



## MITHRA ANNONCE DES PREMIERS RÉSULTATS POSITIFS POUR L'ÉTUDE DE PHASE III CONSACRÉE AU CONTRACEPTIF ORAL ESTELLE® EN EUROPE/RUSSIE

- Le critère d'efficacité principal révèle une excellente efficacité contraceptive, avec un indice de Pearl (IP) de 0,48 pour 100 femmes-an, dépassant les attentes d'efficacité
- Les critères secondaires essentiels ont été atteints, notamment un profil de saignement, un contrôle du cycle, une qualité de vie, ainsi qu'une sécurité et une tolérance excellents
- Les premiers résultats de l'étude de Phase III Estelle® aux États-Unis/Canada sont toujours prévus pour le premier trimestre 2019
- Les données collectées confirment encore davantage la position d'Estelle® en tant que contraceptif oral combiné innovant de nouvelle génération pour les femmes

Liège, Belgique, 8 août 2018, 07:30 CEST – Mithra (Euronext Bruxelles : MITRA), entreprise spécialisée dans la santé féminine, annonce aujourd'hui que son étude de phase III Estelle® menée en Europe et en Russie a rencontré avec succès son critère d'efficacité principal. Estelle® est le contraceptif oral combiné (COC) candidat de Mithra, composé de 15 mg d'Estetrol (E4) et de 3 mg de drospirénone (DRSP).

L'étude visait à évaluer l'efficacité, le contrôle du cycle, la sécurité générale et l'acceptabilité du contraceptif Estelle® chez les femmes en bonne santé âgées de 18 à 50 ans pendant une durée de 12 mois, soit 13 cycles de 28 jours. Les femmes avec un indice de masse corporelle de 35,0 kg/m<sup>2</sup> maximum, pouvaient participer à l'étude.

Le critère principal correspondait à l'efficacité contraceptive mesurée en fonction du nombre de grossesses pour 100 femmes sur une durée de 12 mois de traitement (indice de Pearl – IP) sur un échantillon de participantes âgées de 18 à 35 ans au début de l'étude. Les résultats ont montré un IP de 0,48 (intervalle de confiance de 0,15 à 1,11) évalué sur 13 688 cycles pour lesquels une activité sexuelle a été enregistrée sans utilisation d'autres méthodes de contraception. L'IP équivaut à une efficacité d'environ 99,5 % sur un an, ce qui dépasse les objectifs de l'étude en termes d'efficacité. Un IP et une différence avec la limite supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à 1 constituent une exigence réglementaire de l'Agence européenne des médicaments (EMA)<sup>1</sup>.

Par ailleurs, la sécurité, l'acceptabilité et le bien-être général des sujets (des critères mesurés par deux questionnaires validés) ont également fait l'objet de l'analyse. Les résultats issus des questionnaires liés aux douleurs menstruelles (MDQ) et à la qualité de vie (QOL) ont démontré que le contraceptif Estelle® est bien toléré par les femmes, et que leur qualité de vie est maintenue.

De plus, le profil de sécurité n'a révélé aucun événement indésirable. L'évaluation de la sécurité générale sera communiquée en détail dès la fin de l'étude US/Canada.

---

<sup>1</sup> EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1

## COMMUNIQUÉ DE PRESSE

### *Information privilégiée / Information réglementée*

La régulation du cycle et le profil de saignement, deux points essentiels pour la compliance des femmes, ont montré un excellent profil de saignement régulier, comparable à celui des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol (EE).

Le profil de sécurité repose sur le mode d'action unique (MOA) de l'E4, un œstrogène natif avec une action tissulaire sélective (NEST). Cet œstrogène est présent chez le fœtus humain, où il est synthétisé par le foie. Les deux précédentes études de phase II conduites par Mithra ont confirmé que l'E4 avait une incidence minimale sur les cellules du foie, notamment sur les paramètres de coagulation<sup>2</sup> et sur le profil hémostatique favorable. Ces paramètres de coagulation sont considérablement plus impactés par l'EE, présent dans la plupart des contraceptifs oraux, ce qui fait d'Estelle<sup>®</sup> une nouvelle solution contraceptive prometteuse à destination des femmes, présentant un rapport bénéfice/risque unique.

Les premiers résultats de l'étude de phase III d'Estelle<sup>®</sup> aux États-Unis et au Canada sont en bonne voie pour être annoncés au premier trimestre 2019.

**Valérie Gordenne, CSO de Mithra Women's Health, a déclaré :** « *L'introduction d'un nouvel œstrogène fœtal avec un mode d'action unique dans le domaine de la contraception orale offre une occasion exceptionnelle aux femmes d'utiliser un contraceptif à la fois fiable et bien toléré, présentant un rapport bénéfice/risque amélioré. Nous sommes particulièrement satisfaits de l'IP et des paramètres de qualité de vie, notamment en matière de contrôle du cycle. En effet, sur la base de ces résultats et de ceux de la phase II précédemment publiés, nous pensons qu'Estelle<sup>®</sup> constitue un contraceptif oral de nouvelle génération véritablement innovant, et nous sommes impatients d'obtenir les résultats de l'étude menée aux États-Unis et au Canada* ».

**François Fornieri, CEO de Mithra Women's Health, a commenté :** « *Les premiers résultats issus de la première de deux études internationales de Phase III dans le cadre de notre programme E4 Freedom ont démontré tout le potentiel d'Estelle<sup>®</sup> en tant que contraceptif oral combiné innovant de nouvelle génération pour les femmes. Estelle<sup>®</sup> a affiché une grande efficacité contraceptive, avec un indice de Pearl très faible, même en comparaison avec les contraceptifs oraux les plus efficaces sur le marché. Le contraceptif a été bien toléré et n'a eu aucune incidence sur la qualité de vie des femmes. Ces données viennent renforcer notre certitude que le rapport bénéfice/risque favorable d'Estelle offre aux femmes du monde entier un réel potentiel d'innovation et de choix en matière de contraception. Nous attendons avec impatience l'annonce des données complètes issues de cet essai à l'occasion de congrès scientifiques à venir ainsi que des premiers résultats de l'étude de Phase III aux États-Unis/Canada au premier trimestre 2019* ».

### **A propos du programme de Phase III d'Estelle<sup>®</sup> E4 Freedom**

Le programme de Phase III *E4 Freedom* se compose de deux études ouvertes à un seul bras. L'étude de Phase III d'Estelle<sup>®</sup> en Europe/Russie a recruté 1 577 sujets, âgés de 18 à 50 ans, parmi lesquels 1 350 sujets sont âgés de 18 à 35 ans. L'étude a lieu dans 69 centres à travers l'Europe et la Russie. L'étude de Phase III d'Estelle<sup>®</sup> conçue aux États-Unis et au Canada a recruté 2 148 sujets, âgés de 16 à 50 ans, parmi lesquels 1 940 sujets sont âgés de 16 à 35 ans. L'étude a lieu dans environ 77 centres à travers les États-Unis et le Canada. Estelle<sup>®</sup> est le nouveau produit contraceptif candidat de Mithra, composé de 15 mg d'Estetrol (E4) et de 3 mg de drospirénone (DRSP).

Les deux études consistent à évaluer l'efficacité du contraceptif, le contrôle du cycle, ainsi que la sécurité et l'acceptabilité générales de la pilule contraceptive composée de 15 mg d'Estetrol (E4) et

---

<sup>2</sup> Kluff C et al., *Contraception* 2017; 95(2):140-7 ; <https://investors.mithra.com/wp-content/uploads/2018/03/2018-03-08-Hemostasis-ISGE-en-final.pdf>

## COMMUNIQUÉ DE PRESSE

### *Information privilégiée / Information réglementée*

de 3 mg de DRSP chez des femmes en bonne santé. Les sujets doivent participer pendant une période de 12 mois (13 cycles, 1 cycle = 28 jours).

Le principal objectif est l'efficacité contraceptive, elle est mesurée par le nombre de grossesses pour 100 femmes pour 12 mois d'exposition (Indice de Pearl ; IP) dans la population principale. En Europe/Russie, les sujets sont âgés de 18 à 35 ans, et aux USA/Canada ils sont âgés de 16 à 35 ans.

L'objectif secondaire inclut l'IP de l'échec de la méthode dans la population principale, ainsi que l'IP au sein de la population globale de l'étude. Le contrôle du cycle, le profil de saignement, la sécurité et la tolérabilité, ainsi que le bien-être général des sujets sont également analysés (ils sont mesurés par deux questionnaires). Une sous-étude pharmacocinétique (PK) évaluera l'effet de plusieurs caractéristiques/covariables individuelles (comme la race et l'IMC) sur les PK de 15 mg d'E4 et de 3 mg de DRSP.

\*\*\*\*\*

#### **Pour plus d'informations, veuillez contacter:**

##### **Investor Relations**

François Fornieri, CEO

+32 4 349 28 22

[investorrelations@mithra.com](mailto:investorrelations@mithra.com)

##### **Consilium Strategic Communication**

Melissa Gardiner, Jonathan Birt, Olivia Manser

[mithra@consilium-comms.com](mailto:mithra@consilium-comms.com)

+44 2 037 095 700

##### **Scientific Contact**

Prof. Jean-Michel Foidart

[jmfoidart@mithra.com](mailto:jmfoidart@mithra.com)

#### **A propos de Mithra**

Mithra (Euronext : MITRA) s'engage à offrir des alternatives innovantes dans le domaine de la santé féminine en mettant particulièrement l'accent sur la fertilité, la contraception et la ménopause. L'objectif de Mithra est de développer de nouveaux produits qui répondent aux besoins des femmes en termes de sécurité et de facilité d'utilisation. Ses deux produits candidats phares, Estelle®, un contraceptif oral de cinquième génération, et Donesta®, un traitement hormonal de nouvelle génération, sont basés sur l'E4 (Estetrol), un œstrogène naturel unique. Par ailleurs, la société développe, fabrique et commercialise des solutions thérapeutiques complexes et offre à ses partenaires un éventail complet en matière de recherche, de développement et de fabrication spécialisée au sein de sa plateforme Mithra CDMO. Mithra a été fondée en 1999 en tant que spin-off de l'Université de Liège par M. François Fornieri et le Prof. Dr. Jean-Michel Foidart et est basée à Liège, en Belgique. Pour plus d'informations, rendez-vous sur : [www.mithra.com](http://www.mithra.com)

#### **Information importante**

*Ce communiqué contient des déclarations qui sont ou sont susceptibles d'être des « déclarations prospectives ». Ces déclarations prospectives peuvent être identifiées par le recours à une terminologie prospective, comprenant des mots tels que « croit », « estime », « prévoit », « s'attend à », « a l'intention de », « pourrait », « peut », «*

COMMUNIQUÉ DE PRESSE  
*Information privilégiée / Information réglementée*

*projetée », « poursuit », « en cours », « potentiel », « vise », « cherche à » ou « devrait » et comprennent également des déclarations de la Société concernant les résultats escomptés de sa stratégie. De leur nature, les déclarations prospectives comportent des risques et des incertitudes et les lecteurs sont avertis du fait qu'elles ne constituent pas des garanties de résultats futurs. Les résultats effectifs de la Société peuvent différer sensiblement de ceux prédits par les déclarations prospectives. La Société ne s'engage pas à réviser ou mettre à jour publiquement les déclarations prospectives, sauf dans la mesure où la loi l'exige.*

Pour vous inscrire à notre mailing list, consultez  
[investors.mithra.com](https://investors.mithra.com)