



MITHRA ANNONCE DE NOUVELLES DONNÉES POSITIVES EN TERMES DE SÉCURITÉ ET D'EFFICACITÉ POUR L'ÉTUDE DE PHASE IIB DONESTA®

- Une nouvelle analyse de l'étude de sélection de la dose *E4 Relief* démontre une réduction statistiquement significative de la sévérité des VMS (bouffées de chaleur) à la dose minimale optimale (15 mg E4).
- Ces données confirment les résultats positifs précédemment annoncés de l'étude de phase IIb Donesta®, qui indiquent une réduction marquée et statistiquement significative de la fréquence des VMS.
- Le profil de sécurité cardiovasculaire encourageant a une nouvelle fois été confirmé par les marqueurs du métabolisme du glucose et des lipides ainsi que les facteurs hémostatiques.
- Ces données feront l'objet d'une présentation lors de la conférence de l'International Menopause Society le 8 juin 2018.

Liège, Belgique, le 30 mai 2018, 16:06 CET – Mithra (Euronext Brussels : MITRA), société spécialisée dans la santé des femmes, fait part aujourd'hui de nouvelles données positives relatives à son étude de phase II Donesta® *E4 Relief*, pour lutter contre les symptômes vasomoteurs de la ménopause (VMS), et soulager, en particulier, les bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées. 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 d'E4 pour le traitement des VMS. Cette étude portait sur 257 femmes recevant au moins une dose active ou un 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 et comparées au placebo dans cette étude en double aveugle. Conformément au compte-rendu d'avril 2018, l'étude a conclu que la dose de 15 mg d'E4 représente la dose orale minimale optimale pour soulager efficacement les VMS.

Une analyse complémentaire démontre que la dose de 15 mg d'E4 diminue de plus de 40 % la sévérité des VMS qualifiés de modérés à sévères, par comparaison au début du traitement. Le changement moyen de sévérité des VMS est statistiquement significatif comparé au placebo en semaine 4 ($p < 0,05$) et en semaine 12 ($p < 0,05$). Conformément à l'annonce d'avril 2018, la cohorte soumise à la dose de 15 mg d'E4 a démontré une réduction statistiquement significative de plus de 80 % de la fréquence des VMS modérés à sévères en comparaison avec le placebo ($p < 0,05$ à 12 semaines), les critères principaux d'efficacité de l'étude portant à la fois sur la fréquence et sur la sévérité des VMS.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE - INFORMATION PRIVILEGIEE

Les paramètres de sécurité continuent d'être encourageants. Des données complémentaires démontrent un renouvellement osseux moindre sous E4 qu'avec le placebo¹. Conformément aux études antérieures, l'effet limité de l'E4 sur les paramètres hémostatiques (facteurs procoagulants et anticoagulants) ainsi que sur les taux plasmatiques de la SHBG² (un marqueur d'estrogénicité hépatique) confirme à nouveau le profil de sécurité global rassurant de Donesta[®]. Par ailleurs, pour la dose de 15 mg d'E4, les données démontrent une nette amélioration du métabolisme du glucose³ et des lipides⁴ comparativement au placebo ($p < 0,05$), avec seulement une très légère augmentation du taux de triglycéride. Ces facteurs contribuent au profil de sécurité cardiovasculaire prometteur de Donesta.

La société prévoit de présenter plus d'informations ainsi que le contexte dans lequel les résultats de l'étude Donesta[®] ont été obtenus lors de conférences à venir, en particulier lors de la conférence de l'IMS, International Menopause Society, qui se tiendra à Vancouver (du 6 au 9 juin).

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 des femmes, des besoins médicaux non satisfaits dans le domaine de la ménopause et du vieillissement de la population. Ces facteurs s'ajoutent à l'expansion du marché avec le lancement de nouvelles possibilités de traitement qui offrent des solutions plus sûres que les traitements actuellement disponibles⁵. Grâce au profil de sécurité et au mode d'action uniques de l'œstrogène E4 natif, Donesta[®] a le potentiel de soulager efficacement les VMS tout en offrant un meilleur profil de sécurité, répondant ainsi à des besoins non satisfaits dans le domaine de la ménopause^{6,7,8}.

François Fornieri, CEO de Mithra, a déclaré : *« Ces données complémentaires démontrent une diminution sensible de la sévérité des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées et confirment une nouvelle fois que Donesta[®] pourrait constituer un traitement efficace révolutionnaire contre les symptômes de la ménopause. Au vu de la réduction de la fréquence des bouffées de chaleur déjà annoncée, Donesta[®] pourrait offrir une thérapie différenciée véritablement innovante pour les femmes qui souffrent de l'un des symptômes les plus inconfortables de la ménopause. L'analyse la plus récente atteste du profil de sécurité encourageant prouvé par l'étude de phase II E4 Relief. Bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour corroborer les effets observés, les résultats actuels*

¹ Tel que mesuré par une diminution des marqueurs de renouvellement osseux - télopeptide du collagène osseux de type 1 (CTX-1) et ostéocalcine – suite à l'administration d'E4 comparativement au placebo à la semaine 12. L'effet est particulièrement prononcé pour la dose de 15 mg (proche de la significativité statistique pour CTX-1 et statistiquement significatif pour l'ostéocalcine - $p < 0,05$).

² Sex-hormone binding globulin.

³ Tel que démontré par la diminution significative de l'hémoglobine glyquée (Hb1A1C), qui représente une mesure indicative de la concentration de glucose dans le sang, la glycémie, sur trois mois

⁴ 15 mg E4 significantly increases cholesterol-HDL levels ($p < 0.05$).

⁵ Recherche sur la transparence des marchés 2017

⁶ Coelingh Bennink H, et al. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: results from a multiple-rising-dose study. Menopause 2017 (Vol. 24:6).

⁷ Gerard C, et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. Oncotarget 2015; 6:17621–17636.

⁸ Abot A, et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. EMBO Molecular Medicine 2014 6 1328–1346.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE - INFORMATION PRIVILEGIEE

suggèrent fortement un impact moindre de l'E4 sur plusieurs paramètres hémostatiques et métaboliques comparativement aux autres HT disponibles actuellement sur le marché.

« Les données ont fait l'objet de discussions avec un comité consultatif européen stratégique de leader d'opinion scientifique (Key Opinion Leaders, KOLs) à l'occasion d'une réunion extrêmement productive. Le comité s'est déclaré convaincu par les résultats et s'est montré favorable au passage de Donesta® à la phase III. Les premiers échanges à propos de la conception d'une phase III ont démarré, enrichis de la contribution des KOLs. Nous nous réjouissons de présenter davantage de détails à l'occasion de la conférence de l'International Menopause Society en juin et de poursuivre les discussions avec nos KOLs et avec les organismes de réglementation. »

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 & VP of Strategy

+32 485 19 14 15

investorrelations@mithra.com

svangijssel@mithra.com

Press

Consilium Strategic Communication

Jonathan Birt, Philippa Gardner, Hendrik Thys

mithra@consilium-comms.com

+44 2 037 095 700

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.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE - INFORMATION PRIVILEGIEE

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