



MITHRA ANNONCE QUE L'ÉTUDE DE PHASE IIB DONESTA® ATTEINT POSITIVEMENT SON OBJECTIF PRIMAIRE ET CONFIRME UN PROFIL DE SÉCURITÉ PROMETTEUR

- L'étude de sélection de la dose *E4 Relief* identifie 15 mg d'E4 comme étant la dose minimale optimale pour traiter efficacement les bouffées de chaleur (VMS)
- La dose de 15 mg d'E4 montre une réduction importante des VMS supérieure à 80 % par rapport au début de traitement ainsi qu'une réduction statistiquement significative par rapport au placebo
- Le profil de sécurité observé est en ligne avec les données antérieures sur l'E4 et confirme un profil lipidique et hémostatique prometteur pour Donesta®, ainsi qu'une meilleure qualité de vie
- Les données soutiennent nettement la poursuite du développement de Donesta® comme thérapie hormonale de nouvelle génération

Liège, Belgique, le 19 avril 2018 – 07 :30 AM – Mithra (Euronext Brussels : MITRA), société spécialisée dans la santé féminine, fait part aujourd'hui des premiers résultats positifs de son étude de phase II Donesta® *E4 Relief*, pour le traitement des symptômes vasomoteurs de la ménopause (VMS), et plus particulièrement le soulagement des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées. Les premiers résultats de cette étude atteignent en effet les objectifs primaires et secondaires. Donesta® est la thérapie hormonale (TH) candidate de nouvelle génération de Mithra par administration orale d'Estetrol (E4).

L'objectif de l'étude *E4 Relief* était de définir la dose minimale optimale en E4 pour le traitement des bouffées de chaleur. L'étude a inclus 257 femmes, qui ont reçu au moins une dose active ou placebo (population en intention de traiter ou ITT). Quatre doses différentes d'E4 (2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg) ont été testées en comparaison au placebo dans cette étude en double aveugle.

L'étude a montré avec succès que la dose de 15 mg d'E4 représente la dose orale minimale optimale pour traiter efficacement les VMS. En effet, la cohorte ayant bénéficié de cette dose présente une fréquence des bouffées de chaleur qualifiées de modérées à sévères diminuée de plus de 80 % par comparaison au début de traitement. Cet effet se révèle statistiquement significatif comparé au placebo à la semaine 12 ($p < 0,05$)¹, avec une différence par rapport au placebo constatée dès la semaine 2 et une tendance vers la signification statistique observée à la semaine 4 ($p=0.056$)². Le

¹ Le groupe placebo a montré à la semaine 12 une réduction d'environ 60 % de la fréquence des bouffées de chaleur qualifiées de modérées à sévères. A noter qu'un effet placebo élevé est bien documenté dans les études sur les bouffées de chaleur, cet effet est attribué aux relations de confiance entre médecin/patiente. Une meta-analyse Cochrane sur les bouffées de chaleur a montré un effet placebo moyen de 58% pour une efficacité pour les traitements hormonaux de 78% (Maclennan A.H. et al., 2009. *Cochrane Database Syst Rev*).

² Données basées sur la population ITT incluant les patientes qui ont quitté l'étude (analyse LOCF ou projection de la dernière observation). Plus de 200 patientes ont été traitées avec une dose active ou le placebo pendant la durées totale de traitement de 12 semaines.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE - INFORMATION RÉGLEMENTÉE

résultat combiné de la fréquence et de la sévérité des VMS indique, par ailleurs, un effet plus important avec la dose de 15 mg.

Cette étude a également atteint un certain nombre de critères secondaires essentiels. Tout d'abord, parmi les différentes doses et de manière corrélée aux doses, une amélioration significative de l'indice de maturation vaginale par rapport au placebo a été observée (atteignant $p < 0.001$ pour la dose de 15 mg). Cet aspect témoigne d'un effet favorable sur l'atrophie vulvo-vaginale (VVA). Le VVA étant un des symptômes les plus fréquents et incommodes de l'(après-)ménopause, ce résultat est important. Ensuite, l'échelle d'évaluation de la ménopause (MRS – Menopause Rating Scale) montre également une amélioration générale de la qualité de vie, la dose de 15 mg générant les effets les plus marqués.

L'étude montre également que Donesta® présente un profil de sécurité global rassurant notamment pour les facteurs de l'hémostase et les facteurs métaboliques, démontré par un impact minimal sur les différents paramètres mesurés, le tout restant en cohérence avec les études E4 antérieures^{3,4}. Avec cette dose minimale efficace de 15 mg, l'ajout d'un progestatif sera nécessaire pour empêcher et limiter la prolifération endométriale chez les femmes non hystérectomisées.

En conclusion, ces résultats préliminaires montrent que la dose de 15 mg d'E4 est très efficace pour le soulagement de symptômes les plus fréquents et les plus incommodes de la ménopause, tout en offrant un profil de sécurité prometteur. Ces résultats renforcent le potentiel de Donesta® comme étant un traitement hormonal unique de nouvelle génération et apportent des données solides pour les prochaines étapes du développement clinique.

La société prévoit de présenter des résultats plus détaillés de l'étude Donesta® lors de conférences à venir, en particulier, lors de la conférence organisée par l'IMS, International Menopause Society, qui se tiendra à Vancouver (du 6 au 9 juin 2018).

Le marché global de la ménopause se chiffre actuellement à 8,6 milliards de dollars et devrait atteindre approximativement 16 milliards de dollars d'ici 2025, et ce, en raison de la sensibilisation toujours plus grande aux problèmes liés à la santé féminine, au besoin non satisfait dans le domaine de la ménopause et au vieillissement de la population, qui s'ajoutent à l'expansion du marché avec le lancement de nouvelles options de traitements offrant des solutions plus sûres que les traitements actuellement disponibles⁵. De part ces résultats, Donesta® a le potentiel de répondre aux besoins non satisfaits dans le domaine de la ménopause.

Valérie Gordenne, CSO et Maud Jost, Project Director E4 programs chez Mithra, déclarent : « *Les premiers résultats obtenus sont très satisfaisants : Nous avons défini la dose efficace minimale d'E4 pour traiter les bouffées de chaleur et nous constatons une diminution sensible de la fréquence des bouffées de chaleur en semaine 12 déjà à ce stade du développement clinique. En outre, le profil de sécurité rassurant observé pourrait distinguer Donesta® des autres traitements hormonaux actuels de la ménopause. Nous serons heureux de présenter les résultats aux agences et à nos KOLs afin de définir les prochaines étapes du développement de Donesta®.* »

François Fornieri, CEO de Mithra, a déclaré : « *La diminution sensible de l'incidence des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées démontre que Donesta® pourrait être un traitement efficace révolutionnaire des symptômes de la ménopause. Au vu des résultats, nous avons déposé une demande de brevet afin de consolider et d'étendre notre portefeuille de brevets E4 existant. Par ailleurs, le profil*

³ Kluft et al, 2017, Contraception, 95_140-147

⁴ Mawet et al, 2015, Eur J Contracep Reprod Health Care, 20(6):463-75

⁵ Transparency Market Research 2017

COMMUNIQUÉ DE PRESSE - INFORMATION RÉGLEMENTÉE

de sécurité avantageux émergeant de cette étude nous encourage, notamment la confirmation du profil de sécurité hémostatique favorable de l'E4.

Au vu des résultats exceptionnels, nous explorerons les diverses options pour progresser rapidement, développer et optimiser la valeur de Donesta® sur le vaste marché de la ménopause en pleine croissance. Si il est approuvé, Donesta® offrirait un traitement véritablement révolutionnaire et différencié, doté d'un meilleur profil bénéfices/risques pour les femmes du monde entier confrontées aux symptômes de la ménopause. »

À propos de l'étude de phase II Donesta® E4 Relief

Donesta® est un traitement hormonal de nouvelle génération avec administration orale à base d'Estetrol (E4) pour le traitement des symptômes vasomoteurs de la ménopause (VMS). En mai 2016, Donesta® a entamé une étude européenne de phase II de sélection de la dose, E4 Relief (MIT-Do0001-C201) auprès de 257 femmes âgées de 40 à 65 ans en République tchèque, en Pologne, en Belgique, en Irlande et au R-U ; 200 d'entre elles ont suivi un traitement pendant 12 semaines. Quatre doses d'E4 (2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg) ont été testées en comparaison au placebo afin d'établir la dose minimale efficace. Concernant les femmes non hystérectomisées, la thérapie E4 a été suivie d'une thérapie de progestatif (Dydrogesterone 10 mg) pendant deux semaines à titre préventif afin de réduire la prolifération endométriale.

L'objectif primaire consiste en une évaluation des variations de la fréquence et de la sévérité des VMS modérés à sévères (symptômes vasomoteurs ou bouffées de chaleur). Les objectifs secondaires incluent : (1) l'évaluation des effets des différentes posologies sur l'atrophie vulvo-vaginale, l'indice de maturation vaginale et le pH vaginal ; (2) l'évaluation des résultats secondaires supplémentaires, y compris l'évaluation des paramètres osseux, le métabolisme des lipides et du glucose, les paramètres de l'hémostase, la pharmacocinétique et la satisfaction des patientes ; (3) une évaluation de la sécurité incluant surtout une mesure par échographie transvaginale de la variation d'épaisseur de l'endomètre lors de chaque visite prévue dans l'étude.

Pour plus d'informations, veuillez contacter:

Investor Relations

Sofie Van Gijssel, IRO

+32 485 19 14 15

investorrelations@mithra.com

svangijssel@mithra.com

Consilium Strategic Communication

Jonathan Birt, Philippa Gardner, Hendrik Thys

mithra@consilium-comms.com

+44 2 037 095 700

Press

Julie Dessart, Chief Communication Officer

+32 4 349 28 22 / +32 475 86 41 75

press@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

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 », « projette », « 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