



## Blockbuster potentiel en périménopause avec un nouveau produit candidat à base d'E4 et accélération du programme de Phase III pour Donesta

- Potentiel pour un nouveau produit candidat PeriNesta avec un lancement dès 2023, et une opportunité de marché estimée au moins à 18 million de patients annuellement pour les Etats-Unis et les marchés européens clés<sup>1</sup>
- Début de recrutement des patients pour la phase III de Donesta® en monothérapie E4 prévu au troisième trimestre 2019 en fonction des autorisations, avec une autorisation de mise sur le marché potentielle pour fin 2023
- Les demandes de brevet en cours pourraient protéger les droits de propriété intellectuelle de Donesta® et de PeriNesta jusqu'en 2039

**Liège, Belgique, le 7 janvier 2019** – Mithra (Euronext Brussels : MITRA), entreprise spécialisée dans la santé féminine, annonce aujourd'hui qu'elle poursuit l'expansion de ses programmes concernant l'Estetrol (E4). Elle a en effet décidé de cibler le marché peu desservi de la périménopause, qui touche les femmes entre l'âge de procréer et la postménopause. L'entreprise envisage cette indication supplémentaire pour un produit dont la formulation serait similaire à E4 15 mg/DRSP 3 mg comme une importante nouvelle opportunité commerciale et requérant un investissement supplémentaire limité.

L'entreprise a également annoncé l'accélération des préparatifs de phase III Donesta® en monothérapie E4 pour la ménopause. Mithra a contracté avec l'entreprise de recherche clinique (CRO) ICON Plc (NASDAQ : ILCR), leader dans ce secteur, pour la gestion l'étude. Le début du recrutement est prévu au deuxième semestre 2019 en fonction des approbations.

**François Fornieri, CEO de Mithra Women's Health, explique :** « L'entrée de Mithra sur le marché de la périménopause représente une nouvelle opportunité commerciale majeure. PeriNesta pourrait devenir le premier produit commercialisé qui répond aux besoins des femmes pendant la périménopause, à savoir disposer d'une solution contraceptive avec un profil bénéfices-risques amélioré et soulager en même temps les bouffées de chaleur. Nous progressons également rapidement dans la mise en œuvre du programme de phase III de Donesta® pour les femmes ménopausées et nous sommes impatients de présenter nos avancées avec des partenaires commerciaux potentiels. Avec notre focus sur la contraception, la ménopause et la périménopause, Mithra serait donc à même de proposer aux femmes une option thérapeutique complète pour l'ensemble de leur cycle de vie reproductive. »

---

<sup>1</sup> IQVIA , 2019 Analyse Marché ( USA, France, Royaume-Uni, Allemagne)

## Produit candidat PeriNesta : une opportunité de blockbuster potentiel pour l'E4 dans le domaine de la périménopause

Mithra va solliciter l'approbation réglementaire pour un produit dont la formulation est similaire à E4 15 mg/DRSP 3 mg. Le produit candidat PeriNesta sera spécifiquement destiné à soulager les bouffées de chaleur ou les symptômes vasomoteurs (VMS) tout en procurant un moyen de contraception efficace aux femmes qui quittent l'âge de procréation et entrent dans la période de la postménopause. Cette phase intermédiaire entre l'âge de procréer et la ménopause, pendant laquelle l'appareil reproducteur vieillit, est connue sous le nom de périménopause<sup>2</sup>. Les femmes en périménopause présentent souvent des symptômes vasomoteurs (VMS) qui peuvent considérablement nuire à leur qualité de vie.

La périménopause débute environ trois ans avant la ménopause et prend fin un an après les dernières règles. Elle se caractérise par des règles irrégulières persistantes, de fortes fluctuations des niveaux hormonaux, une absence fréquente d'ovulation et l'apparition de symptômes vasomoteurs (VMS)<sup>2</sup>. De nombreuses femmes présentent également des symptômes dépressifs, comme des sautes d'humeur, de l'irritabilité et des problèmes de concentration<sup>3</sup>. Le marché actuel potentiel est estimé à au moins 18 millions de patients annuellement pour les États-Unis et quelques marchés européens (France, Royaume-Uni, Allemagne)<sup>1</sup>.

À l'heure actuelle, aucun produit approuvé ne procure à la fois une contraception efficace et le soulagement des symptômes vasomoteurs. Mithra pense que PeriNesta peut potentiellement être le premier produit officiellement approuvé et disponible sur le marché en mesure de répondre à ce besoin médical non-rencontré pour les femmes en périménopause, qui ont besoin d'une solution contraceptive avec un rapport bénéfices-risques amélioré qui soulagerait simultanément les symptômes vasomoteurs.

Mithra a déposé une demande de brevet international supplémentaire à partir des données obtenues dans le cadre des études cliniques précédentes. Si elle est acceptée, ce brevet consolidera la propriété intellectuelle relative à l'E4 pour la ménopause et la périménopause et l'étendra jusqu'en 2039.

Mithra a l'intention de lancer une étude de sécurité avec une formulation comparable à E4 15mg/DRSP 3 mg chez des femmes âgées d'environ 50 ans et présentant des symptômes vasomoteurs. Mithra a toutes les raisons de penser que le coût de l'étude ne devrait pas dépasser les 20 millions d'euros au vu de l'exploitation des données cliniques existantes. En fonction des approbations des agences réglementaires, Mithra devrait pouvoir cibler une autorisation de mise sur le marché en 2023.

**Prof. Jean-Michel Foidart, MD, Secrétaire perpétuel de l'Académie royale de médecine de Belgique, commente :** « *Le risque de thromboembolie veineuse augmente avec l'âge chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Femmes et cliniciens ont donc besoin d'un moyen de contraception efficace plus sûr qui réduirait à la fois la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur. Ce programme PeriNesta représente donc une perspective intéressante pour la communauté médicale.* »

**Christophe Maréchal, CFO de Mithra Women's Health, explique :** « *Comme nous l'avons déjà expliqué, Mithra dispose d'une trésorerie forte avec une capacité à maximiser le potentiel des produits clés de son pipeline. Fin juin 2018, la société affichait une position de cash de 85,8 millions d'euros, qui a depuis lors été renforcée par un paiement de 20 millions d'euros suite à la vente du portefeuille de*

---

<sup>2</sup> Climacteric. avr.2012 ;15(2):105-14. doi : 10.3109/13697137.2011.650656. Epub 2012 fév. 2016

<sup>3</sup> Bosworth et al., 2001

*produits génériques de Mithra pour le Belux, et 35 millions d'euros supplémentaire pour l'accord de licence et d'approvisionnement exclusif signé avec Gedeon Richter. Les dépenses liées aux essais de PeriNesta seront modérées globalement, limitées en 2019 et essentiellement imputées à partir de 2020. Quand ces dépenses deviendront concrètes, Mithra devrait être en mesure de pouvoir conclure des partenariats pour ce nouveau produit candidat destiné à la périménopause et les avances reçues financeront les dépenses entraînées par les essais cliniques avant que celles-ci ne soient effectives. Nous continuerons par ailleurs à maintenir le même niveau élevé de contrôle des dépenses et gérerons précautionneusement l'ensemble de la trésorerie.»*

### **Update du programme Donesta® : Progression rapide vers l'étape de phase III et renforcement des capacités du groupe**

En avril 2018, Mithra a annoncé les résultats positifs de l'étude de phase II E4 Relief concernant son produit candidat de traitement hormonal de nouvelle génération, Donesta®, pour traiter les symptômes vasomoteurs (VMS) des femmes ménopausées. L'étude de posologie a atteint son principal objectif en matière d'efficacité : elle a démontré une réduction importante statistiquement significative de la fréquence des symptômes vasomoteurs tout en confirmant le bon profil de sécurité.

Suite aux résultats positifs, Mithra a accéléré ses plans quant à la mise en œuvre de l'étude pivot de phase III en monothérapie E4, afin de commercialiser Donesta® le plus rapidement possible. Le marché mondial de la ménopause est estimé à environ USD 8,6 milliard et une évolution du marché à USD 16 milliards de dollars est attendue d'ici 2025<sup>4</sup>.

Pour réaliser le potentiel commercial complet dès que possible, Mithra a renforcé son équipe de management interne et engagé une série d'experts scientifiques en développement ainsi que des conseillers commerciaux.

Le début du recrutement des patients pour cette phase III avec E4 en monothérapie est planifié au deuxième semestre 2019 en fonction des approbations, avec une autorisation de mise sur le marché prévue dès 2023. L'étude sera un essai de phase III multicentrique randomisé dans le monde entier, en double aveugle, partiel et contrôlé par placebo. Elle évaluera l'efficacité et la sécurité de l'E4 pour le traitement des symptômes vasomoteurs modérés à graves chez les femmes post-ménopausées.

Le principal objectif de l'étude consiste à mesurer les effets du traitement avec 10 mg d'E4, 15 mg d'E4 et 20 mg d'E4 sur la fréquence et l'intensité des symptômes vasomoteurs modérés à graves des femmes ménopausées au bout de quatre et douze semaines par rapport à un placebo. Les objectifs secondaires comprennent l'évaluation des effets du traitement sur une série de paramètres importants en matière d'efficacité et de sécurité. L'étude comporte cinq groupes. La durée totale de l'étude est de 12 mois et elle pourra durer jusque 19 mois en comptant les périodes de washout, de sélection et d'inclusion des patients.

Les coûts de l'étude correspondent à ceux des essais effectués avec des placebos ou des médicaments de comparaison actifs<sup>5</sup>. Mithra dispose d'une situation de trésorerie qui lui permet de financer elle-même l'essai et de poursuivre le programme Donesta® sans perdre de temps afin de concrétiser tout le potentiel commercial du produit pour ses partenaires commerciaux.

Mithra s'associera à ICON Plc (NASDAQ : ILCR) pour la gestion de l'étude de phase III. ICON est une organisation internationale leader dans le domaine des recherches cliniques et dispose d'une grande expérience en ce qui concerne les études portant sur le traitement des symptômes vasomoteurs. Elle

---

<sup>4</sup> Transparency Market Research 2017

<sup>5</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30264133>

dispose d'excellentes références, elle a terminé plus de 85% des études qu'elle a effectuées anticipativement ou dans les délais contractuels impartis.

Mithra va également collaborer avec LBR, une entreprise de conseil américaine spécialisée dans les services cliniques et réglementaires avec d'excellentes références en ce qui concerne la gestion des projets d'études cliniques portant sur la santé féminine. LBR a récemment géré avec succès deux études cliniques de phase III aux États-Unis ayant contribué à l'approbation de deux médicaments par la FDA.

Un directeur médical est en cours de recrutement afin de renforcer le leadership stratégique et opérationnel de l'entreprise. Mithra recrute également un conseiller médical supplémentaire, quatre attachés de recherche clinique et du personnel de support afin de garantir la bonne exécution de l'étude et dans le parfait respect du budget et des délais impartis.

Mithra reste déterminée à collaborer avec des partenaires commerciaux dans le cadre de son programme pour la ménopause dans le monde entier. Mithra a par ailleurs nommé Rothschild & Co Global Advisory Services afin d'appuyer une recherche structurée du meilleur partenariat possible et en vue d'accélérer la vente de licences commerciales dans la ménopause et la périménopause aux USA et dans les principaux marchés Européens.

\*\*\*\*\*

### **Pour plus d'information, merci de contacter :**

#### **Investor Relations & Press**

**François Fornieri (CEO):** +32 4 349 28 22

**Jean-Manuel Fontaine (PRO):** +32 (0)476 96 54 59

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

#### **Consilium Strategic Communications**

Susan Stuart, Olivia Manser, Melissa Gardiner

[mithra@consilium-comms.com](mailto: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. 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 natif 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 », « 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,  
merci de consulter [investors.mithra.com](http://investors.mithra.com)