectif de perdre ≥5 % de leur poids à la semaine 24.
Les critères d'évaluation co-primaires de l'efficacité ont été analysés en utilisant l'ensemble d'analyse complet (population ITT), qui englobe tous les sujets randomisés, qui ont pris au moins une capsule à l'étude après la randomisation et ont effectué une évaluation du poids de référence et au moins une évaluation du poids après le début de l'étude. Pour cette population, les données à la semaine 24 (fin du traitement) étaient disponibles pour 119 cas du groupe Epitomee® et 121 cas du groupe placebo. La comparaison de la différence de la perte de poids totale moyenne entre les groupes 24 semaines après la randomisation fait apparaître une perte de poids plus importante chez les sujets appartenant au groupe Epitomee® par rapport à ceux du groupe placebo : 6,6 % contre 4,6 %, respectivement (**Tableau 10**).
Pour le critère d'évaluation co-primaire I de la variation en pourcentage de la perte de poids totale, l'hypothèse a été testée en imputant d'abord les données manquantes dans la variation en pourcentage du poids total en utilisant plusieurs imputations, et en modélisant la différence moyenne MC entre les groupes à la semaine 24, corrigée du poids de référence (**Tableau 10**). Selon l'analyse ITT-MI, la différence entre les groupes concernant la perte de poids total était statistiquement significative (P<0,0001), ce qui a permis de rejeter l'hypothèse nulle et de démontrer la supériorité par rapport au groupe placebo.

Tableau 10 : Critère d'évaluation co-primaire I : Perte de poids totale en pourcentage par rapport au niveau de référence à la semaine 24 (fin du traitement)

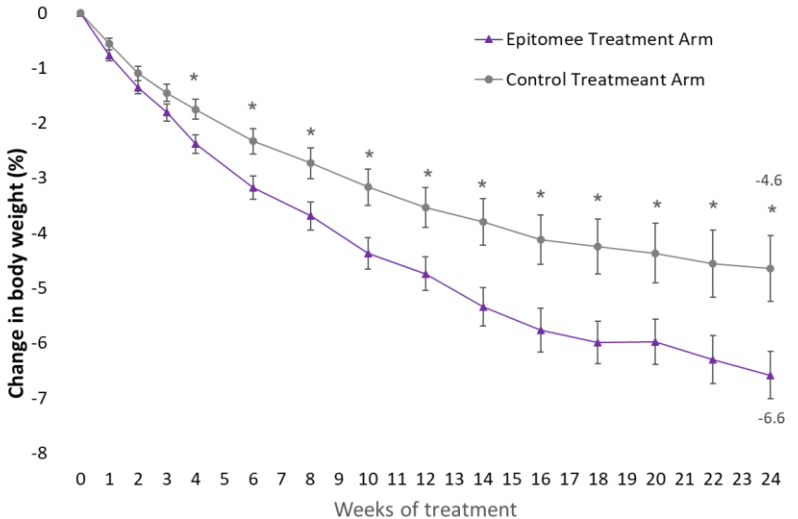
Population FAS (ITT)	Epitomee® (n=138)	Placebo (n=141)
Données observées	N observés = 119 N manquants =19	N observés = 121 N manquants =20
Moyenne (écart-type)	6,6 (6,5)	4,6 (4,7)
Médiane (Min, Max)	6,1 (-7,2 ; 29,5)	4,4 (-5,7 ; 18,9)
Modélisation MMRM (ITT-MI) – Différence moyenne MC [1]		
Moyenne ± écart-type	1,8 (0,5)	
IC (95 %)	0,8 ; I	
Valeur-P **[2]**	<0,0001	
Modélisation ANCOVA (ITT-MI) – Différence moyenne MC [1]		
Moyenne ± écart-type	1,9 (0,7)	
IC (95 %)	0,6 ; 3,3	
Valeur-P **[2]**	0,0054	
Population PP1	Epitomee® (n=113)	Placebo (n=113)
Données observées	N observés = 113 N manquants =0	N observés = 113 N manquants =0
Moyenne (écart-type)	6,7 (6,5)	4,9 (4,8)
Médiane (Min, Max)	6,3 (-7,2 ; 29,5)	4,7 (-5,7 ; 18,9)
Modélisation MMRM – Différence moyenne MC		
Moyenne ± écart-type	2,0 (0,498)	
IC (95 %)	1,2 ; I	
Valeur-P **[2]**	<0,0001	
Population PP2	Epitomee® (n=110)	Placebo (n=107)
Données observées	N observés = 110 N manquants =0	N observés = 107 N manquants =0
Moyenne (écart-type)	6,9 (6,6)	5,1 (4,8)

Médiane (Min, Max)	6,4 (-7,2 ; 29,5)	4,7 (-5,7 ; 18,9)
Modélisation MMRM – Différence moyenne MC		
Moyenne ± écart-type	2,0 (0,5)	
IC (95 %)	1,2 ; I	
Valeur-P **[2]**	<0,0001	

[1] Imputations multiples (MI) des données manquantes.
[2] Valeur-P corrigée en fonction du poids de référence.

La **Figure 3** ci-dessous présente la variation du poids en pourcentage moyenne par rapport au niveau de référence en fonction du temps. Une perte de poids des sujets du groupe Epitomee® a été constatée dès la quatrième semaine, avec une variation moyenne en pourcentage de la masse corporelle total bien supérieure à celle constatée parmi les sujets du groupe placebo (sur la base d'un test). Aucun plateau de perte de poids n'a été observé pendant l'étude RESET de 24 semaines et la perte de poids a été maintenue pendant la période de suivi de 24 semaines.

Figure 3 : Variation moyenne dans le temps en pourcentage de la masse corporelle totale par rapport au niveau de référence.



# 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

Change in body weight (%)	**Variation de la masse corporelle (%)**
Epitomee Treatment Arm	Bras de traitement Epitomee
Control Treatment Arm	Bras de traitement de contrôle

Weeks of treatment	Semaines de traitement
a participants	participants
Rando	Rando
Week	Semaine
Control	Contrôle
Epitomee	Epitomee

Le critère d'évaluation co-primaire, à savoir si la proportion de répondeurs (% de masse corporelle totale ≥ 5 %) ayant pris une capsule Epitomee® à la semaine 24 est sensiblement supérieure au taux seuil de 35 %, a été également atteint (p<0,0001 ; test binomial basé sur le ITT-MI, voir **Tableau 11**), ce qui a permis de rejeter l'hypothèse nulle. Plus de sujets traités avec Epitomee® ont obtenu une perte de poids cliniquement significative ; 55,5 % pour Epitomee® contre 44 % pour le placebo.

Tableau 11. Critère d'évaluation co-primaire II : Taux de répondeurs (% de masse corporelle totale ≥ 5 %) par perte de poids en pourcentage à la semaine 24 (fin du traitement)

N observés	N manquants	Nombre de répondeurs	Proportion (%)	Limite inférieure 95 % IC	Limite supérieure 95 % IC	Valeur-P [1]
Population FAS (ITT)						
119	19	66	55,5	46,1	64,6	<0,0001 [2]
Population PP1						
113	0	64	56,6	47,0	65,9	<0,0001
Population PP2						
110	0	63	57,3	47,5	66,7	<0,0001

[1] Test binomial pour la proportion par rapport au seuil de 35 %.
[2] Imputations multiples des données manquantes.

9.5.2 Analyse des critères d'évaluation secondaires

L'étude RESET comportait plusieurs critères d'évaluation de l'efficacité secondaires pour analyser l'impact de la perte de poids sur d'autres résultats cliniques.
Le traitement Epitomee® s'est traduit par un pourcentage bien plus important de répondeurs ayant

perdu entre 7,5 % et 12,5 % de leur masse corporelle totale par rapport au groupe placebo. Plus précisément, 38,7 % des sujets traités avec Epitomee® ont constaté une perte de masse corporelle totale de ≥ 7,5 %, 26,9 % ont constaté ≥ 10 %, et 16,8 %, ≥ 12,5 %, contre 21,5 %, 10,7 % et 6,6 % des sujets du groupe placebo (FAS, régression logistique **Tableau 12,** et **Tableau 13**). De plus, plus de 10 % des sujets traités par Epitomee® ont perdu au moins 15 % de leur masse corporelle contre 6 % pour les sujets traités par placebo. Les probabilités de faire partie des sujets ayant constaté une perte de poids supérieure ou égale à 7,5 % et 10 % étaient 3,1 et 2,3 fois plus importantes pour le groupe Epitomee® que pour le groupe placebo.

Tableau 12. Répartition de la fréquence du taux de répondeurs par perte de masse corporelle totale en pourcentage par rapport au niveau de référence à la semaine 24 (fin du traitement) pour différentes valeurs seuil– FAS.

Visite	**Analyse du taux de répondeurs (seuil)**	**Groupe de traitement***	**Nombre de répondeurs (n)**	**Proportion (%)**
Semaine 24 - Fin du traitement	Pourcentage de variation de la masse corporelle totale chez les répondeurs (% de masse corporelle totale ≥ 3 %)	Epitomee®	83	69,7
		Placebo	78	64,5
Semaine 24 - Fin du traitement	Pourcentage de variation de la masse corporelle totale chez les répondeurs (% de masse corporelle totale ≥ 7,5 %)	Epitomee®	46	38,7
		Placebo	26	21,5
Semaine 24 - Fin du traitement	Pourcentage de variation de la masse corporelle totale chez les répondeurs (% de masse corporelle totale ≥ 10 %)	Epitomee®	32	26,9
		Placebo	13	10,7
Semaine 24 - Fin du traitement	Pourcentage de variation de la masse corporelle totale chez les répondeurs (% de masse corporelle totale ≥ 12,5 %)	Epitomee®	20	16,8
		Placebo	8	6,6
*Groupe Epitomee® : N observés =119, N manquants=19 // Groupe placebo : N observés N=121, N manquants= 20				

Tableau 13. Différence entre les groupes dans le taux de répondeurs pour différentes valeurs seuil – FAS

Analyse du taux de répondeurs (seuil)	Différence de valeur-*P** entre les groupes
Pourcentage de variation de la masse corporelle totale chez les répondeurs (% de masse corporelle totale ≥ 3 %)	0,3802
Pourcentage de variation de la masse corporelle totale chez les répondeurs (% de masse corporelle totale ≥ 7,5 %)	0,0043
Pourcentage de variation de la masse corporelle totale chez les répondeurs (% de masse corporelle totale ≥ 10 %)	0,0019
Pourcentage de variation de la masse corporelle totale chez les répondeurs (% de masse corporelle totale ≥ 12,5 %)	0,0176
*Régression logistique avec le poids de référence comme covariable	

À la semaine 24, le traitement Epitomee® a permis une diminution plus importante de la perte de poids excédentaire (Excess Weight Loss, EWL),
avec une moyenne (écart-type), de 27,7 % (30,3) par rapport aux sujets placebo qui ont perdu 21,4 % (26,6) (p<0,0043). La variation moyenne (écart-type) de l'IMC à la semaine 24 a été de 2,3 kg/m² (2,3) pour le groupe Epitomee® contre 1,6 kg/m² (1,6) pour le placebo (p=0,0001, FAS, MMRM). Ainsi, davantage de sujets sont passés de la classe d'obésité II à une classe inférieure. La diminution du tour de taille à la semaine 24 a été plus importante pour le groupe Epitomee® : 6±7 cm contre 5±5,7 cm, même si la différence n'était pas significative. L'ampleur de la réduction chez les sujets du groupe Epitomee® n'était pas statistiquement différente de celle observée parmi les sujets du groupe placebo.

Le traitement Epitomee® a permis une amélioration de plusieurs comorbidités liées à l'obésité. Même si les différences entre le groupe Epitomee® et le groupe de contrôle n'étaient pas statistiquement importantes, les valeurs de la pression systolique (-3,7±12,8 et -2,8±11,7, respectivement) et de la pression diastolique (-1,5±7,3 et -1,3±8,4, respectivement) étaient statistiquement meilleures à la semaine 24 de traitement.

À la suite du programme d'interventions relatives au mode de vie, une réduction significative (moyenne±écart-type) des taux d'insuline (-3,3±13,1 et -1,3±5,9) et de triglycérides (-8,4±39,3 et -8,4±28,9) à la semaine 24 a été constatée parmi les sujets du groupe Epitomee® et du groupe de contrôle, respectivement. Toutefois, une réduction significative de la glycémie à jeun (-2,4±10,3) et de l'indice HOMA IR (-0,9±3,7) , a été observée uniquement chez les sujets du groupe Epitomee® (même si la différence entre les groupes n'était pas significative). De plus, un nombre plus important de sujets traités par Epitomee® présentant un prédiabète lors de la visite de référence a retrouvé des taux de glycémie normaux par rapport au groupe placebo.

.

Enfin, les sujets traités avec Epitomee® ont constaté une amélioration plus importante de la qualité de vie concernant plusieurs critères du questionnaire IWQOL-Lite-CT, ainsi que de la fonction physique par rapport aux sujets traités par placebo, avec un score de la fonction physique statistiquement significatif et des scores totaux et physiques légèrement significatifs.

10. EXPLICATION DES SYMBOLES

Dispositifs médicaux - Symboles à utiliser avec les étiquettes des dispositifs médicaux, l'étiquetage et les informations à fournir relatifs aux dispositifs médicaux

Symbole	Explication
	Fabricant
	Dispositif médical
	Identifiant unique de dispositif
	Représentant autorisé dans l'Union européenne
	Date limite de consommation

	Référence catalogue
	Code de lot
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
	Limite de température
	Consulter la notice d'utilisation
	Avertissement

CE 0476	Marquage CE
	Pays de fabrication
	Importateur
	Distributeur

	Uniquement sur ordonnance
	À usage unique

 Fabricant légal :
Epitomee Medical
17 Hatochen St.
Caesarea 3079892, Israël
www.epitomeemedical.com
info@epitomeemedical.com

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

CE 0476

Représentant dans l'UE :
MedNet EC-REP IIb GmbH,
Borkstrasse 10,
48163 Munster, Allemagne