

Instrucciones de uso

Solo con **receta**

Contenido

1. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO 4
1.1 Cómo se suministra 6
1.2 Almacenamiento 6
2. INDICACIONES DE USO 7
3. CONTRAINDICACIONES 7
4. ADVERTENCIAS 7
5. PRECAUCIONES 8
6. INSTRUCCIONES DE USO 9
7. INFORMACIÓN DE COMPONENTES 9
8. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS 10
9. ESTUDIOS CLÍNICOS 11
9.1 Diseño del estudio 11
9.2 Criterios de valoración del estudio 11
9.3 Estudio demográfico de la población y características iniciales 12

9.4 Seguridad 16
9.5 Eficacia 26
9.5.1 Análisis de punto final primario 26
9.5.2 Análisis de punto final secundario 30
10. EXPLICACIÓN DE LOS SÍMBOLOS 34

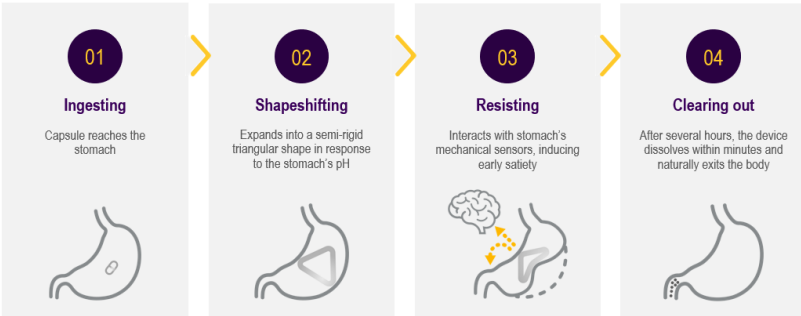
1. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

Epitomee® es una cápsula oral que promueve la saciedad y puede ayudar a aumentar la sensación de saciedad para ayudar a los pacientes a controlar su peso. Epitomee® no es sistémico y actúa directamente en el estómago. Epitomee® está hecho de partículas de hidrogel superabsorbentes encerradas dentro de compartimentos que se inflan para formar una matriz triangular tridimensional, diseñada para ocupar volumen en el estómago, promover la saciedad y ayudar a los pacientes a controlar su peso. Los pacientes consumen 2 cápsulas al día con agua antes del almuerzo y la cena.

En el estómago, las partículas superabsorbentes dentro de los compartimentos absorben agua de manera eficiente y se hinchan, lo que lleva a la expansión de los compartimentos hasta su forma triangular final. Epitomee® está diseñado para ocupar un volumen mínimo en dimensiones relativamente grandes. Está diseñado para ser lo suficientemente pequeño para moverse libremente dentro del estómago en reposo, pero lo suficientemente grande con suficiente rigidez para poder resistir, soportar y empujar suavemente contra las ondas de motilidad de la pared del estómago para promover la saciedad y la plenitud.

Epitomee® pasa a través del sistema digestivo, manteniendo su estructura tridimensional en el estómago, antes de descomponerse en el intestino delgado, permitiendo que las partículas de gel fluyan por el tracto gastrointestinal (GI) y se eliminen a través de los movimientos intestinales normales.

La **Figura 1** a continuación muestra la ingestión de Epitomee® y cómo éste pasa a través del tracto gastrointestinal.



Ingestión	**Cambia de forma**	**Resistencia**	**Limpieza**
La cápsula llega al estómago	Se expande en una forma triangular semirrígida en respuesta al pH del estómago	Interactúa con los sensores mecánicos del estómago, induciendo una saciedad temprana	Después de varias horas, el dispositivo se disuelve en cuestión de minutos y sale naturalmente del cuerpo

1.1 Cómo se suministra

Epitomee® se suministra en una caja de cartón que contiene 1 o 4 blísteres. El blíster contiene 14 cápsulas; cada cápsula debe administrarse con agua antes del almuerzo y la cena.

Figura 2. Envase blíster de Epitomee®



1.2 Almacenamiento

- El blíster de Epitomee® debe mantenerse cerrado y almacenarse a entre 15 y 25 °C (59 - 77 °F).

- Epitomee® debe conservarse en el blíster original hasta su uso.

2. INDICACIONES DE USO

Epitomee® está indicado para facilitar la pérdida de peso en pacientes mayores de 18 años con sobrepeso (IMC 25-30 kg/ m^2) u obesos (IMC 30-40 kg/ m^2) que no han conseguido los resultados deseados mediante dieta y ejercicio. Epitomee® está destinado a utilizarse como complemento de la dieta y el ejercicio.

3. CONTRAINDICACIONES

Epitomee® está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo.
- Antecedentes de reacción alérgica a uno o más de los componentes del dispositivo: sal sódica de ácido poliacrílico reticulado, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), dióxido de titanio, ftalato de acetato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, quitosano (vegano), ftalato de dietilo, citrato de trietilo, acetato de celulosa, citrato de acetil tributilo, copolímero de polietileno de alcohol polivinílico.

4. ADVERTENCIAS



Lea este prospecto en su totalidad antes de usar Epitomee®.



Mantener fuera del alcance de los niños.



Epitomee® puede afectar la absorción de medicamentos. Revise la sección 6 cuidadosamente.



No utilice Epitomee® después de la fecha de vencimiento impresa en el empaque del producto.

5. PRECAUCIONES

- Los pacientes deben comunicarse con un proveedor de atención médica (HCP) inmediatamente si ocurre un efecto adverso grave o continuo. Si ocurre una reacción alérgica grave o un dolor abdominal intenso, los pacientes deben suspender el producto hasta hablar con un HCP.
- Los pacientes con síntomas de disfagia que puedan afectar a la capacidad para tragar cápsulas probablemente tengan dificultad para tragar la cápsula.
- No consuma Epitomee® si el paquete está dañado.
- Si alguna cápsula está rota, aplastada o dañada, debe desecharse.
- Debe usarse con precaución en pacientes con afecciones gastrointestinales activas, como enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), úlceras o acidez estomacal.
- Evite su uso en pacientes con las siguientes afecciones:
  - Anomalías anatómicas esofágicas, incluidas membranas, anillos y divertículos.
  - Sospecha de estenosis (como en pacientes con enfermedad de Crohn).
  - Las complicaciones de una cirugía gastrointestinal previa podrían afectar al tránsito y la motilidad gastrointestinal.
- Epitomee® NO es un sustituto de alimentos. No es absorbido por el cuerpo y, por lo tanto, no tiene valor nutricional ni calórico.
- Epitomee® debe tomarse bajo la dirección de un proveedor de atención médica, como parte de un programa estructurado de pérdida de peso. El incumplimiento de las instrucciones dietéticas y de ejercicio prescritas puede dar como resultado la imposibilidad de perder peso.

6. INSTRUCCIONES DE USO

Epitomee® debe tomarse con agua dos veces al día, 30 minutos antes de las comidas principales (preferiblemente almuerzo y cena). Cada dosis incluye 1 cápsula presentada en un blíster.

Para cada dosis, los pacientes deben seguir estos pasos:

1. Saque la cápsula de Epitomee® de su envase original antes de usarla.
2. Trague la cápsula con 2 vasos de agua (8 fl oz/250 ml cada una).
3. Espere 30 minutos antes de empezar a comer.

Si se olvida una dosis antes de la comida, indique al paciente que tome Epitomee® durante esa comida siguiendo las instrucciones de uso y trague una cápsula con dos vasos de agua.

Para evitar el impacto en la absorción de medicamentos:

- No se conoce el efecto del uso concomitante de Epitomee® con todos los medicamentos. Por lo tanto, todos los medicamentos que se toman una vez al día deben tomarse antes de tomar la cápsula de Epitomee® por la mañana (en ayunas o con el desayuno) o después de tomar la cápsula de Epitomee® antes de acostarse y según lo prescrito por el médico.
- Para todos los medicamentos que deben tomarse con alimentos, el medicamento debe tomarse después de que la comida haya comenzado.

7. INFORMACIÓN DE COMPONENTES

La cápsula de Epitomee® contiene 339 mg de sal sódica de ácido poliacrílico reticulado.

8. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Se han monitorizado los efectos adversos en el ensayo fundamental RESET durante las 28 semanas que dura el ensayo. La incidencia general de efectos adversos con el tratamiento con Epitomee® no fue diferente a la del placebo (86,2 % en Epitomee® y 84,4 % en el grupo placebo, respectivamente). En ambos grupos de tratamiento, la mayoría de los efectos adversos (> 95 %) fueron evaluados por el investigador como de intensidad leve o moderada. El número de pacientes con cualquier efecto adverso que causó su retirada del estudio fue menor con Epitomee® en comparación con el placebo. No se observaron efectos adversos graves del dispositivo (SADE) en el estudio. Ninguno de los dos EA graves emergentes del tratamiento que ocurrieron en el estudio estaban relacionados con el tratamiento del estudio. No se produjo ninguna muerte durante el juicio. Las tasas de efectos adversos gastrointestinales fueron similares entre los tratamientos con Epitomee® y placebo.

A continuación, se enumeran los efectos adversos gastrointestinales observados y potenciales asociados con el uso de Epitomee®.

Tabla 1. Posibles efectos adversos gastrointestinales (tasas observadas en comparación con placebo)*

Mayor que el placebo	Inferior al placebo	Igual que el placebo	No observado
• Molestias abdominales (dolor, calambres)	• Estreñimiento • Náuseas • Distensión abdominal (hinchazón) • Flatulencia • ERGE • Vómitos	• Todos los efectos adversos gastrointestinales combinados (93,5 % de ellos leves) • Diarrea	• Consecuencias adversas para la salud derivadas de la pérdida de peso • Reacción alérgica • Obstrucción intestinal • Asfixia • Muerte • Atonía o hipomotilidad gastrointestinal • Interacción con otros medicamentos • Necesidad de cirugía de emergencia

*Tasas observadas en el estudio fundamental RESET.

9. ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y eficacia de Epitomee® se estudiaron en el ensayo fundamental RESET de 6 meses.

9.1 Diseño del estudio

El ensayo de evaluación aleatoria de la eficacia y seguridad de la cápsula de Epitomee® RESET (ClinicalTrials.gov, NCT04222322) fue un ensayo multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la seguridad y eficacia de Epitomee® en el peso corporal durante 24 semanas en 279 sujetos con sobrepeso y obesos (con o sin prediabetes). Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a grupos de Epitomee® o placebo. Todos los sujetos recibieron un programa de intervención de estilo de vida de intensidad moderada durante toda la duración del ensayo.

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años. A los pacientes con prediabetes se les exigía que cumplieran uno o ambos de los siguientes criterios:
FPG ≥ 100 mg/dL y < 126 mg/dL, o HbA1c ≥ 5,7 % y ≤ 6,4 %, y sin tratamiento o con dosis estable de metformina (dosis de hasta 2000 mg/dL) durante al menos 4 meses. Los pacientes con comorbilidades (dislipidemia o hipertensión) debían estar estables con su hipertensión y sus medicamentos modificadores de lípidos. Se excluyeron pacientes si estaban embarazadas, tenían diabetes tipo I o tipo II, enfermedad cardíaca avanzada, tratamiento crónico con esteroides o antecedentes conocidos de enfermedad gastrointestinal o endocrina.

9.2 Criterios de valoración del estudio

Los objetivos principales fueron comparar la pérdida de peso de 24 semanas lograda con Epitomee® combinado con un programa de intervención de estilo de vida de intensidad moderada, con la lograda con un placebo visualmente coincidente combinado con un programa de intervención de estilo de vida de intensidad moderada.

Los criterios de valoración de eficacia coprimarios fueron:
- Una comparación de la diferencia entre la pérdida de peso corporal promedio a las 24 semanas posteriores a la aleatorización entre los grupos Epitomee® y placebo.

- La proporción de pacientes que responden al tratamiento, es decir, sujetos del grupo Epitomee®, que han perdido al menos un 5 % de peso desde el inicio, a las 24 semanas posteriores a la aleatorización.

El criterio de valoración de seguridad fue la incidencia de todos los efectos adversos (EA) y efectos adversos graves (EAG) en un análisis de la población de seguridad, definida como la cohorte que incluye a todos los sujetos que tomaron al menos una cápsula de estudio de Epitomee® o placebo después de la aleatorización.

Los criterios de valoración de efectividad coprimarios se incluyeron en la población del conjunto de análisis completo (FAS), definida como la cohorte de todos los sujetos aleatorizados que consumieron al menos una cápsula del estudio después de la aleatorización y completaron la evaluación inicial y al menos una evaluación posterior al peso.

FAS sirvió como el conjunto de análisis principal para la evaluación primaria de eficacia. PP n.º 1 (definido como un subconjunto del FAS que incluye sujetos que no tuvieron violaciones importantes del protocolo y cumplieron con la ingesta de cápsulas al menos en un 75 %, y PP n.º 2 (definido como un subconjunto del FAS que incluye sujetos que no tuvieron infracciones importantes del protocolo y cumplieron con la ingesta de cápsulas al menos en un 85 %) se utilizaron para análisis coprimarios, secundarios y de apoyo. El conjunto de análisis de seguridad sirvió para el análisis de todos los criterios de valoración de seguridad.

9.3 Estudio demográfico de la población y características iniciales

Se evaluaron un total de 444 sujetos para determinar su elegibilidad para participar en el ensayo. De estos candidatos, 279 fueron asignados aleatoriamente con una ratio 1:1 para recibir Epitomee® (138) o placebo (141). Un total de 39 sujetos fueron dados de baja anticipadamente durante el estudio: 19 (13,8 %) y 20 (14,2 %), en el grupo de Epitomee® y placebo, respectivamente. En total, 240 sujetos completaron el estudio, 119/138 en el grupo de Epitomee® y 121/141 en el grupo placebo. De los sujetos que abandonaron el estudio, 12 (4,3 %) retiraron su consentimiento (6 de cada grupo) durante el estudio; el motivo más común fue razones personales. Se perdieron nueve sujetos durante el seguimiento sin especificar las razones de su decisión: 7 (5,1 %) y 2 (1,4 %) sujetos de los grupos Epitomee® y placebo, respectivamente. El tratamiento del estudio se interrumpió en 2 (1,4 %) y 5 (3,5 %) sujetos de los grupos Epitomee® y placebo, respectivamente, debido a efectos adversos (**Tabla 2**).

Tabla 2. Tasa de abandono escolar por motivos principales

Motivo de la interrupción del estudio	Grupo de tratamiento			
	Epitomee® (N = 138)		Placebo (N = 141)	
	N	%	N	%
Efecto adverso	2	10,53	5	25,00
Retirada del consentimiento	6	31,58	6	30,00
Solicitud del investigador	0	0,00	1	5,00
Perdido durante el seguimiento/no se devolvió	7	36,84	2	10,00
Desviación importante del protocolo	0	0,00	2	10,00
Incumplimiento	2	10,53	2	10,00
Otro	0	0,00	2	10,00
Embarazo	2	10,53	0	0,00

La mayoría de los sujetos en ambos grupos eran caucásicos (70,3 % y 65,2 % en los grupos Epitomee® y placebo, respectivamente); los sujetos negros o afroamericanos constituían el 21,0 y el 24,1 % de la muestra total en los grupos Epitomee® y placebo, respectivamente.
Los grupos estaban equitativamente agrupados en cuanto a género y edad (t**abla 3**). La mayoría de sujetos eran mujeres (80,4 y 79,4 % en los grupos Epitomee® y placebo, respectivamente) de entre 40 y 65 años de edad (edad media 48,5 e IMC medio 34,1 en el grupo Epitomee®; edad media 48,6 e IMC medio 33,7 en el grupo placebo) (66,7 y 67,4 % en los grupos Epitomee® y placebo, respectivamente). El peso medio al momento de la inscripción fue de 95,9 kg (211,4 lbs) en el grupo Epitomee® y de 95,7 kg (211,0 lbs) en el grupo placebo. La circunferencia de cintura promedio fue de 106,7 cm en el grupo Epitomee® y de 107,6 cm en el grupo placebo. Los sujetos fueron emparejados entre grupos según su estado glucémico en la aleatorización, con un 57,2 y un 63,8 % de los sujetos siendo normoglucémicos en los grupos Epitomee® y de control, respectivamente, y un 39,1 y un 35,5 % siendo prediabéticos en los grupos Epitomee® y placebo, respectivamente. Hubo hipertensión presente en el 27,5 % de los sujetos tratados con Epitomee®

en comparación con el 24,8 % del grupo placebo (**Tabla 3**).

Tabla 3. Resumen de las características demográficas y basales de los sujetos: población del síndrome de fatiga crónica

	Epitomee® N = 138	**Placebo N = 141**	**Diferencia (IC del 95 %) [1]**	**Valor P [2]**
Edad (años), media ± DE (N)	48,5 ± 12,5 (138)	48,6 ± 12,4 (141)	-0,1 (-3,1 ,2,8)	0,9222
Género, % (n/N)				0,8818
Femenino	80,4 % (111/138)	79,4 % (112/141)	1,0 % (-8,4 %, 10,4 %)	
Masculino	19,6 % (27/138)	20,6 % (29/141)	-1,0 % (-10,4 %, 8,4 %)	
Raza/Etnicidad, % (n/N)				0,6050
Caucásico	70,3 % (97/138)	65,2 % (92/141)	5,0 % (-5,9 %, 16,0 %)	
Negro o afroamericano	21,0 % (29/138)	24,1 % (34/141)	-3,1 % (-12,9 %, 6,7 %)	
Hispano/latino	2,2 % (3/138)	0,7 % (1/141)	1,5 % (-1,3 %, 4,3 %)	
Asiático	1,4 % (2/138)	3,5 % (5/141)	-2,1 % (-5,7 %, 1,5 %)	
Indio americano o nativo de Alaska	0,7 % (1/138)	1,4 % (2/141)	-0,7 % (-3,1 %, 1,7 %)	
Raza múltiple	2,9 % (4/138)	5,0 % (7/141)	-2,1 % (-6,6 %, 2,5 %)	
Desconocido/no reportado	1,4 % (2/138)	0,0 % (0/141)	1,4 % (-0,5 %, 3,4 %)	
Peso (kg), media ± DE (N)	95,9 ± 15,4 (138)	95,7 ± 15,4 (141)	0,1 (-3,5 ,3,8)	0,9409
Altura (cm), media ± DE (N)	167,3 ± 9,1 (138)	168,2 ± 8,7 (141)	-0,9 (-3,0 ,1,2)	0,4135
IMC (kg/m^2), media ± DE (N)	34,1 ± 3,3 (138)	33,7 ± 3,4 (141)	0,4 (-0,4 ,1,2)	0,3197
Circunferencia de la cintura (cm), media ± DE (N)	106,7 ± 11,1 (138)	107,6 ± 11,7 (141)	-0,9 (-3,6 ,1,8)	0,5124
Categorías de peso, % (n/N)				0,1454

	Epitomee® N = 138	**Placebo N = 141**	**Diferencia (IC del 95 %) [1]**	**Valor P [2]**
Sobrepeso	9,4 % (13/138)	16,3 % (23/141)	-6,9 % (-14,7 %, 0,9 %)	
Obesidad clase I	47,8 % (66/138)	44,7 % (63/141)	3,1 % (-8,6 %, 14,8 %)	
Obesidad clase II	39,1 % (54/138)	38,3 % (54/141)	0,8 % (-10,6 %, 12,3 %)	
Obesidad clase III	3,6 % (5/138)	0,7 % (1/141)	2,9 % (-0,5 %, 6,3 %)	
Comorbilidades, % (n/N)				0,8082
Diabetes	0,7 % (1/138)	0,7 % (1/141)	0,0 % (-2,0 %, 2,0 %)	
Cardiovascular	41,3 % (57/138)	39,7 % (56/141)	1,6 % (-9,9 %, 13,1 %)	
Hipertensión	27,5 % (38/138)	24,8 % (35/141)	2,7 % (-7,6 %, 13,0 %)	
Síndrome metabólico	13,8 % (19/138)	16,3 % (23/141)	-2,5 % (-10,9 %, 5,8 %)	
Colesterol LDL (mg/dl), media ± DE (N)	116,5 ± 31,4 (136)	117,0 ± 31,2 (139)	-0,5 (-8,0 ,6,9)	0,8885
Colesterol HDL (mg/dl), media ± DE (N)	56,3 ± 14,9 (136)	54,6 ± 15,3 (139)	1,8 (-1,8 ,5,3)	0,3352
Presión arterial sistólica (mmHg), media ± DE (N)	120,9 ± 14,2 (138)	121,1 ± 13,4 (141)	-0,1 (-3,4 ,3,1)	0,9311
Presión arterial diastólica (mmHg), media ± DE (N)	77,3 ± 10,6 (138)	77,9 ± 9,2 (141)	-0,6 (-2,9 ,1,7)	0,6124
Glucosa en ayunas (mg/dl), media ± DE (N)	91,3 ± 10,9 (135)	91,6 ± 10,1 (137)	-0,2 (-2,7 ,2,3)	0,8530
Tabaquismo, % (n/N)	2,2 % (3/138)	2,1 % (3/141)	0,0 % (-3,4 %, 3,5 %)	1,0000

[1] Diferencia tomada para comparabilidad entre los dos grupos. Intervalo de confianza del 95 % y valor p para la diferencia de medias (o proporciones). Los intervalos de confianza y los valores p no se ajustan para varias comparaciones.

[2] Se aplicó la prueba T para las variables continuas y la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas.

9.4 Seguridad

Los criterios de valoración de seguridad se analizaron en la población de seguridad, definida como la cohorte que incluye a cualquier sujeto que recibió Epitomee® o placebo después de la aleatorización, para todos los EA y EAG (un total de 279; N = 138 para Epitomee® y N = 141 para placebo).

El tratamiento con Epitomee® fue bien tolerado, con menos abandonos de pacientes en el grupo Epitomee® que en el grupo placebo: 19 (13,8 %) y 20 (14,2 %), respectivamente. Sólo 2 (1,5 %) de los pacientes que recibieron Epitomee® abandonaron el estudio debido a efectos adversos, en comparación con 5 (3,6 %) pacientes del grupo placebo (**Tabla 4**). Se perdieron nueve sujetos durante el seguimiento sin especificar las razones de su decisión y sin informes de eventos relacionados con la seguridad, 7 (5,1 %) del grupo Epitomee® y 2 (1,4 %) del grupo placebo.

Tabla 4 Resumen de los EA que resultaron en la retirada de los sujetos según la clase de órganos del sistema y la relación de MedDRA.

	Epitomee® (N = 138)	Placebo (N = 141)
	Número de sujetos con evento (% (n))	Número de sujetos con evento (% (n))
Todos los efectos adversos	1,5 % (2)	3,6 % (5)
Trastornos gastrointestinales	0,7 % (1)	2,8 % (4)
Relacionado	0,7 % (1)	2,1 % (3)
Infecciones e infestaciones	0 % (0)	0,7 % (1)
Relacionado	0 % (0)	0,7 % (1)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	0,7 % (1)	0 % (0)

No hubo diferencias en la incidencia de EA entre los grupos de estudio. Los efectos adversos se

distribuyeron equitativamente entre los grupos cuando se evaluaron según su gravedad. En ambos grupos, casi todos los efectos adversos fueron evaluados por el investigador como de intensidad leve o moderada (> 95 %). No se observaron efectos adversos graves del dispositivo (SADE) en el estudio. En el estudio se produjeron dos EA graves, uno en cada grupo, ninguno de los cuales estaba relacionado con el tratamiento del estudio. No se produjo ninguna muerte durante la prueba (**Tabla 5**).

Tabla 5. Resumen de efectos adversos emergentes del tratamiento por grupo de tratamiento – Población de seguridad

	Epitomee® (N = 138)		Placebo (N = 141)	
	Número eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]	Número eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]
Número de sujetos con algún EA	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 (moderado)	97	37,0 % (51/138)	92	34,8 % (49/141)
Grado 1 (leve)	244	77,5 % (107/138)	258	77,3 % (109/141)
Efecto adverso grave del tratamiento	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Número de EA que conducen a la retirada	2	1,4 % (2/138)	5	3,5 % (5/141)
Muerte	0	0,0 % (0/138)	0	0,0 % (0/141)

No hubo diferencias en la incidencia de EA entre los grupos en relación con la causalidad, el resultado del EA y las medidas adoptadas. En los grupos Epitomee® y Placebo, la mayoría de los efectos adversos se evaluaron como no relacionados con el dispositivo en investigación (295/357 (82,6 %) y 285/368 (77,4 %), respectivamente).
Las infecciones e infestaciones, como las infecciones del tracto respiratorio (es decir, el resfriado común y la COVID-19), afectaron al mayor número de sujetos en el estudio y se informaron en proporciones similares de sujetos en ambos grupos de estudio (45,7 y 45,4 % en el grupo de Epitomee® y placebo, respectivamente) (**Tabla 6**).
Un resumen de los eventos emergentes del tratamiento que ocurrieron en al menos el 2 % de los sujetos en el conjunto de análisis de seguridad se presenta en la **Tabla 7**, clasificados por SOC, término preferido (PT) y gravedad.

Tabla 6: Todos los EA emergentes del tratamiento resumidos por SOC, parentesco y grupo de tratamiento: población de seguridad

	Epitomee® (N = 138)		Placebo (N = 141)	
	N.º de eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]	N.º de eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]
Todos los efectos adversos	357	86,2 % (119/138)	368	84,4 % (119/141)
No relacionado	295	80,4 % (111/138)	285	77,3 % (109/141)
Relacionado	62	30,4 % (42/138)	83	34,8 % (49/141)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	4	2,9 % (4/138)	2	1,4 % (2/141)
No relacionado	4	2,9 % (4/138)	2	1,4 % (2/141)
Trastornos cardíacos	2	1,4 % (2/138)	3	0,7 % (1/141)
No relacionado	2	1,4 % (2/138)	3	0,7 % (1/141)
Trastornos del oído y del laberinto	2	0,7 % (1/138)	2	1,4 % (2/141)
No relacionado	2	0,7 % (1/138)	2	1,4 % (2/141)
Trastornos oculares	4	2,9 % (4/138)	1	0,7 % (1/141)
No relacionado	4	2,9 % (4/138)	1	0,7 % (1/141)
Trastornos gastrointestinales	83	39,1 % (54/138)	98	40,4 % (57/141)
No relacionado	32	12,3 % (17/138)	24	8,5 % (12/141)
Relacionado	51	26,8 % (37/138)	74	31,9 % (45/141)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	14	9,4 % (13/138)	19	10,6 % (15/141)
No relacionado	13	8,7 % (12/138)	18	9,9 % (14/141)
Relacionado	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Trastornos hepatobiliares	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
No relacionado	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Trastornos del sistema inmunológico	8	5,8 % (8/138)	4	2,8 % (4/141)
No relacionado	8	5,8 % (8/138)	4	2,8 % (4/141)
Infecciones e infestaciones	88	45,7 % (63/138)	87	45,4 % (64/141)

	Epitomee® (N = 138)		Placebo (N = 141)	
	N.º de eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]	N.º de eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]
No relacionado	85	43,5 % (60/138)	86	44,7 % (63/141)
Relacionado	3	2,2 % (3/138)	1	0,7 % (1/141)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	23	13,8 % (19/138)	21	12,8 % (18/141)
No relacionado	23	13,8 % (19/138)	21	12,8 % (18/141)
Investigaciones	26	13,0 % (18/138)	19	8,5 % (12/141)
No relacionado	21	10,1 % (14/138)	15	6,4 % (9/141)
Relacionado	5	2,9 % (4/138)	4	2,1 % (3/141)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	11	7,2 % (10/138)	9	5,7 % (8/141)
No relacionado	11	7,2 % (10/138)	9	5,7 % (8/141)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	23	14,5 % (20/138)	40	20,6 % (29/141)
No relacionado	23	14,5 % (20/138)	39	19,9 % (28/141)
Relacionado	0	0,0 % (0/138)	1	0,7 % (1/141)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	4	2,9 % (4/138)	2	1,4 % (2/141)
No relacionado	4	2,9 % (4/138)	2	1,4 % (2/141)
Trastornos del sistema nervioso	21	10,9 % (15/138)	16	8,5 % (12/141)
No relacionado	20	10,1 % (14/138)	15	7,8 % (11/141)
Relacionado	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	3	1,4 % (2/138)	0	0,0 % (0/141)
No relacionado	3	1,4 % (2/138)	0	0,0 % (0/141)
Trastornos psiquiátricos	6	3,6 % (5/138)	1	0,7 % (1/141)
No relacionado	6	3,6 % (5/138)	1	0,7 % (1/141)

	Epitomee® (N = 138)		Placebo (N = 141)	
	N.º de eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]	N.º de eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]
Trastornos renales y urinarios	0	0,0 % (0/138)	3	1,4 % (2/141)
No relacionado	0	0,0 % (0/138)	3	1,4 % (2/141)
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	8	5,1 % (7/138)	5	2,8 % (4/141)
No relacionado	8	5,1 % (7/138)	5	2,8 % (4/141)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	13	8,0 % (11/138)	20	10,6 % (15/141)
No relacionado	12	7,2 % (10/138)	20	10,6 % (15/141)
Relacionado	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	8	5,8 % (8/138)	6	3,5 % (5/141)
No relacionado	8	5,8 % (8/138)	5	2,8 % (4/141)
Relacionado	0	0,0 % (0/138)	1	0,7 % (1/141)
Procedimientos quirúrgicos y médicos	2	1,4 % (2/138)	5	3,5 % (5/141)
No relacionado	2	1,4 % (2/138)	5	3,5 % (5/141)
Trastornos vasculares	3	2,2 % (3/138)	5	2,8 % (4/141)
No relacionado	3	2,2 % (3/138)	5	2,8 % (4/141)

Tabla 7. Resumen de efectos adversos emergentes del tratamiento (PT con al menos el 2 % de la población del estudio) por término preferido y gravedad: población de seguridad

	Epitomee® (N = 138)		Placebo (N = 141)	
	Número eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]	Número eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]
Todos los efectos adversos	357	86,2 % (119/138)	368	84,4 % (119/141)
Trastornos gastrointestinales				

	Epitomee® (N = 138)		Placebo (N = 141)	
	Número eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]	Número eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]
Malestar abdominal	7	5,1 % (7/138)	4	2,1 % (3/141)
Leve	6	4,3 % (6/138)	2	0,7 % (1/141)
Moderado	1	0,7 % (1/138)	2	1,4 % (2/141)
Distensión abdominal	5	3,6 % (5/138)	13	7,1 % (10/141)
Leve	4	2,9 % (4/138)	11	5,7 % (8/141)
Moderado	1	0,7 % (1/138)	2	1,4 % (2/141)
Dolor abdominal	9	6,5 % (9/138)	5	2,8 % (4/141)
Leve	8	5,8 % (8/138)	3	1,4 % (2/141)
Moderado	1	0,7 % (1/138)	2	1,4 % (2/141)
Estreñimiento	16	9,4 % (13/138)	24	16,3 % (23/141)
Leve	13	7,2 % (10/138)	18	12,8 % (18/141)
Moderado	2	1,4 % (2/138)	5	2,8 % (4/141)
Severo	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Diarrea	7	5,1 % (7/138)	9	5,7 % (8/141)
Leve	6	4,3 % (6/138)	8	5,0 % (7/141)
Moderado	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Flatulencia	2	1,4 % (2/138)	7	5,0 % (7/141)
Leve	1	0,7 % (1/138)	7	5,0 % (7/141)
Moderado	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	2	1,4 % (2/138)	4	2,8 % (4/141)
Leve	2	1,4 % (2/138)	3	2,1 % (3/141)
Moderado	0	0,0 % (0/138)	1	0,7 % (1/141)
Náuseas	8	5,8 % (8/138)	15	9,9 % (14/141)
Leve	7	5,1 % (7/138)	13	8,5 % (12/141)
Moderado	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Severo	0	0,0 % (0/138)	1	0,7 % (1/141)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	4	2,9 % (4/138)	4	2,8 % (4/141)
Leve	2	1,4 % (2/138)	4	2,8 % (4/141)
Moderado	2	1,4 % (2/138)	0	0,0 % (0/141)
Trastornos del sistema inmunológico				

	Epitomee® (N = 138)		Placebo (N = 141)	
	Número eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]	Número eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]
Alergia estacional	6	4,3 % (6/138)	2	1,4 % (2/141)
Leve	5	3,6 % (5/138)	1	0,7 % (1/141)
Moderado	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Infecciones e infestaciones				
COVID-19	15	10,9 % (15/138)	16	11,3 % (16/141)
Leve	10	7,2 % (10/138)	13	9,2 % (13/141)
Moderado	5	3,6 % (5/138)	3	2,1 % (3/141)
Gastroenteritis	8	5,8 % (8/138)	4	2,8 % (4/141)
Leve	5	3,6 % (5/138)	3	2,1 % (3/141)
Moderado	3	2,2 % (3/138)	1	0,7 % (1/141)
Gastroenteritis viral	3	2,2 % (3/138)	4	2,8 % (4/141)
Leve	3	2,2 % (3/138)	3	2,1 % (3/141)
Moderado	0	0,0 % (0/138)	1	0,7 % (1/141)
Influenza	3	2,2 % (3/138)	3	2,1 % (3/141)
Leve	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Moderado	2	1,4 % (2/138)	2	1,4 % (2/141)
Nasofaringitis	17	10,9 % (15/138)	15	9,9 % (14/141)
Leve	16	10,1 % (14/138)	15	9,9 % (14/141)
Moderado	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Sinusitis	5	3,6 % (5/138)	5	3,5 % (5/141)
Leve	3	2,2 % (3/138)	2	1,4 % (2/141)
Moderado	1	0,7 % (1/138)	3	2,1 % (3/141)
Severo	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Infección del tracto respiratorio superior	19	11,6 % (16/138)	14	7,8 % (11/141)
Leve	14	8,0 % (11/138)	11	5,7 % (8/141)
Moderado	4	2,9 % (4/138)	2	1,4 % (2/141)
Severo	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Infección del tracto urinario	5	3,6 % (5/138)	4	2,8 % (4/141)
Leve	3	2,2 % (3/138)	4	2,8 % (4/141)
Moderado	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Severo	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)

	Epitomee® (N = 138)		Placebo (N = 141)	
	Número eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]	Número eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Reacción a la inmunización	3	2,2 % (3/138)	3	2,1 % (3/141)
Leve	2	1,4 % (2/138)	1	0,7 % (1/141)
Moderado	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Severo	0	0,0 % (0/138)	1	0,7 % (1/141)
Investigaciones				
Lipoproteína de baja densidad aumentada	3	2,2 % (3/138)	3	2,1 % (3/141)
Leve	3	2,2 % (3/138)	3	2,1 % (3/141)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	4	2,9 % (4/138)	16	9,2 % (13/141)
Leve	3	2,2 % (3/138)	11	6,4 % (9/141)
Moderado	1	0,7 % (1/138)	5	2,8 % (4/141)
Dolor de espalda	5	3,6 % (5/138)	7	5,0 % (7/141)
Leve	3	2,2 % (3/138)	4	2,8 % (4/141)
Moderado	1	0,7 % (1/138)	2	1,4 % (2/141)
Severo	1	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	11	6,5 % (9/138)	9	5,7 % (8/141)
Leve	8	4,3 % (6/138)	6	3,5 % (5/141)
Moderado	2	1,4 % (2/138)	3	2,1 % (3/141)
Severo	1	0,7 % (1/138)	0	0,0 % (0/141)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	5	2,9 % (4/138)	4	2,8 % (4/141)
Leve	3	2,2 % (3/138)	3	2,1 % (3/141)
Moderado	2	0,7 % (1/138)	1	0,7 % (1/141)
Congestión sinusal	1	0,7 % (1/138)	6	3,5 % (5/141)
Leve	1	0,7 % (1/138)	6	3,5 % (5/141)

Todos los EA fueron codificados por los términos textuales del investigador utilizando el Diccionario médico para autoridades reguladoras [MedDRA] versión 26.0

Los sujetos con más de un EA se cuentan solo una vez, en la peor gravedad.

Los trastornos gastrointestinales fueron nominalmente menores en el grupo placebo frente al grupo Epitomee®, pero hubo pocas diferencias en las proporciones de sujetos (39,1 y 40,4 % en el grupo Epitomee® y placebo, respectivamente) (**Tabla 6**).

Tabla 8. Resumen de efectos adversos gastrointestinales por gravedad considerados posiblemente relacionados, probablemente relacionados y definitivamente relacionados con el producto en investigación – Población de seguridad

	Epitomee® (N=138)		Placebo (N=141)	
	Número eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]	Número eventos	Número de sujetos con evento [%(n/N)]
Trastornos gastrointestinales[1]	51	26,8 % (37/138)	74	31,9 % (45/141)
Leve	39	20,3 % (28/138)	60	23,4 % (33/141)
Moderado	12	6,5 % (9/138)	13	7,8 % (11/141)
Severo	0	0,0 % (0/138)	1	0,7 % (1/141)

[1] Los sujetos con más de un EA se cuentan solo una vez, en la peor gravedad.

No se observaron diferencias significativas en los electrolitos séricos, las proteínas totales o el hematocrito en ninguno de los grupos (**Tabla 9**).

Tabla 9. Valores de laboratorio en la aleatorización y en la semana 24 (final del tratamiento) y cambio respecto del valor inicial: población segura.

	Grupo Epitomee®			Grupo placebo		
Parámetro	Media basal ± DE (N)	Semana 24 Media ± DE (N)	Cambio desde el valor inicial Media ± DE (IC)	Media basal ± DE (N)	Semana 24 Media ± DE (N)	Cambio desde el valor inicial Media ± DE (IC)
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)

Potasio (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)
Hematocrito (%)	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)

No se observaron señales de absorción alterada de medicamentos basados en el manejo de la presión arterial, mientras que los antihipertensivos y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad, mientras que los agentes reductores de lípidos.

Por lo tanto, Epitomee® fue bien tolerado y no hubo problemas de seguridad significativos en comparación con el placebo.

9.5 Eficacia

9.5.1 Análisis de punto final primario

El estudio tiene dos criterios de valoración principales. Ambos criterios de valoración coprimarios se refieren a la pérdida de peso corporal a las 24 semanas posteriores al inicio del tratamiento. El primer criterio de valoración coprimario estima el porcentaje continuo de reducción del peso corporal a las 24 semanas después del tratamiento. El otro criterio de valoración coprimario analiza la proporción de pacientes que alcanzan el objetivo de rendimiento de ≥ 5 % de pérdida de peso en la semana 24.
Los criterios de valoración de efectividad coprimarios se analizaron utilizando la escala FAS (población ITT), que incluye a todos los sujetos aleatorizados, que consumieron al menos una cápsula del estudio después de la aleatorización y completaron una evaluación inicial y al menos una evaluación posterior al peso inicial. Para esta población, en la semana 24 (final del tratamiento) estaban disponibles los datos para 119 casos en el grupo Epitomee® y 121 casos en el grupo placebo. La comparación de la diferencia de la pérdida de peso corporal total promedio

entre los grupos a las 24 semanas posteriores a la aleatorización muestra una mayor pérdida de peso en la semana 24 para los sujetos asignados a Epitomee® versus el tratamiento placebo: 6,6 frente a 4,6 %, respectivamente (**Tabla 10**).
Para el criterio de valoración coprimario I del cambio porcentual en la pérdida de peso corporal total, la hipótesis se probó imputando primero cualquier dato desconocido en el cambio porcentual en el peso corporal total usando varias imputaciones, seguido por un modelo de la diferencia de medias de mínimos cuadrados entre los grupos a las 24 semanas, ajustada para el peso inicial (**Tabla 10**). Según el análisis ITT-MI, la diferencia intergrupal en el porcentaje de pérdida de peso corporal total fue estadísticamente significativa (P < 0,0001), lo que permitió rechazar la hipótesis nula y demostrar superioridad sobre el grupo placebo.

Tabla 10: Criterio de valoración coprimario I: Porcentaje de pérdida de peso corporal total desde el inicio hasta la semana 24 (final del tratamiento)

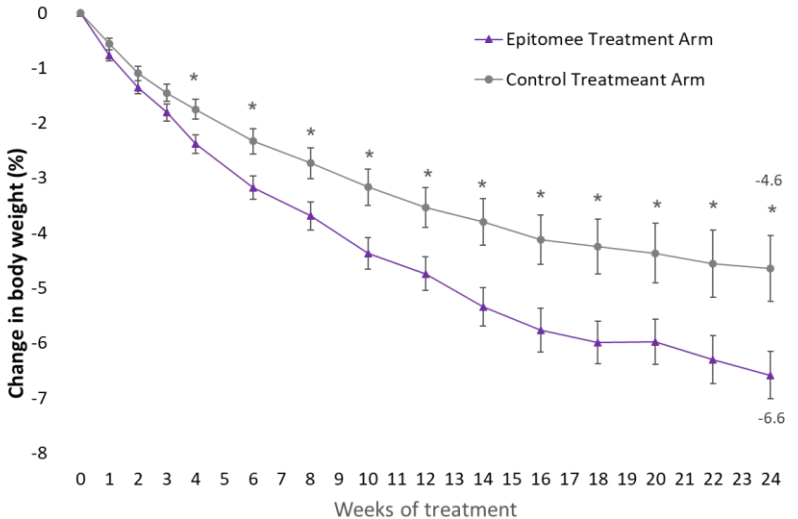
Población FAS (ITT)	Epitomee® (N = 138)	Placebo (N = 141)
Datos observados	N observado = 119 N desconocido = 19	N observado = 121 N desconocido = 20
Media (DE)	6,6 (6,5)	4,6 (4,7)
Mediana (Mín., Máx.)	6,1 (-7,2, 29,5)	4,4 ((-5,7, 18,9)
Modelado MMRM (ITT-MI): diferencia de medias de LS [1]		
Media ± SE	1,8 (0,5)	
IC (95 %)	0,8, I	
Valor P **[2]**	<0,0001	
Modelado ANCOVA (ITT-MI): diferencia de medias de mínimos cuadrados [1]		
Media ± SE	1,9 (0,7)	
IC (95 %)	0,6, 3,3	
Valor P **[2]**	0,0054	
Población PP1	Epitomee® (N = 113)	Placebo (N = 113)
Datos observados	N observado = 113 N desconocido = 0	N observado = 113 N desconocido = 0
Media (DE)	6,7 (6,5)	4,9 (4,8)
Mediana (Mín., Máx.)	6,3 (-7,2, 29,5)	4,7 (-5,7, 18,9)
Modelado MMRM: diferencia de medias de mínimos cuadrados		
Media ± SE	2,0 (0,498)	
IC (95 %)	1,2, I	

Valor P **[2]**	< 0,0001	
Población PP2	Epitomee® (N = 110)	Placebo (N = 107)
Datos observados	N observado = 110 N desconocido = 0	N observado = 107 N desconocido = 0
Media (DE)	6,9 (6,6)	5,1 (4,8)
Mediana (Mín., Máx.)	6,4 (-7,2, 29,5)	4,7 (-5,7, 18,9)
Modelado MMRM: diferencia de medias de mínimos cuadrados		
Media ± SE	2,0 (0,5)	
IC (95 %)	1,2, I	
Valor P **[2]**	<0,0001	

[1] Varias imputaciones (IM) de datos desconocidos.
[2] Valor P ajustado al peso inicial.

La **Figura 3** a continuación presenta el cambio porcentual medio de peso desde el valor inicial graficado a lo largo del tiempo. La pérdida de peso en el grupo Epitomee® se hizo evidente ya en la semana 4, con un cambio porcentual medio en el peso corporal total significativamente mayor que el del placebo (utilizando la prueba t). No se observó ninguna meseta de pérdida de peso durante el estudio RESET de 24 semanas y la pérdida de peso se mantuvo durante el período de seguimiento de 24 semanas.

Figura 3: tiempo extra promedio del cambio porcentual en el peso corporal total desde el inicio.



# 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 (%)	**Cambio en el peso corporal (%)**
Epitomee Treatment Arm	Brazo de tratamiento Epitomee
Control Treatment Arm	Brazo de tratamiento de control

Weeks of treatment	Semanas de tratamiento
a participants	participantes
Rando	Aleatorio
Week	Semana
Control	Control
Epitomee	Epitomee

El criterio de valoración coprincipal de si la proporción de respondedores (%TBW ≥ 5 %) con Epitomee® en la semana 24 es significativamente mayor que la tasa umbral del 35 % también se logró (p < 0,0001; prueba binomial basada en ITT-MI, consulte la **Tabla 11**), lo que permite rechazar la hipótesis nula. Más sujetos tratados con Epitomee® lograron una pérdida de peso clínicamente significativa: 55,5 % con Epitomee® frente a 44 % con placebo.

Tabla 11. Análisis del criterio de valoración coprimario II: Tasa de respuesta (%TBW ≥ 5 %) en porcentaje de pérdida de peso en la semana 24 (final del tratamiento)

N observado	N desconocido	Número de personas que respondieron	Proporción (%)	Límite inferior IC del 95 %	Límite superior IC del 95 %	Valor P [1]
Población FAS (ITT)						
119	19	66	55,5	46,1	64,6	<0,0001 [2]
Población PP1						
113	0	64	56,6	47,0	65,9	<0,0001
Población PP2						
110	0	63	57,3	47,5	66,7	<0,0001

[1] Prueba binomial de proporción-comparada con el umbral del 35 %.
[2] Varias imputaciones de datos desconocidos.

9.5.2 Análisis de punto final secundario

El estudio RESET incluyó varios criterios de valoración de efectividad secundarios para investigar el impacto de la pérdida de peso en resultados clínicos adicionales.

El tratamiento con Epitomee® resultó en un porcentaje significativamente mayor de pacientes que respondieron y perdieron entre un 7,5 y un 12,5 % de TBW en comparación con el tratamiento placebo. Específicamente, el 38,7 % de los sujetos tratados con Epitomee® lograron ≥ 7,5 %, el 26,9 % logró ≥ 10 % y el 16,8 %, ≥ 12,5 % de pérdida de peso corporal total en comparación con el 21,5 %, 10,7 % y 6,6 % del grupo placebo (FAS, regresión logística, **Tabla 12** y **Tabla 13**). Además, más del 10 % de los sujetos tratados con Epitomee® perdieron al menos el 15 % de su peso corporal en comparación con el 6% de los sujetos tratados con placebo. Las probabilidades de tener una respuesta ≥ 7,5 % y ≥ 10 % en función del peso corporal fueron 3,1 y 2,3 veces mayores con Epitomee® versus el placebo.

Tabla 12. Distribución de frecuencia de la tasa de respuesta en porcentaje de pérdida de peso corporal total desde el inicio hasta la semana 24 (final del tratamiento) para diferentes valores de "corte" – FAS.

Visita	**Análisis de la tasa de respuesta (punto de corte)**	**Grupo de tratamiento***	**Número de encuestados (n)**	**Proporción (%)**
Semana 24 - Fin del tratamiento	Porcentaje de cambio en el peso corporal total del paciente que responde (% TBW ≥ 3 %)	Epitomee®	83	69,7
		Placebo	78	64,5
Semana 24 - Fin del tratamiento	Porcentaje de cambio en el peso corporal total del paciente que responde (% TBW ≥ 7,5 %)	Epitomee®	46	38,7
		Placebo	26	21,5
Semana 24 - Fin del tratamiento	Porcentaje de cambio en el peso corporal total del paciente que responde (% TBW ≥ 10 %)	Epitomee®	32	26,9
		Placebo	13	10,7
Semana 24 - Fin del tratamiento	Porcentaje de cambio en el peso corporal total del paciente que responde (% TBW ≥ 12,5 %)	Epitomee®	20	16,8
		Placebo	8	6,6

* Grupo Epitomee®: N observado = 119, N desconocido = 19 // Grupo placebo: N observado N=121, N desconocido = 20

Tabla 13. Diferencia entre grupos en la tasa de respuesta para diferentes valores de "corte" – FAS

Análisis de la tasa de respuesta (punto de corte)	**Diferencia de valor *P** entre grupos**
Porcentaje de cambio en el peso corporal total del paciente que responde (% TBW ≥ 3 %)	0,3802
Porcentaje de cambio en el peso corporal total del paciente que responde (% TBW ≥ 7,5 %)	0,0043
Porcentaje de cambio en el peso corporal total del paciente que responde (% TBW ≥ 10 %)	0,0019
Porcentaje de cambio en el peso corporal total del paciente que responde (% TBW ≥ 12,5 %)	0,0176
*Regresión logística con peso inicial como covariable	

En la semana 24, el tratamiento con Epitomee® logró una mayor reducción en la pérdida de exceso de peso (EWL), con una media (DE), de 27,7 % (30,3) frente a los sujetos placebo que perdieron 21,4 % (26,6) (p<0,0043). El cambio medio (DE) en el IMC en la semana 24 fue de 2,3 kg/m² (2,3) con Epitomee® frente a 1,6 kg/m² (1,6) con placebo (p = 0,0001, FAS, MMRM), lo que dio como resultado que más sujetos pasaran de la clase de obesidad II a una categoría de obesidad inferior. La reducción de la circunferencia de la cintura en la semana 24 fue mayor con Epitomee® frente a placebo: 6 ± 7 cm vs. 5 ± 5,7 cm, aunque la diferencia no fue significativa. El grado de reducción en el grupo Epitomee® no fue estadísticamente diferente del del grupo placebo.

El tratamiento con Epitomee® demostró producir una mejora en varias comorbilidades relacionadas con la obesidad. Aunque las diferencias entre el grupo Epitomee y el grupo control no fueron estadísticamente significativas, los valores de presión arterial sistólica (-3,7 ± 12,8 y -2,8 ± 11,7, respectivamente) y diastólica (-1,5 ± 7,3 y -1,3 ± 8,4, respectivamente) mejoraron estadísticamente en la semana 24 de tratamiento.

En consonancia con el programa de intervención en el estilo de vida, una reducción dentro del grupo (media ± DE) en los niveles de insulina sérica (-3,3 ± 13,1 y -1,3 ± 5,9) y triglicéridos (-8,4 ± 39,3 y -8,4 ± 28,9) en la semana 24 fue significativa tanto en el grupo Epitomee como en el grupo de control, respectivamente. Sin embargo, se observó una reducción significativa en FPG (-2,4 ± 10,3) y HOMA IR (-0,9 ± 3,7) con Epitomee® solo (aunque la diferencia entre grupos no fue significativa). Además, con Epitomee® un mayor número de sujetos con prediabetes al inicio revirtieron a valores normoglucémicos en comparación con el placebo.

Finalmente, los sujetos tratados con Epitomee® mostraron una mejoría mayor en la calidad de vida en varios ítems del cuestionario IWQOL-Lite-CT, así como en la función física en relación con los sujetos tratados con placebo, siendo la puntuación de la función física estadísticamente significativa y tanto la puntuación física como la puntuación total siendo marginalmente significativas.

10. EXPLICACIÓN DE LOS SÍMBOLOS

Dispositivos médicos: símbolos que se deben utilizar en las etiquetas de los dispositivos médicos, etiquetado e información que se debe proporcionar

Símbolo	Explicación
	Fabricante
	Dispositivo médico
	Identificador único de dispositivo
	Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Fecha de caducidad

	Número de catálogo
	Código de lote
	No utilizar si el paquete está dañado
	Límite de temperatura
	Consulte las instrucciones de uso
	Precaución

CE 0476	Marcado de la CE
	País de fabricación
	Importador
	Distribuidor

	Solo con receta médica
	Un solo uso

 Fabricante legal:
Epitomee Medical
17 Hatochen St.
Cesarea 3079892, Israel
www.epitomeemedical.com
info@epitomeemedical.com

KIWA CERMET ITALIA SPA
Via Cadriano, 23, 40057 - Cadriano di Granarolo (BO), Italia

CE 0476

Representante de la UE:
MedNet EC-REP IIb GmbH,
Borkstrasse 10,
48163 Münster, Alemania