

Istruzioni per l'uso

Rx only

Indice

1. DESCRIZIONE DEL PRODOTTO 4
1.1 Modalità di fornitura 6
1.2 Conservazione 6
2. INDICAZIONI PER L'USO 7
3. CONTROINDICAZIONI 7
4. AVVERTENZE 7
5. PRECAUZIONI 8
6. ISTRUZIONI PER L'USO 9
7. INFORMAZIONI SUI COMPONENTI 9
8. POTENZIALI REAZIONI AVVERSE 10
9. STUDI CLINICI 11
9.1 Progetto dello studio 11
9.2 Endpoint dello studio 11
9.3 Dati demografici e caratteristiche iniziali della popolazione oggetto di studio 12
9.4 Sicurezza 15

9.5 *Efficacia* 26
9.5.1 Analisi degli endpoint principali 26
9.5.2 Analisi degli endpoint secondari..... 30
10. SPIEGAZIONE DEI SIMBOLI 34

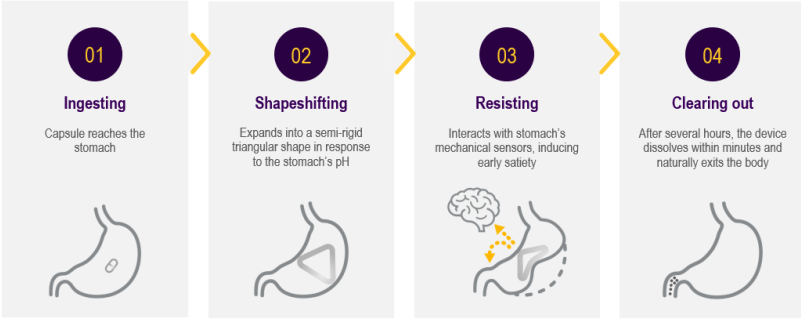
1. DESCRIZIONE DEL PRODOTTO

Epitomee® è una capsula da assumere per via orale che favorisce la sensazione di sazietà e può aiutare i pazienti nella gestione del peso. Epitomee® non è sistemico e agisce direttamente nello stomaco. Epitomee® è costituito da particelle di idrogel superassorbenti racchiuse in celle che vengono gonfiate per formare una matrice tridimensionale a forma triangolare, progettata per occupare volume nello stomaco, favorire la sensazione di sazietà e aiutare i pazienti nella gestione del peso. I pazienti devono assumere 2 capsule al giorno con acqua prima di pranzo e cena.

Nello stomaco, le particelle superassorbenti all'interno delle celle assorbono efficacemente l'acqua e si gonfiano, portando alla dilatazione delle celle fino alla forma triangolare finale. Epitomee® è progettato per occupare un volume minimo a dimensioni relativamente grandi. È progettato per essere sufficientemente piccolo da muoversi liberamente all'interno dello stomaco a riposo ma sufficientemente grande e rigido da essere in grado di resistere, sopportare e spingere delicatamente contro le onde dei movimenti peristaltici della parete dello stomaco per favorire il senso di sazietà.

Epitomee® passa attraverso l'apparato digerente, mantenendo la sua struttura tridimensionale nello stomaco, prima di scomporsi nell'intestino tenue, consentendo alle particelle di gel di scorrere lungo il tratto gastrointestinale (GI) ed essere eliminate attraverso i normali movimenti intestinali.

Nella **Figura 1** seguente è illustrata l'ingestione di **Epitomee®** e la modalità di passaggio attraverso il tratto gastrointestinale.



Ingestione La capsula raggiunge lo stomaco	**Mutazione della forma** Si dilata in una forma triangolare semirigida in risposta al pH dello stomaco	**Resistenza** Interagisce con i sensori meccanici dello stomaco, inducendo un senso di sazietà precoce	**Espulsione** Dopo diverse ore, il dispositivo si dissolve in pochi minuti ed esce naturalmente dal corpo

1.1 Modalità di fornitura

Epitomee® viene fornito in una scatola di cartone contenente 1 o 4 blister. Ogni blister contiene 14 capsule, ciascuna delle quali dev'essere assunta con acqua prima di pranzo e cena.

Figura 2. Confezione in blister di Epitomee®



1.2 Conservazione

- I blister di Epitomee® devono essere mantenuti chiusi e conservati a temperatura compresa tra 15°C e 25°C (59°F - 77°F).
- Epitomee® dev'essere conservato nel blister originale fino al momento dell'uso.

2. INDICAZIONI PER L'USO

Epitomee® è indicato per agevolare la perdita di peso in pazienti di età pari o superiore a 18 anni in sovrappeso (BMI 25-30 kg/m^2) o obesi (BMI 30-40 kg/ m^2) che non hanno raggiunto i risultati desiderati tramite dieta ed esercizio fisico. Epitomee® è ideato per essere utilizzato come coadiuvante di dieta ed esercizio fisico

3. CONTROINDICAZIONI

Epitomee® è controindicato nelle seguenti condizioni:

- Gravidanza
- Anamnesi di reazione allergica a uno o più componenti del dispositivo: sale sodico dell'acido poliacrilico reticolato, idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), biossido di titanio, cellulosa acetoftalato, idrossipropilcellulosa, chitosano (vegano), dietilftalato, trietilcitrato, acetato di cellulosa, acetiltributilcitrato, copolimero di alcol polivinilico e polietilene.

4. AVVERTENZE



Leggere attentamente il presente foglietto illustrativo prima di usare Epitomee®.



Tenere fuori dalla portata dei bambini.



Epitomee® può influire sull'assorbimento dei farmaci. Leggere attentamente la Sezione 6.



Non usare Epitomee® dopo la data di scadenza stampata sulla confezione del prodotto.

5. PRECAUZIONI

- In caso di eventi avversi gravi o persistenti, i pazienti devono contattare immediatamente un operatore sanitario (HCP). In caso di grave reazione allergica o forte dolore addominale, i pazienti devono interrompere l'assunzione del prodotto fino a quando non hanno parlato con un operatore sanitario.
- I pazienti che presentano sintomi di disfagia che possono influire sulla capacità di deglutire le capsule hanno maggiori probabilità di avere difficoltà nella deglutizione della capsula.
- Non consumare Epitomee® se le confezione è danneggiata.
- Gettare le capsule rotte, schiacciate o danneggiate.
- Utilizzare con cautela nei pazienti con patologie gastrointestinali attive come reflusso gastroesofageo (GERD), ulcere o bruciore di stomaco.
- Evitare l'uso in pazienti affetti dalle seguenti patologie:
  - Anomalie anatomiche dell'esofago, tra cui membrane, anelli e diverticoli.
  - Sospette stenosi (come i pazienti affetti da morbo di Crohn).
  - Le complicanze derivanti da precedenti interventi chirurgici gastrointestinali potrebbero influire sul transito e sulla motilità gastrointestinale.
- Epitomee® NON è un sostituto alimentare. Non viene assorbito dall'organismo e pertanto non ha alcun valore nutrizionale o calorico.
- Epitomee® deve essere assunto sotto la supervisione di un medico come parte di un programma strutturato per la perdita di peso. La mancata osservanza delle istruzioni dietetiche e di esercizio fisico prescritte può comportare la mancata perdita di peso.

6. ISTRUZIONI PER L'USO

Epitomee® deve essere assunto con acqua due volte al giorno, 30 minuti prima dei pasti principali (preferibilmente pranzo e cena). Ogni dose è costituita da 1 capsula fornita in un blister.

Per ogni dose, i pazienti devono seguire questa procedura:

1. Estrarre la capsula di Epitomee® dalla confezione originale prima dell'uso.
2. Deglutire la capsula con 2 bicchieri d'acqua (8 fl oz/250 ml ciascuno).
3. Aspettare 30 minuti prima di iniziare il pasto.

Se si salta una dose prima del pasto, dare istruzioni al paziente di assumere Epitomee® durante quel pasto seguendo le istruzioni per l'uso e deglutire una capsula con due bicchieri d'acqua.

Per evitare l'impatto sull'assorbimento dei farmaci:

- Non è noto l'effetto dell'uso concomitante di Epitomee® su tutti i farmaci. Pertanto, tutti i farmaci che vengono assunti una volta al giorno devono essere assunti prima di assumere la capsula di Epitomee® al mattino (a digiuno o a colazione) o dopo aver assunto la capsula di Epitomee® prima di coricarsi, secondo prescrizione medica.
- Per tutti i farmaci che devono essere assunti con del cibo, il farmaco deve essere assunto dopo l'inizio del pasto.

7. INFORMAZIONI SUI COMPONENTI

Una capsula di Epitomee® contiene 339 mg di sale sodico dell'acido poliacrilico reticolato.

8. POTENZIALI REAZIONI AVVERSE

Gli effetti avversi sono stati monitorati nello studio cardine RESET, durante le 28 settimane del periodo di sperimentazione. L'incidenza complessiva di eventi avversi durante il trattamento con Epitomee® non è stata diversa da quella riscontrata con il placebo (rispettivamente 86,2% nel gruppo trattato con Epitomee® e 84,4% nel gruppo trattato con placebo). In entrambi i gruppi di trattamento, la maggior parte (>95%) degli eventi avversi è stata valutata dal ricercatore come di intensità lieve o moderata. Il numero di pazienti che hanno presentato eventi avversi che hanno portato al ritiro dallo studio è stato inferiore con Epitomee® rispetto al placebo. Durante lo studio, non si sono verificati gravi effetti avversi del dispositivo (SADE). Nessuno dei due gravi effetti avversi emergenti dal trattamento, che si sono verificati durante lo studio, si è dimostrato correlato al trattamento in sperimentazione. Durante la sperimentazione non si sono verificati decessi. I tassi di eventi avversi gastrointestinali sono stati simili tra i trattamenti con Epitomee® e con placebo.

Di seguito sono elencati gli effetti avversi gastrointestinali osservati e potenzialmente associati all'uso di Epitomee®.

Tabella 1. Potenziali eventi gastrointestinali avversi (percentuali osservate rispetto al placebo)*

Maggiore rispetto al placebo	Inferiore rispetto al placebo	Uguale al placebo	Non osservato
• Disturbi addominali (dolore, crampi)	• Stipsi • Nausea • Distensione addominale (gonfiore) • Flatulenza • Reflusso gastroesofageo (GERD) • Vomito	• Tutti gli eventi avversi gastrointestinali combinati (93,5% lievi) • Diarrea	• Conseguenze negative per la salute derivanti dalla perdita di peso • Reazione allergica • Ostruzione intestinale • Soffocamento • Morte • Atonia o ipomotilità gastrointestinale • Interazione con altri farmaci • Necessità di intervento chirurgico d'urgenza

*Tassi osservati nello studio cardine RESET

9. STUDI CLINICI

La sicurezza e l'efficacia di Epitomee® sono state studiate nello studio cardine RESET della durata di 6 mesi.

9.1 Progetto dello studio

La sperimentazione RESET randomizzata per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della capsula (ClinicalTrials.gov, NCT04222322) è stata una sperimentazione multicentrica, prospettica, randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo, volta a valutare la sicurezza e l'efficacia di Epitomee® sul peso corporeo per 24 settimane in 279 soggetti sovrappeso e obesi (affetti o meno da prediabete). I soggetti sono stati randomizzati nei gruppi Epitomee® o placebo. Tutti i soggetti hanno ricevuto un programma di intervento sullo stile di vita di intensità moderata per tutta la durata della sperimentazione.

La selezione ha incluso pazienti di età superiore a 18 anni. I pazienti affetti da prediabete dovevano rispondere a uno o entrambi i seguenti criteri: FPG ≥ 100 mg/dl e < 126 mg/dl e/o HbA1c ≥ 5,7% e ≤ 6,4% oltre che non trattati o trattati con dose stabile di metformina (dose fino a 2000 mg/dl) da almeno 4 mesi. I pazienti affetti da comorbilità (dislipidemia o ipertensione) dovevano essere stabili con i rispettivi farmaci per l'ipertensione e modificatori dei lipidi. Pazienti sono stati esclusi se in gravidanza, affetti da diabete di tipo I o di tipo II, con cardiopatia avanzata, sottoposti a trattamento cronico con steroidi o con anamnesi nota di malattia gastrointestinale o endocrina.

9.2 Endpoint dello studio

L'obiettivo principale è stato il confronto tra la perdita di peso ottenuta in 24 settimane con Epitomee® combinato con un programma di intervento sullo stile di vita di intensità moderata e quella ottenuta con un placebo di aspetto corrispondente combinato con un programma di intervento sullo stile di vita di intensità moderata.

Gli endpoint di efficacia co-primari sono stati:

- un confronto per evidenziare la differenza tra la perdita di peso corporeo media, a 24 settimane dalla randomizzazione, tra i gruppi trattati con Epitomee® e con placebo.

- la percentuale di soggetti che hanno risposto al trattamento, ovvero soggetti nel gruppo

trattato con Epitomee®, che hanno perso almeno il 5% di peso rispetto a quello basale, a 24 settimane dalla randomizzazione.

L'endpoint di sicurezza è stato l'incidenza di tutti gli eventi avversi (EA) e di eventi avversi gravi (SAE) in un'analisi della popolazione di sicurezza, definita come la coorte, che include tutti i soggetti che hanno assunto almeno una capsula allo studio di Epitomee® o placebo dopo la randomizzazione.

Gli endpoint di efficacia co-primari sono stati inclusi nella popolazione Full Analysis Set (FAS), definita la coorte di tutti i soggetti randomizzati, che hanno assunto almeno una capsula allo studio dopo la randomizzazione e hanno completato la valutazione basale e almeno una valutazione post-basale del peso.

Il FAS è servito come set di analisi principale per la valutazione principale dell'efficacia. Per analisi co-primarie, secondarie e di supporto sono stati utilizzati PP #1 (definito come un sottoinsieme del FAS che include soggetti che non hanno commesso gravi violazioni del protocollo e che hanno rispettato almeno al 75% l'assunzione delle capsule) e PP #2 (definito come un sottoinsieme del FAS che include soggetti che non hanno commesso gravi violazioni del protocollo e che hanno rispettato almeno all'85% l'assunzione delle capsule). Il set di analisi di sicurezza è servito per l'analisi di tutti gli endpoint di sicurezza.

9.3 Dati demografici e caratteristiche iniziali della popolazione oggetto di studio

444 soggetti, in totale, sono stati sottoposti a screening per l'idoneità a partecipare alla sperimentazione. Di questi candidati, 279 sono stati randomizzati 1:1 per ricevere Epitomee® (138) o placebo (141). 39 soggetti, in totale, hanno interrotto precocemente il trattamento nel corso dello studio, tra cui 19 (13,8%) nel gruppo trattato con Epitomee® e 20 (14,2%) nel gruppo trattato con placebo. Di conseguenza, 240 soggetti hanno portato a termine lo studio, 119/138 nel gruppo trattato con Epitomee® e 121/141 nel gruppo trattato con placebo. Dei soggetti che hanno interrotto il trattamento, 12 (4,3%) hanno ritirato il loro consenso (6 in ciascun gruppo) durante lo studio; motivi personali sono stati citati come ragioni più comuni. Nove soggetti si sono allontanati nel follow-up senza specificare i motivi della loro decisione, 7 (5,1%) e 2 (1,4%) soggetti rispettivamente dai gruppi trattati con Epitomee® e con placebo. Il trattamento oggetto dello studio è stato interrotto in 2 (1,4%) e 5 (3,5%) soggetti rispettivamente nei gruppi trattati con Epitomee® e con placebo, a causa di eventi avversi **(Tabella 2).**

Tabella 2. Tasso di abbandoni per motivi gravi

Motivo di interruzione dello studio	Gruppo di trattamento			
	Epitomee® (n=138)		Placebo (n=141)	
	N	%	N	%
Evento avverso	2	10,53	5	25,00
Ritiro del consenso	6	31,58	6	30,00
Richiesta da parte del ricercatore	0	0,00	1	5,00
Perso al follow-up/mancato ritorno	7	36,84	2	10,00
Deviazione grave dal protocollo	0	0,00	2	10,00
Non conformità	2	10,53	2	10,00
Altro	0	0,00	2	10,00
Gravidanza	2	10,53	0	0,00

La maggior parte dei soggetti in entrambi i gruppi era caucasica (rispettivamente il 70,3% e il 65,2% nei gruppi trattati con Epitomee® e con placebo); i soggetti neri o afroamericani hanno costituito rispettivamente il 21,0% e il 24,1% del campione totale nei gruppi trattati con Epitomee® e con placebo.
I gruppi sono stati creati in modo equamente corrispondente per genere ed età **(Tabella 3).** La maggior parte dei soggetti era rappresentata da donne (rispettivamente l'80,4% e il 79,4% nei gruppi trattati con Epitomee® e con placebo) di età compresa tra 40 e 65 anni (età media 48,5 e BMI medio 34,1 nel gruppo trattato con Epitomee®; età media 48,6 e BMI medio 33,7 nel gruppo trattato con placebo) (rispettivamente il 66,7% e il 67,4% nei gruppi trattati con Epitomee® e con placebo). Il peso medio al momento dell'inclusione nello studio era 95,9 kg (211,4 libbre) nel gruppo trattato con Epitomee® e 95,7 kg (211,0 libbre) nel gruppo trattato con placebo. La circonferenza media della vita era 106,7 cm nel gruppo trattato con Epitomee® e 107,6 cm nel gruppo trattato con placebo. I soggetti sono stati suddivisi tra i gruppi in base al loro stato glicemico al momento della randomizzazione con il 57,2% e il 63,8% di soggetti normoglicemici nei gruppi Epitomee® e di controllo, rispettivamente, e il 39,1% e il 35,5% di soggetti prediabetici nei gruppi Epitomee® e placebo, rispettivamente. Ipertensione era presente nel 27,5% dei soggetti trattati con Epitomee® rispetto al 24,8% nel gruppo trattato con placebo **(Tabella 3)**.

Tabella 3. Riepilogo delle caratteristiche demografiche e di base del soggetto – Popolazione FAS

	Epitomee® N=138	**Placebo N=141**	**Differenza (95% CI) [1]**	**Valore-P [2]**
Età (anni), Media ± SD (N)	48,5 ± 12,5 (138)	48,6 ± 12,4 (141)	-0,1 (-3,1, 2,8)	0,9222
Genere, % (n/N)				0,8818
Femmine	80,4% (111/138)	79,4% (112/141)	1,0% (-8,4%, 10,4%)	
Maschi	19,6% (27/138)	20,6% (29/141)	-1,0% (-10,4%, 8,4%)	
Razza/Etnia, % (n/N)				0,6050
Caucasica	70,3% (97/138)	65,2% (92/141)	5,0% (-5,9%, 16,0%)	
Nera o Afroamericana	21,0% (29/138)	24,1% (34/141)	-3,1% (-12,9%, 6,7%)	
Ispanica/Latina	2,2% (3/138)	0,7% (1/141)	1,5% (-1,3%, 4,3%)	
Asiatica	1,4% (2/138)	3,5% (5/141)	-2,1% (-5,7%, 1,5%)	
Indiano americano o nativo dell'Alaska	0,7% (1/138)	1,4% (2/141)	-0,7% (-3,1%, 1,7%)	
Multirazziale	2,9% (4/138)	5,0% (7/141)	-2,1% (-6,6%, 2,5%)	
Sconosciuta/Non dichiarata	1,4% (2/138)	0,0% (0/141)	1,4% (-0,5%, 3,4%)	
Peso (kg), Media ± SD (N)	95,9 ± 15,4 (138)	95,7 ± 15,4 (141)	0,1 (-3,5, 3,8)	0,9409
Altezza (cm), Media ± SD (N)	167,3 ± 9,1 (138)	168,2 ± 8,7 (141)	-0,9 (-3,0, 1,2)	0,4135
BMI (kg/m^2), Media ± SD (N)	34,1 ± 3,3 (138)	33,7 ± 3,4 (141)	0,4 (-0,4, 1,2)	0,3197
Circonferenza vita (cm), Media ± SD (N)	106,7 ± 11,1 (138)	107,6 ± 11,7 (141)	-0,9 (-3,6, 1,8)	0,5124
Categorie di peso, % (n/N)				0,1454
Sovrappeso	9,4% (13/138)	16,3% (23/141)	-6,9% (-14,7%, 0,9%)	
Obesi di Classe I	47,8% (66/138)	44,7% (63/141)	3,1% (-8,6%, 14,8%)	
Obesi di Classe II	39,1% (54/138)	38,3% (54/141)	0,8% (-10,6%, 12,3%)	
Obesi di Classe III	3,6% (5/138)	0,7% (1/141)	2,9% (-0,5%, 6,3%)	
Comorbidità, % (n/N)				0,8082

	Epitomee® N=138	**Placebo N=141**	**Differenza (95% CI) [1]**	**Valore-P [2]**
Diabete	0,7% (1/138)	0,7% (1/141)	0,0% (-2,0%, 2,0%)	
Patologia cardiovascolare	41,3% (57/138)	39,7% (56/141)	1,6% (-9,9%, 13,1%)	
Ipertensione	27,5% (38/138)	24,8% (35/141)	2,7% (-7,6%, 13,0%)	
Sindrome metabolica	13,8% (19/138)	16,3% (23/141)	-2,5% (-10,9%, 5,8%)	
Colesterolo LDL (mg/dl), Media ± SD (N)	116,5 ± 31,4 (136)	117,0 ± 31,2 (139)	-0,5 (-8,0, 6,9)	0,8885
Colesterolo HDL (mg/dl), Media ± SD (N)	56,3 ± 14,9 (136)	54,6 ± 15,3 (139)	1,8 (-1,8, 5,3)	0,3352
Pressione sistolica (mmHg), Media ± SD (N)	120,9 ± 14,2 (138)	121,1 ± 13,4 (141)	-0,1 (-3,4, 3,1)	0,9311
Pressione diastolica (mmHg), Media ± SD (N)	77,3 ± 10,6 (138)	77,9 ± 9,2 (141)	-0,6 (-2,9, 1,7)	0,6124
Glicemia a digiuno (mg/dl), Media ± SD (N)	91,3 ± 10,9 (135)	91,6 ± 10,1 (137)	-0,2 (-2,7, 2,3)	0,8530
Fumo, % (n/N)	2,2% (3/138)	2,1% (3/141)	0,0% (-3,4%, 3,5%)	1,0000

[1] Differenza calcolata per la comparabilità tra i due gruppi. Intervallo di confidenza al 95% e valore p per la differenza nelle medie (o proporzioni). Gli intervalli di confidenza e i valori p non sono aggiustati per confronti multipli.
[2] Per le variabili continue è stato applicato il test T mentre il test esatto di Fisher è stato applicato per le variabili categoriali.

9.4 Sicurezza

Gli endpoint di sicurezza sono stati analizzati sulla popolazione di sicurezza, definita come la coorte che include qualsiasi soggetto trattato con Epitomee® o placebo dopo la randomizzazione, per tutti gli eventi avversi (AE) e gli eventi avversi gravi (SAE) (in totale 279; n=138 trattati con Epitomee® e n=141 trattati con placebo).

Il trattamento con Epitomee® è stato ben tollerato, con meno abbandoni di pazienti nel gruppo trattato con Epitomee® rispetto al gruppo trattato con placebo: rispettivamente 19 (13,8%) e 20 (14,2%). Solo 2 (1,5%) dei pazienti trattati con Epitomee® hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi rispetto a 5 (3,6%) pazienti del gruppo trattato con placebo **(Tabella 4)**. Nove

soggetti si sono allontanati al follow-up senza specificare i motivi della loro decisione e senza segnalare eventi correlati alla sicurezza, 7 (5,1%) del gruppo trattato con Epitomee® e 2 (1,4%) del gruppo trattato con placebo.

Tabella 4. Riepilogo degli eventi avversi che hanno portato al ritiro di soggetti in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla correlazione.

	Epitomee® (N=138)	Placebo (N=141)
	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi (% (n))	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi (% (n))
Tutti gli eventi avversi	1,5% (2)	3,6% (5)
Disturbi gastrointestinali	0,7% (1)	2,8% (4)
Correlati	0,7% (1)	2,1% (3)
Infezioni e infestazioni	0% (0)	0,7% (1)
Correlati	0% (0)	0,7% (1)
Neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi)	0,7% (1)	0% (0)

Non sono emerse differenze nell'incidenza di eventi avversi tra i gruppi oggetti dello studio. Gli eventi avversi sono stati equamente distribuiti tra i gruppi quando valutati in base alla gravità. In entrambi i gruppi, quasi tutti (>95%) gli eventi avversi sono stati valutati dal ricercatore come di intensità lieve o moderata. Durante lo studio, non si sono verificati gravi effetti avversi del dispositivo (SADE). Si sono verificati due eventi avversi (AE) gravi durante lo studio, uno in ciascun gruppo, nessuno dei quali correlato al trattamento oggetto di studio. Non si sono verificati decessi durante la sperimentazione **(Tabella 5)**.

Tabella 5. Riepilogo degli eventi avversi emergenti durante il trattamento per gruppo di trattamento – Popolazione di sicurezza

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Numero di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]	Numero di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]
Numero di soggetti che hanno manifestato eventi avversi (AE)	357	86,2% (119/138)	368	84,4% (119/141)
Grado 3 (Grave)	16	8,7% (12/138)	18	7,8% (11/141)
Grado 2 (Moderato)	97	37,0% (51/138)	92	34,8% (49/141)
Grado 1 (Lieve)	244	77,5% (107/138)	258	77,3% (109/141)
Evento avverso grave causato dal trattamento	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Numero di eventi avversi che hanno portato a ritiro	2	1,4% (2/138)	5	3,5% (5/141)
Morte	0	0,0% (0/138)	0	0,0% (0/141)

Non si sono riscontrate differenze nell'incidenza di eventi avversi tra i gruppi in relazione a causalità, esito dell'evento avverso e azioni intraprese. In entrambi i gruppi trattati con Epitomee® e con Placebo, la maggior parte degli eventi avversi è stata valutata come non correlata al dispositivo oggetto di sperimentazione (rispettivamente 295/357 (82,6%) e 285/368 (77,4%)).
Infezioni e infestazioni, come infezioni delle vie respiratorie (ad es. raffreddore comune e COVID-19), hanno interessato il numero più elevato di soggetti coinvolti nello studio e sono state segnalate in proporzioni simili in soggetti appartenenti ad entrambi i gruppi coinvolti nello studio (rispettivamente 45,7% e 45,4% nel gruppo trattato con Epitomee® e in quello trattato con placebo) **(Tabella 6)**.
Un riepilogo degli eventi emergenti dal trattamento che si sono verificati in almeno il 2% dei soggetti nel set di analisi di sicurezza si è presentato in **Tabella 7** per SOC, termine preferenziale (PT) e gravità.

Tabella 6: Tutti gli eventi avversi emersi dal trattamento riepilogati per SOC, correlazione e gruppo di trattamento – popolazione di sicurezza

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	N. di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]	N. di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]
Tutti gli eventi avversi	357	86,2% (119/138)	368	84,4% (119/141)
Non correlati	295	80,4% (111/138)	285	77,3% (109/141)
Correlati	62	30,4% (42/138)	83	34,8% (49/141)
Patologie del sistema sanguigno e linfatico	4	2,9% (4/138)	2	1,4% (2/141)
Non correlate	4	2,9% (4/138)	2	1,4% (2/141)
Patologie cardiache	2	1,4% (2/138)	3	0,7% (1/141)
Non correlate	2	1,4% (2/138)	3	0,7% (1/141)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	2	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Non correlate	2	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Patologie degli occhi	4	2,9% (4/138)	1	0,7% (1/141)
Non correlate	4	2,9% (4/138)	1	0,7% (1/141)
Disturbi gastrointestinali	83	39,1% (54/138)	98	40,4% (57/141)
Non correlati	32	12,3% (17/138)	24	8,5% (12/141)
Correlati	51	26,8% (37/138)	74	31,9% (45/141)
Patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione	14	9,4% (13/138)	19	10,6% (15/141)
Non correlate	13	8,7% (12/138)	18	9,9% (14/141)
Correlate	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Patologie epatobiliari	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Non correlate	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Patologie del sistema immunitario	8	5,8% (8/138)	4	2,8% (4/141)
Non correlate	8	5,8% (8/138)	4	2,8% (4/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	N. di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]	N. di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]
Infezioni e infestazioni	88	45,7% (63/138)	87	45,4% (64/141)
Non correlate	85	43,5% (60/138)	86	44,7% (63/141)
Correlate	3	2,2% (3/138)	1	0,7% (1/141)
Lesioni, avvelenamenti e complicanze procedurali	23	13,8% (19/138)	21	12,8% (18/141)
Non correlati	23	13,8% (19/138)	21	12,8% (18/141)
Indagini	26	13,0% (18/138)	19	8,5% (12/141)
Non correlate	21	10,1% (14/138)	15	6,4% (9/141)
Correlate	5	2,9% (4/138)	4	2,1% (3/141)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	11	7,2% (10/138)	9	5,7% (8/141)
Non correlati	11	7,2% (10/138)	9	5,7% (8/141)
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo	23	14,5% (20/138)	40	20,6% (29/141)
Non correlati	23	14,5% (20/138)	39	19,9% (28/141)
Correlati	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi)	4	2,9% (4/138)	2	1,4% (2/141)
Non correlate	4	2,9% (4/138)	2	1,4% (2/141)
Disturbi del sistema nervoso	21	10,9% (15/138)	16	8,5% (12/141)
Non correlati	20	10,1% (14/138)	15	7,8% (11/141)
Correlati	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	3	1,4% (2/138)	0	0,0% (0/141)
Non correlate	3	1,4% (2/138)	0	0,0% (0/141)
Disturbi psichiatrici	6	3,6% (5/138)	1	0,7% (1/141)
Non correlati	6	3,6% (5/138)	1	0,7% (1/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	N. di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]	N. di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]
Patologie renali e dell'apparato urinario	0	0,0% (0/138)	3	1,4% (2/141)
Non correlate	0	0,0% (0/138)	3	1,4% (2/141)
Patologie dell'apparato riproduttivo e delle mammelle	8	5,1% (7/138)	5	2,8% (4/141)
Non correlate	8	5,1% (7/138)	5	2,8% (4/141)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	13	8,0% (11/138)	20	10,6% (15/141)
Non correlate	12	7,2% (10/138)	20	10,6% (15/141)
Correlate	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo	8	5,8% (8/138)	6	3,5% (5/141)
Non correlate	8	5,8% (8/138)	5	2,8% (4/141)
Correlate	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Interventi chirurgici e medici	2	1,4% (2/138)	5	3,5% (5/141)
Non correlati	2	1,4% (2/138)	5	3,5% (5/141)
Patologie vascolari	3	2,2% (3/138)	5	2,8% (4/141)
Non correlate	3	2,2% (3/138)	5	2,8% (4/141)

Tabella 7. Riepilogo degli eventi avversi emergenti dal trattamento (Termine preferito (PT) con almeno il 2% della popolazione dello studio) per termine preferito e gravità - popolazione di sicurezza

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Numero di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]	Numero di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]
Tutti gli eventi avversi	357	86,2% (119/138)	368	84,4% (119/141)
Disturbi gastrointestinali				
Fastidio addominale	7	5,1% (7/138)	4	2,1% (3/141)
Lieve	6	4,3% (6/138)	2	0,7% (1/141)
Moderato	1	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Distensione addominale	5	3,6% (5/138)	13	7,1% (10/141)
Lieve	4	2,9% (4/138)	11	5,7% (8/141)
Moderata	1	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Dolore addominale	9	6,5% (9/138)	5	2,8% (4/141)
Lieve	8	5,8% (8/138)	3	1,4% (2/141)
Moderato	1	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Stipsi	16	9,4% (13/138)	24	16,3% (23/141)
Lieve	13	7,2% (10/138)	18	12,8% (18/141)
Moderata	2	1,4% (2/138)	5	2,8% (4/141)
Grave	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Diarrea	7	5,1% (7/138)	9	5,7% (8/141)
Lieve	6	4,3% (6/138)	8	5,0% (7/141)
Moderata	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Flatulenza	2	1,4% (2/138)	7	5,0% (7/141)
Lieve	1	0,7% (1/138)	7	5,0% (7/141)
Moderata	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Reflusso gastroesofageo	2	1,4% (2/138)	4	2,8% (4/141)
Lieve	2	1,4% (2/138)	3	2,1% (3/141)
Moderato	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Nausea	8	5,8% (8/138)	15	9,9% (14/141)
Lieve	7	5,1% (7/138)	13	8,5% (12/141)
Moderata	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Numero di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]	Numero di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]
Grave	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione				
Affaticamento	4	2,9% (4/138)	4	2,8% (4/141)
Lieve	2	1,4% (2/138)	4	2,8% (4/141)
Moderato	2	1,4% (2/138)	0	0,0% (0/141)
Patologie del sistema immunitario				
Allergia stagionale	6	4,3% (6/138)	2	1,4% (2/141)
Lieve	5	3,6% (5/138)	1	0,7% (1/141)
Moderata	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Infezioni e infestazioni				
COVID-19	15	10,9% (15/138)	16	11,3% (16/141)
Lieve	10	7,2% (10/138)	13	9,2% (13/141)
Moderata	5	3,6% (5/138)	3	2,1% (3/141)
Gastroenterite	8	5,8% (8/138)	4	2,8% (4/141)
Lieve	5	3,6% (5/138)	3	2,1% (3/141)
Moderata	3	2,2% (3/138)	1	0,7% (1/141)
Gastroenterite virale	3	2,2% (3/138)	4	2,8% (4/141)
Lieve	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Moderata	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Influenza	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Lieve	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Moderata	2	1,4% (2/138)	2	1,4% (2/141)
Rinofaringite	17	10,9% (15/138)	15	9,9% (14/141)
Lieve	16	10,1% (14/138)	15	9,9% (14/141)
Moderata	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Sinusite	5	3,6% (5/138)	5	3,5% (5/141)
Lieve	3	2,2% (3/138)	2	1,4% (2/141)
Moderata	1	0,7% (1/138)	3	2,1% (3/141)
Grave	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Infezione delle vie respiratorie superiori	19	11,6% (16/138)	14	7,8% (11/141)
Lieve	14	8,0% (11/138)	11	5,7% (8/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Numero di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]	Numero di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]
Moderata	4	2,9% (4/138)	2	1,4% (2/141)
Grave	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Infezione dell'apparato urinario	5	3,6% (5/138)	4	2,8% (4/141)
Lieve	3	2,2% (3/138)	4	2,8% (4/141)
Moderata	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Grave	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Lesioni, avvelenamenti e complicanze procedurali				
Reazione di immunizzazione	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Lieve	2	1,4% (2/138)	1	0,7% (1/141)
Moderata	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Grave	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)
Indagini				
Aumento delle lipoproteine a bassa densità	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Lieve	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo				
Artralgia	4	2,9% (4/138)	16	9,2% (13/141)
Lieve	3	2,2% (3/138)	11	6,4% (9/141)
Moderata	1	0,7% (1/138)	5	2,8% (4/141)
Mal di schiena	5	3,6% (5/138)	7	5,0% (7/141)
Lieve	3	2,2% (3/138)	4	2,8% (4/141)
Moderato	1	0,7% (1/138)	2	1,4% (2/141)
Grave	1	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Disturbi del sistema nervoso				
Emicrania	11	6,5% (9/138)	9	5,7% (8/141)
Lieve	8	4,3% (6/138)	6	3,5% (5/141)
Moderata	2	1,4% (2/138)	3	2,1% (3/141)
Grave	1	0,7% (1/138)	0	0,0% (0/141)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Tosse	5	2,9% (4/138)	4	2,8% (4/141)

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Numero di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]	Numero di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]
Lieve	3	2,2% (3/138)	3	2,1% (3/141)
Moderata	2	0,7% (1/138)	1	0,7% (1/141)
Congestione dei seni nasali	1	0,7% (1/138)	6	3,5% (5/141)
Lieve	1	0,7% (1/138)	6	3,5% (5/141)

Tutti gli effetti avversi (AE) sono stati codificati in termini letterali dal ricercatore utilizzando il Medical Dictionary for Regulatory Authorities [MedDRA] versione 26.0
I soggetti che hanno manifestato più di un effetto avverso (AE) sono stati conteggiati solo una volta, con quello di maggiore gravità.

I disturbi gastrointestinali sono stati nominalmente inferiori nel gruppo trattato con placebo rispetto al gruppo trattato con Epitomee®, ma si sono riscontrate lievi differenze nelle proporzioni dei soggetti (rispettivamente il 39,1% e il 40,4% nel gruppo trattato con Epitomee® e in quello trattato con placebo) **(Tabella 6)**.

Tabella 8. Riepilogo degli eventi avversi gastrointestinali per gravità considerati come possibilmente correlati, probabilmente correlati e sicuramente correlati al prodotto sperimentato - Popolazione di sicurezza

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Numero di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]	Numero di eventi	Numero di soggetti che hanno manifestato eventi [% (n/N)]
Disturbi gastrointestinali [1]	51	26,8% (37/138)	74	31,9% (45/141)
Lievi	39	20,3% (28/138)	60	23,4% (33/141)
Moderati	12	6,5% (9/138)	13	7,8% (11/141)
Gravi	0	0,0% (0/138)	1	0,7% (1/141)

[1] I soggetti che hanno manifestato più di un effetto avverso (AE) sono stati conteggiati solo una volta, con quello di maggiore gravità.

Non è stata osservata alcuna differenza significativa in elettroliti sierici, proteine totali o ematocrito in entrambi i gruppi **(Tabella 9)**.

Tabella 9. Valori di laboratorio al momento della randomizzazione e alla settimana 24 (fine del trattamento) e variazione rispetto a quelli basali – Popolazione di sicurezza.

	Gruppo trattato con Epitomee®			Gruppo trattato con placebo		
Parametro	Media basale ±SD (N)	Media alla 24ª settimana ±SD (N)	Variazione rispetto alla media basale ±SD (CI)	Media basale ±SD (N)	Media alla 24ª settimana ±SD (N)	Variazione rispetto alla media basale ±SD (CI)
Sodio (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)
Potassio (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)
Calcio (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)
Magnesio (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)
Ematocrito (%)	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)

Non sono stati osservati segnali di assorbimento alterato dei farmaci per quanto riguarda la gestione della pressione sanguigna, antipertensivi e colesterolo lipoproteico a bassa densità o agenti ipolipemizzanti.

Epitomee® è stato quindi ben tollerato senza destare significative preoccupazioni riguardo alla sicurezza rispetto al placebo.

9. 5 Efficacia

9.5.1 Analisi degli endpoint principali

Lo studio ha due endpoint co-primari. Entrambi gli endpoint co-primari si riferiscono alla perdita di peso corporeo dopo 24 settimane dall'inizio del trattamento. Il primo endpoint co-primario stima la percentuale continua di riduzione del peso corporeo a 24 settimane dall'inizio del trattamento. L'altro endpoint co-primario analizza la percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo prestazionale di più del 5% di perdita di peso alla 24ª settimana.
Gli endpoint di efficacia co-primari sono stati analizzati utilizzando il FAS (popolazione ITT), che include tutti i soggetti randomizzati, che hanno assunto almeno una capsula del prodotto oggetto di studio dopo la randomizzazione e hanno completato la valutazione basale e almeno una valutazione post-basale del peso. Per questa popolazione, i dati alla 24ª settimana (fine del trattamento) sono stati disponibili per 119 casi nel gruppo trattato con Epitomee® e 121 casi nel gruppo trattato con placebo. Il confronto della differenza nella perdita media di peso corporeo totale tra i due gruppi a 24 settimane dalla randomizzazione dimostra una maggiore perdita di peso alla 24ª settimana nei soggetti assegnati al trattamento con Epitomee® rispetto al placebo: 6,6% contro 4,6%, rispettivamente (**Tabella 10**).
Per l'endpoint co-primario I relativo alla variazione percentuale di perdita di peso corporeo totale, l'ipotesi è stata testata imputando prima eventuali dati mancanti nella variazione percentuale di peso corporeo totale utilizzando imputazioni multiple, seguite dalla modellazione della differenza media LS tra i gruppi a 24 settimane, aggiustata per il peso basale (**Tabella 10**). In base all'analisi ITT-MI, la differenza inter-gruppo nella perdita percentuale pregressa di peso corporeo totale è stata statisticamente significativa (P<0,0001), consentendo di rifiutare l'ipotesi nulla e dimostrare la superiorità rispetto al gruppo placebo.

Tabella 10: Endpoint co-primario I: Percentuale di perdita di peso corporeo totale dalla valutazione basale alla 24ª settimana (fine del trattamento)

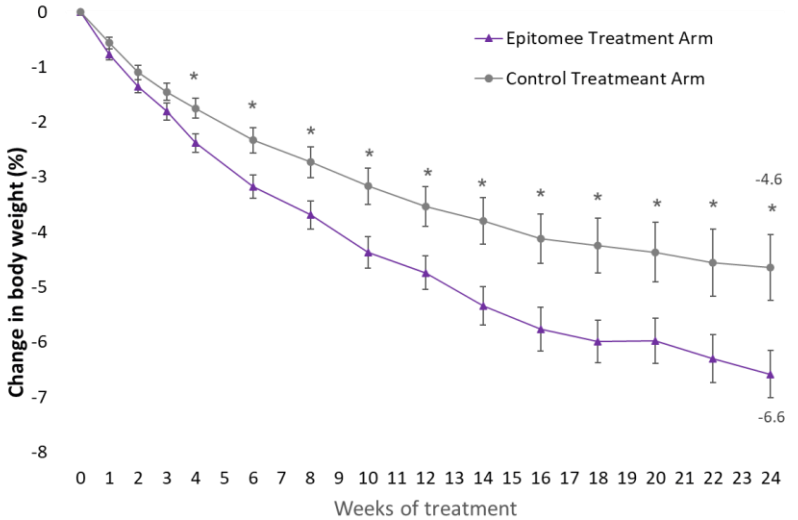
Popolazione FAS (ITT)	Epitomee® (n=138)	Placebo (n=141)
Dati osservati	N di soggetti osservati = 119 N di soggetti che hanno abbandonato = 19	N di soggetti osservati = 121 N di soggetti che hanno abbandonato = 20
Media (SD)	6,6 (6,5)	4,6 (4,7)
Mediana (Min, Max)	6,1 (-7,2, 29,5)	4,4 (-5,7, 18,9)
Modellazione MMRM (ITT-MI) – Differenza media LS [1]		
Media ± SE	1,8 (0,5)	
CI (95%)	0,8, I	
Valore-P **[2]**	<0,0001	
Modellazione ANCOVA (ITT-MI) – Differenza media LS [1]		
Media ± SE	1,9 (0,7)	
CI (95%)	0,6, 3,3	
Valore-P **[2]**	0,0054	
Popolazione PP1	Epitomee® (n=113)	Placebo (n=113)
Dati osservati	N di soggetti osservati = 113 N di soggetti che hanno abbandonato = 0	N di soggetti osservati = 113 N di soggetti che hanno abbandonato = 0
Media (SD)	6,7 (6,5)	4,9 (4,8)
Mediana (Min, Max)	6,3 (-7,2, 29,5)	4,7 (-5,7, 18,9)
Modellazione MMRM – Differenza media LS		
Media ± SE	2,0 (0,498)	
CI (95%)	1,2, I	
Valore-P **[2]**	<0,0001	
Popolazione PP2	Epitomee® (n=110)	Placebo (n=107)

Dati osservati	N di soggetti osservati = 110 N di soggetti che hanno abbandonato = 0	N di soggetti osservati = 107 N di soggetti che hanno abbandonato = 0
Media (SD)	6,9 (6,6)	5,1 (4,8)
Mediana (Min, Max)	6,4 (-7,2, 29,5)	4,7 (-5,7, 18,9)
Modellazione MMRM – Differenza media LS		
Media ± SE	2,0 (0,5)	
CI (95%)	1,2, I	
Valore-P **[2]**	<0,0001	

[1] Imputazioni multiple (MI) di dati mancanti.
[2] Valore P aggiustato per il peso basale.

La **figura 3** riportata di seguito presenta la variazione percentuale media in peso rispetto al basale tracciata nel tempo. La perdita di peso nel gruppo trattato con Epitomee® è diventata evidente già dalla 4ª settimana, con una variazione percentuale media del peso corporeo totale significativamente maggiore rispetto al gruppo trattato con placebo (utilizzando test). Non è stato osservato alcun plateau nella perdita di peso durante le 24 settimane dello studio RESET e la perdita di peso è stata mantenuta durante il periodo di follow-up a 24 settimane.

Figura 3: Media nel tempo della variazione percentuale del peso corporeo totale rispetto alla misurazione basale.



# 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

Braccio di trattamento con Epitomee®
Braccio di trattamento di controllo
Settimane di trattamento

Variazione di peso corporeo (%)
partecipanti
Rando
Settimana 4
Controllo
Epitomee®

È stato raggiunto anche l'endpoint co-primario se la percentuale di soggetti che hanno risposto (%TBW ≥ 5%) con Epitomee® alla 24ª settimana è significativamente superiore al tasso soglia del 35% (p<0,0001; test binomiale basato su ITT-MI, vedere la **Tabella 11**), consentendo di rifiutare l'ipotesi nulla. Un numero maggiore di soggetti trattati con Epitomee® ha ottenuto una perdita di peso clinicamente significativa; 55,5% trattati con Epitomee® rispetto a 44% trattati con placebo.

Tabella 11. Analisi dell'endpoint co-primario II: Tasso di risposta (%TBW ≥ 5%) in percentuale di perdita di peso alla 24ª settimana (fine del trattamento)

N di soggetti osservati	N di soggetti che hanno abbandonato	Numero di soggetti che hanno risposto	Proporzione (%)	Limite inferiore 95% CI	Limite superiore 95% CI	Valore-P [1]
Popolazione FAS (ITT)						
119	19	66	55,5	46,1	64,6	<0,0001 [2]
Popolazione PP1						
113	0	64	56,6	47,0	65,9	<0,0001
Popolazione PP2						
110	0	63	57,3	47,5	66,7	<0,0001

[1] Test binomiale per la proporzione rispetto alla soglia del 35%.
[2] Imputazioni multiple di dati mancanti.

9.5.2 Analisi degli endpoint secondari

Lo studio RESET ha incluso diversi endpoint di efficacia secondari per indagare l'impatto della perdita di peso su ulteriori esiti clinici.
Il trattamento con Epitomee® ha determinato una percentuale significativamente più alta di soggetti

che hanno risposto, che hanno perso tra il 7,5 e il 12,5% di TBW rispetto al trattamento con placebo. In particolare, il 38,7% dei soggetti trattati con Epitomee® ha raggiunto almeno il 7,5% di perdita di peso corporeo totale, il 26,9% ha perso almeno il 10% e il 16,8% almeno il 12,5% rispetto al 21,5%, 10,7% e 6,6% del gruppo trattato con placebo (FAS, regressione logistica, **Tabella 12** e **Tabella 13**). Inoltre, più del 10% dei soggetti trattati con Epitomee® ha perso almeno il 15% del proprio peso corporeo rispetto al 6% dei soggetti trattati con placebo. Le probabilità di avere una risposta sul peso corporeo pari o superiore al 7,5% e ad almeno il 10% sono state rispettivamente 3,1 e 2,3 volte superiori con Epitomee® rispetto al placebo.

Tabella 12. Distribuzione della frequenza del tasso di risposta in percentuale di perdita di peso corporeo totale rispetto al basale alla 24ª settimana (fine del trattamento) per valori di "cutoff" diversi - FAS.

Visita	**Analisi del tasso di risposta (cutoff)**	**Gruppo di trattamento***	**Numero di soggetti che hanno risposto (n)**	**Proporzione (%)**
24ª settimana - Fine del trattamento	Variazione percentuale di peso corporeo totale rispondente (%TBW ≥ 3%)	Epitomee®	83	69,7
		Placebo	78	64,5
24ª settimana - Fine del trattamento	Variazione percentuale di peso corporeo totale rispondente (%TBW ≥ 7,5%)	Epitomee®	46	38,7
		Placebo	26	21,5
24ª settimana - Fine del trattamento	Variazione percentuale di peso corporeo totale rispondente (%TBW ≥ 10%)	Epitomee®	32	26,9
		Placebo	13	10,7
24ª settimana - Fine del trattamento	Variazione percentuale di peso corporeo totale rispondente (%TBW ≥ 12,5%)	Epitomee®	20	16,8
		Placebo	8	6,6

* Gruppo trattato con Epitomee® N di soggetti osservati = 119, N di soggetti che hanno abbandonato = 19 // Gruppo trattato con placebo: N di soggetti osservati = 121, N di soggetti che hanno abbandonato = 20

Tabella 13. Differenza tra gruppi nel tasso di risposta per diversi valori di "cutoff" – FAS

Analisi del tasso di risposta (cutoff)	Valore *P** differenza tra i gruppi
Variazione percentuale di peso corporeo totale rispondente (%TBW ≥ 3%)	0,3802
Variazione percentuale di peso corporeo totale rispondente (%TBW ≥ 7,5%)	0,0043
Variazione percentuale di peso corporeo totale rispondente (%TBW ≥ 10%)	0,0019
Variazione percentuale di peso corporeo totale rispondente (%TBW ≥ 12,5%)	0,0176
*Regressione logistica con peso basale come covariata	

Alla 24ª settimana, il trattamento con Epitomee® ha ottenuto una maggiore riduzione in termini di perdita di peso in eccesso (EWL), con una media (DS) del 27,7% (30,3) rispetto ai soggetti trattati con placebo che hanno perso il 21,4% (26,6) (p<0,0043). La variazione media (DS) dell'IMC alla 24ª settimana è stata 2,3 kg/m² (2,3) con Epitomee® rispetto a 1,6 kg/m² (1,6) con placebo (p=0,0001, FAS, MMRM), con conseguente passaggio di più soggetti dall'obesità di classe II a una categoria di obesità inferiore. La riduzione della circonferenza della vita alla 24ª settimana è stata maggiore con Epitomee® rispetto al placebo: 6±7 cm rispetto a 5±5,7 cm, sebbene la differenza non fosse significativa. L'entità della riduzione nel gruppo trattato con Epitomee® non è stata statisticamente diversa da quella nel gruppo trattato con placebo.

Il trattamento con Epitomee® ha dimostrato un miglioramento in diverse comorbilità correlate all'obesità. Sebbene le differenze tra il gruppo trattato con Epitomee® e quello di controllo non fossero statisticamente significative, i valori della pressione arteriosa sia sistolica (-3,7 ±12,8 e -2,8 ±11,7, rispettivamente) che diastolica (-1,5 ±7,3 e -1,3 ±8,4, rispettivamente) sono stati statisticamente migliorati alla 24ª settimana di trattamento.

In linea con il programma di intervento sullo stile di vita, una riduzione all'interno del gruppo

(media ±DS) nei livelli di insulina sierica (-3,3 ±13,1 e -1,3 ±5,9) e trigliceridi (-8,4 ±39,3 e -8,4 ±28,9) alla 24ª settimana è stata significativa sia nel gruppo trattato con Epitomee® che nel gruppo di controllo, rispettivamente. Tuttavia, una riduzione significativa di FPG (-2,4 ±10,3) e HOMA IR (-0,9 ±3,7) è stata osservata con Epitomee® da solo (sebbene la differenza tra i gruppi non fosse significativa). Inoltre, con Epitomee®, un numero maggiore di soggetti con prediabete alla misurazione basale è tornato a valori normoglicemici rispetto al placebo.

.

Infine, i soggetti trattati con Epitomee® hanno mostrato un miglioramento maggiore nella qualità della vita in diverse voci del questionario IWQOL-Lite-CT, così come nella funzionalità fisica rispetto ai soggetti trattati con placebo, con uno score della funzionalità fisica statisticamente significativo e sia lo score fisico che quello totale presentano una significatività marginale.

10. SPIEGAZIONE DEI SIMBOLI

Dispositivi medici: simboli da utilizzare su etichette, etichettatura dei dispositivi medici e relative informazioni da fornire

Simbolo	Spiegazione
	Produttore
	Dispositivo medico
	Identificativo univoco del dispositivo
	Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea
	Data di scadenza

	Codice a catalogo
	Codice del lotto
	Non utilizzare se le confezione è danneggiata
	Limite di temperatura
	Consultare le istruzioni per l'uso
	Cautela

CE 0476	Marchio CE
	Nazione di produzione
	Importatore
	Distributore

	Solo su prescrizione
	Monouso

 Produttore legale:
Epitomee Medical
17 Hatochen St.
Caesarea 3079892, Israele
www.epitomeemedical.com
info@epitomeemedical.com

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

CE 0476

Rappresentante per l'Unione Europea:
MedNet EC-REP IIb GmbH,
Borkstrasse 10,
48163 Munster, Germania