



MITHRA ANNONCE SES RÉSULTATS SEMESTRIELS 2018

Liège, Belgique – 25 septembre 2018 – 7 :30 CEST– Mithra (Euronext Bruxelles : MITRA), société spécialisée dans la santé féminine, annonce aujourd’hui ses résultats financiers établis conformément aux normes IFRS pour l’exercice clos le 30 juin 2018. Le rapport intermédiaire est disponible dans son intégralité dans la section Investisseurs du site web (<https://investors.mithra.com/fr/>).

Faits opérationnels marquants (y compris après clôture de l’exercice)

Progrès cliniques

- Premiers résultats positifs de l’étude de Phase III pour Estelle® (E4 Freedom) en Europe/Russie. L’étude est parvenue à démontrer le critère d’efficacité principal et a atteint de grands critères secondaires, y compris un excellent profil de saignement, un très bon contrôle du cycle, une amélioration de la qualité de vie, ainsi que de la sécurité et de la tolérance. L’étude aux États-Unis/Canada est en bonne voie : les premiers résultats sont attendus pour le premier trimestre 2019
- Les résultats positifs de l’étude de Phase II sur l’hémostase d’Estelle® ont confirmé les résultats antérieurs et délimitent le profil unique de sécurité d’Estelle®
- Premiers résultats positifs de l’étude de Phase II E4 Relief de Donesta® pour le traitement des symptômes vasomoteurs (VMS), en particulier le soulagement des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées
- Dépôt de la demande abrégée de nouveau médicament (Abbreviated New Drug Application – ANDA) pour l’anneau vaginal de contraception, Myring™, auprès de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis. Lancement potentiel envisagé au premier semestre 2019
- Introduction de demandes de brevets supplémentaires pour renforcer et étendre le patrimoine de la propriété intellectuelle pour Estelle®, Donesta® et l’E4

Accords de licence et d’approvisionnement

- Signature d’un accord de licence exclusive et d’approvisionnement avec Gedeon Richter en vue de commercialiser Estelle® en Europe/Russie (licence semi-exclusive au Benelux)
- Signature d’un accord de licence exclusive et d’approvisionnement avec Searchlight Pharma en vue de commercialiser Estelle® au Canada
- Signature d’un accord de licence exclusive et d’approvisionnement avec Hyundai Pharm pour commercialiser Estelle® en Corée du Sud
- Signature d’un accord de licence exclusive et d’approvisionnement avec Alvogen pour la commercialisation de Myring™¹ en Russie

¹ Myring™ sera commercialisé sous une marque différente en Russie.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE – INFORMATION RÉGLEMENTÉE

- Signature d'un accord de licence exclusive et d'approvisionnement avec Orifarm pour la commercialisation de Myring™² au Danemark
- Mithra reçoit sa première autorisation de mise sur le marché pour Myring™ au Royaume-Uni
- Signature d'un accord de licence exclusive et d'approvisionnement avec Pei Li Pharm pour la commercialisation de Tibelia®³ à Taïwan
- Signature d'un accord de licence exclusive et d'approvisionnement avec Mediner pour la commercialisation de Tibelia®⁴ en Hongrie

Principales données financières (y compris après clôture de l'exercice)

- Chiffre d'affaires stable : 12,6 millions d'euros (premier semestre 2017 : 12,7 millions d'euros). Bien que stable, une augmentation des revenus est à attribuer aux accords de licence grâce à Libbs pour Estelle®, celle-ci étant compensée par la diminution du chiffre d'affaires au Benelux
- Diminution de 24 % des frais R&D qui atteignent 19,4 millions d'euros (premier semestre 2017 : 25,5 millions d'euros), traduisant la fin des investissements dans les programmes de Phase III pour Estelle® et de Phase II pour Donesta®
- Levée d'un produit brut de 77,5 millions d'euros au moyen d'un placement privé de 2 672 414 nouvelles actions via un processus accéléré de constitution d'un livre d'ordres pour financer le développement clinique des actifs phares de la Société
- Signature d'un partenariat complet pour le BeLux avec Ceres Pharma, société belge spécialisée dans les produits non soumis à prescription médicale et dans d'autres produits dans le secteur de la santé. L'accord inclut la vente du portefeuille générique de marque dans le secteur de la santé féminine en Belgique et au Luxembourg ainsi que des accords de licence et d'approvisionnement pour une série de produits de Mithra et produits candidats, développés en interne par Mithra, dont des licences de distribution des produits Tibelia®, Myring™ et Estelle® au BeLux
- L'augmentation des revenus futurs attendus liés à Estelle® et pris en compte dans notre business plan a entraîné une augmentation de la juste valeur de la contrepartie conditionnelle comptabilisée pour Estelle® (68 319 kEUR en juin 2018 contre 41 811 kEUR en 2017); un ajustement IFRS des justes valeurs, qui a été le principal vecteur de l'augmentation des charges financières de 28 933 kEUR, un élément « non-cash » du compte de résultat
- Trésorerie de 85,8 millions d'euros au 30 juin 2018, contre 36,2 millions d'euros fin 2017

François Fournier, CEO de Mithra Women's Health, explique : « *Mithra a bien progressé au cours du premier semestre 2018 ; nous poursuivons nos efforts en vue de la commercialisation de nos produits innovants en matière de contraception orale et de traitements hormonaux basés sur l'E4. Le profil unique d'Estelle® comme nouvelle génération de contraceptif oral a été mis en exergue par de nombreuses études, dont les premiers résultats positifs de l'étude de Phase III pour l'Europe/Russie. Ce profil a notamment été valorisé par la signature d'un accord de commercialisation qui fait date avec Gedeon Richter pour Estelle en Europe/Russie. Nous attendons avec enthousiasme les résultats des essais de Phase III pour l'Amérique du Nord en début d'année prochaine.*

² Myring™ sera commercialisé sous une marque différente au Danemark.

³ Tibelia® sera commercialisé sous une marque différente à Taïwan.

⁴ Tibelia® sera commercialisé sous une marque différente en Hongrie.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE – INFORMATION RÉGLEMENTÉE

Les résultats positifs ont été annoncés pour l'étude de Phase IIb pour le produit candidat de traitement hormonal Donesta® et a démontré une réduction statistiquement significative de la fréquence des bouffées de chaleur. Les préparatifs pour l'initiation de la Phase III sont en bonne voie. Myring™ vient tout juste d'être lancé dans plusieurs pays européens et devrait être lancé sur le marché américain en 2019 suite à l'autorisation de mise sur le marché à venir de la FDA.

Nous avons encore renforcé notre assise financière : dans un premier temps, grâce à une levée de 77,5 millions d'euros réalisée au moyen d'un placement privé, puis suivie au second semestre par la cession de notre portefeuille commercial BeLux à Ceres Pharma pour un montant qui pourrait atteindre 40 millions d'euros. Enfin, les paiements importants d'acomptes, d'étapes, et de redevances commerciales à venir dans le cadre de l'accord Gedeon Richter pour Estelle® terminent de consolider à ce jour notre situation financière. Avec des finances solides, les nouveaux accords de partenariats dans des territoires clés aux quatre coins du monde et les progrès réguliers de nos programmes phares, nous poursuivons notre vision avec confiance : transformer le secteur de la santé féminine grâce à l'innovation. »

Bilan des activités

Plateforme et portefeuille des projets E4 (Estetrol), l'œstrogène natif unique

Estelle® – Phase III en contraception

Au premier semestre 2018, Mithra a annoncé le franchissement de plusieurs étapes clés pour Estelle®, le contraceptif oral combiné (COC) candidat, composé de 15 mg d'Estetrol (E4) et de 3 mg de drospirénone (DRSP).

Estelle® est actuellement au stade de Phase III (E4 Freedom) en Europe/Russie et aux États-Unis/Canada et après la clôture de l'exercice, nous avons annoncé les premiers résultats positifs pour le volet européen/russe de l'étude. La Société devrait pouvoir annoncer comme prévu les premiers résultats de l'étude de Phase III aux États-Unis/Canada au 1^{er} trimestre 2019.

En mars, Mithra a annoncé qu'elle avait atteint le seuil minimum de 10 000 cycles pour l'étude d'Estelle® aux États-Unis/Canada. Fin du recrutement de l'étude de Phase III en Europe/Russie avec 1 557 femmes âgées de 18 à 50 ans, dont 1 350 entre 18 et 35 ans.

Toujours en mars, Mithra a annoncé des résultats positifs Estelle® pour son étude de Phase II dans l'hémostase. Il s'agit d'une sous-étude importante menée parallèlement aux essais pivots en cours de Phase III pour Estelle® (E4 Freedom). Les résultats ont été présentés au Congrès mondial d'endocrinologie gynécologique de Florence⁵. L'étude était destinée à analyser l'impact sur une série de marqueurs de la coagulation et de la fibrinolyse (rupture des caillots sanguins) largement reconnus et acceptés par la communauté scientifique. Les marqueurs contribuent à déterminer le profil de risque d'un nouveau COC (contraceptif oral combiné) du point de vue de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, deux effets secondaires bien documentés de certaines pilules contraceptives couramment prescrites.

Le LNG (lévonorgestrel) était inclus comme produit de comparaison, comme l'exigeaient les organismes de réglementation. On sait que les contraceptifs de « deuxième génération » ont un impact limité sur les paramètres hémostatiques. Mithra a choisi d'inclure Yaz® comme bras de comparaison supplémentaire, en raison du risque élevé bien documenté de thrombose veineuse profonde que présentent les COC actuels à base de DRSP par rapport aux produits à base de LNG. Estelle® contenant également de la DRSP, une comparaison directe avec Yaz® présentait un grand

⁵ <http://isge2018.isgesociety.com/>

COMMUNIQUÉ DE PRESSE – INFORMATION RÉGLEMENTÉE

intérêt. La famille de produits Yaz® dont le chiffre d'affaires a atteint un pic de chiffre d'affaires de 1,2 milliard d'euros, restent la pilule contraceptive la mieux vendue en valeur et le produit de comparaison pour Estelle® sur le plan de la commercialisation.

L'analyse de plusieurs paramètres a laissé entrevoir des changements minimaux au niveau des marqueurs de la coagulation et de la fibrinolyse même par rapport aux COC à base de LNG (lénorgestrel), inclus comme comparateur dans le cadre des exigences réglementaires. Par ailleurs, les résultats ont montré que l'association de la pilule à base de DRSP (drospirenone) Estelle® avec l'E4 n'ont pas entraîné plus d'impact sur l'hémostase, contrairement à Yaz®. Yaz® est un concurrent direct d'Estelle® et le produit de référence pour la commercialisation d'Estelle®.

Ces résultats confirment les résultats antérieurs, définissent plus avant le profil de sécurité unique et renforcent le potentiel d'Estelle® comme « pilule de cinquième génération » associant la qualité de vie qu'apporte la DRSP à un profil de sécurité amélioré sur le plan de l'hémostase.

Sur la base des données positives de la sous-étude de Phase II sur l'hémostase, Mithra a introduit une demande de brevet supplémentaire pour renforcer et étendre la propriété intellectuelle d'Estelle® et de l'E4. Le brevet, une fois accordé, étendrait la propriété intellectuelle de l'E4, qui comprend les brevets liés au processus de synthèse de l'E4 (jusqu'à 2032) et l'E4 comme une nouvelle solution de contraception d'urgence éventuelle.

En avril, Mithra a annoncé qu'elle avait signé un accord de principe juridiquement contraignant avec Searchlight Pharma, une société à croissance rapide dans la santé féminine, pour l'octroi d'une licence de commercialisation exclusive d'Estelle® au Canada. Selon les conditions de cet accord, Mithra pourra recevoir des avances d'un montant maximum de 15 millions d'euros. Elle produira Estelle® sur son site du CDMO pour Searchlight Pharma et percevra des revenus récurrents annuels garantis basés sur des quantités annuelles minimales (MAQ). Mithra anticipe avec cet accord et sur base des données marché, des revenus commerciaux d'au moins 50 millions d'euros. L'accord de licence et d'approvisionnement avec Searchlight Pharma a été finalisé le 24 mai 2018.

En juin, Mithra a annoncé qu'elle avait signé un accord de principe juridiquement contraignant avec Hyundai Pharm, société sud-coréenne spécialisée dans la santé féminine, pour une licence exclusive de commercialisation d'Estelle® en Corée du Sud. En vertu des conditions de l'accord, Mithra pourra recevoir des paiements d'étapes, des MAQ et d'autres redevances commerciales. Mithra produira aussi Estelle® pour le marché sud-coréen sur son site de recherche et production, Mithra CDMO. Après la clôture de l'exercice, le 23 septembre 2018, Mithra a finalisé le contrat de licence et d'approvisionnement exclusif.

Après la clôture de l'exercice en août, Mithra a annoncé les premiers résultats positifs de l'étude de Phase III pour Estelle® en Europe et en Russie. L'étude a atteint le critère d'efficacité principal et les critères secondaires essentiels ont été atteints avec un excellent profil de saignement et un très bon contrôle du cycle, une qualité de vie maintenue, ainsi qu'un très bon profil de sécurité et de tolérance. Ces résultats renforcent l'évidence existante et le potentiel d'Estelle®, appelé à devenir une nouvelle génération de contraceptif oral combiné pour les femmes. Nous devrions pouvoir annoncer comme prévu les premiers résultats de l'étude de Phase III d'Estelle® aux États-Unis/Canada au 1er trimestre 2019.

Le critère principal correspondait à l'efficacité contraceptive mesurée en fonction du nombre de grossesses pour 100 femmes sur une durée de 12 mois (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) au cours de 13 688 cycles (de 28 jours chacun) en présence d'une activité sexuelle et en l'absence d'autres méthodes de contraception. L'IP, équivalent à une efficacité de 99,5 % sur un an, a dépassé les objectifs de l'étude en matière d'efficacité. Un IP et un

COMMUNIQUÉ DE PRESSE – INFORMATION RÉGLEMENTÉE

écart avec le seuil supérieur de l'intervalle de confiance de moins de 1 est une exigence réglementaire de l'Agence européenne des médicaments (AEM)⁶.

Des critères clés secondaires ont été atteints, notamment le contrôle du cycle et le profil de saignement, deux points essentiels pour l'observance de leur traitement par les femmes. Un excellent profil de saignement régulier a été montré, comparable à celui des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol (EE).

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

En outre, aucun événement inattendu n'est survenu dans le profil de sécurité. L'évaluation globale de la sécurité sera communiquée en détail une fois l'étude de Phase III terminée pour les États-Unis/Canada.

Après la clôture de l'exercice, en septembre, Mithra et Gedeon Richter Plc. ont annoncé la conclusion d'un accord historique de licence et d'approvisionnement pour la commercialisation d'Estelle^{®7} en Europe et en Russie. Selon les termes de l'accord, Richter devra verser une avance totalisant 35 millions d'euros à la signature du contrat. Des paiements d'étapes additionnels pouvant atteindre 20 millions d'euros seront réalisés en fonction de l'aboutissement des étapes réglementaires liées au produit. Par ailleurs, des paiements d'étapes additionnels liés aux ventes seront payables à Mithra suite au lancement du produit. De plus, Mithra recevra des revenus récurrents annuels garantis basés sur des quantités annuelles minimum (MAQ), en complément des redevances commerciales (royalties) échelonnées sur les ventes nettes.

Donesta® – Phase II en ménopause

En avril, Mithra a annoncé les premiers résultats positifs de l'étude de Phase II E4 Relief de Donesta[®] pour le traitement des symptômes vasomoteurs (VMS), en particulier le soulagement des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées. Donesta[®] est le traitement hormonal candidat de nouvelle génération par voie orale d'Estetrol (E4) de Mithra. L'étude a atteint les objectifs sur les critères principaux et secondaires et confirme plus avant le profil de sécurité prometteur de Donesta[®].

Les résultats indiquent qu'une dose de 15 mg d'E4 présente une efficacité suffisante pour soulager les symptômes les plus fréquents et incommodes de la ménopause tout en offrant un profil de sécurité prometteur. Ces résultats illustrent le potentiel de Donesta[®] comme traitement hormonal de nouvelle génération et pose des bases solides pour la prochaine étape du développement clinique. Si approuvé, Donesta[®] offrirait un traitement véritablement révolutionnaire et différencié, avec un meilleur profil bénéfices/risques pour les femmes du monde entier confrontées aux symptômes de la ménopause.

Sur la base des résultats positifs de l'étude de Phase IIb de détermination de la dose, Mithra a introduit une demande de brevet supplémentaire pour renforcer et étendre la propriété intellectuelle de Donesta[®]. Le brevet, s'il était accordé, permettrait d'étendre le patrimoine existant de la propriété intellectuelle de Donesta[®].

⁶ EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1

⁷ Richter commercialisera le produit sous une marque différente

COMMUNIQUÉ DE PRESSE – INFORMATION RÉGLEMENTÉE

En mai, Mithra a annoncé des résultats positifs complémentaires dans les domaines de l'efficacité et de la sécurité, à partir de l'étude de Phase IIb pour Donesta®. Ces données ont confirmé les résultats favorables déjà annoncés de l'étude de Phase IIb et ont aussi démontré un profil de sécurité cardio-vasculaire encourageant ainsi qu'un renouvellement osseux favorable par rapport au placebo⁸.

En juin, Mithra a présenté les résultats de l'étude de Phase IIb pour Donesta® lors du 16^e congrès mondial sur la ménopause à Vancouver, au Canada.

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 disponibles⁹.

Solutions thérapeutiques complexes

Myring™ - un anneau vaginal contraceptif hormonal composé de copolymères d'éthylène-acétate de vinyle (EVA)

En mars, Mithra a annoncé l'acceptation du dépôt de la demande abrégée de nouveau médicament (*Abbreviated New Drug Application* – ANDA) pour son anneau vaginal de contraception, Myring™¹⁰, par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis. L'ANDA avait été introduite par Mayne Pharma (ASX : MYX), le partenaire de Mithra pour la commercialisation de l'anneau vaginal aux États-Unis. Il s'agissait d'une étape réglementaire importante, car elle reconfirme la trajectoire de lancement du produit candidat au premier semestre 2019.

Myring™ est un dispositif de contraception hormonale intravaginal actif sur une période de 3 semaines qui associe étonogestrel et éthynodiol. Il a été développé dans le but d'être totalement bioéquivalent au NuvaRing® de Merck. NuvaRing® représentait un chiffre d'affaires approximatif aux USA de 830 millions de dollars sur les 12 derniers mois et jusqu'au 31 janvier 2018¹¹. Le marché aux États-Unis d'Amérique (USA) représente plus de 75 % du chiffre d'affaires mondial annuel de NuvaRing® et constitue un territoire clé pour le produit. Le brevet de NuvaRing® a expiré en avril 2018 et aucune version générique n'a été encore approuvée à ce jour aux États-Unis.

L'accord exclusif de licence et d'approvisionnement à long terme avec Mayne Pharma a été annoncé pour la première fois en 2017. Mithra a reçu une avance de 2,4 millions d'euros et est en droit de recevoir des paiements d'étapes d'un montant minimum de 7,6 millions d'euros entre l'obtention de l'approbation de l'agence américaine FDA et le lancement commercial du produit. Mithra anticipe une contribution financière significative liée aux opérations de production de l'anneau vaginal sur le site du Mithra CDMO après le lancement. Selon les dernières informations commerciales, Mayne Pharma est l'un des acteurs les mieux positionnés pour entrer en premier lieu sur le marché des États-Unis

⁸ Tel que mesuré par une diminution des marqueurs osseux (CTX-1) et ostéocalcine à la suite de l'administration d'E4 vs placebo. L'effet est notamment marqué par E4 15 mg (proche de la significativité statistique pour CTX-1 et statistiquement significatif pour l'ostéocalcine - p<0,05).

⁹ Transparency Market Research 2017

¹⁰ Mayne Pharma commercialisera Myring™ sous une marque différente aux États-Unis.

¹¹ Selon IQVIA, comme indiqué par Mayne Pharma

COMMUNIQUÉ DE PRESSE – INFORMATION RÉGLEMENTÉE

d'Amérique, ce qui conférerait potentiellement à Mithra le droit de percevoir des paiements d'étapes supplémentaires.

En mars, Mithra a annoncé qu'elle avait octroyé un accord exclusif de licence et d'approvisionnement à Alvogen pour la commercialisation de Myring™¹² en Russie. Cet accord fait suite aux partenariats antérieurs avec Mayne Pharma aux États-Unis, Gynial en Autriche et Adamed en République tchèque. En application des conditions de l'accord, une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue, Alvogen aura le droit de vendre l'anneau vaginal contraceptif en Russie, un marché d'une valeur approximative de 13 millions d'euros¹³. Alvogen est un acteur clé du secteur de la santé féminine en Russie et en Europe centrale et orientale. En plus d'une avance et d'un paiement d'étape, Mithra anticipe des revenus après le lancement commercial, car Mithra fabriquera et fournira le produit exclusivement pour Alvogen depuis sa plateforme CDMO.

En juin, Mithra a annoncé un accord de licence et d'approvisionnement exclusif avec Orifarm pour la commercialisation de Myring™¹⁴ au Danemark. Le marché danois a une valeur approximative de 0,75 million d'euros¹⁵. Orifarm est un fournisseur danois en pleine expansion dans les pays scandinaves. Il s'agit d'un acteur bien établi auprès des pharmacies et des hôpitaux. Le lancement de l'anneau vaginal au Danemark permettra à Orifarm d'accroître sa présence sur le segment de la santé féminine dans son marché principal. En plus des avances et des paiements d'étape, Mithra percevra les revenus de la production et de l'approvisionnement exclusifs de Myring™ pour Orifarm.

Après la clôture de l'exercice en juillet, Mithra a reçu sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) pour Myring™ au Royaume-Uni après l'approbation de la MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*). Le marché britannique où aucune concurrence générique n'existe encore, représente un montant approximatif de 1,2 million d'euros¹⁶. L'anneau sera aussi produit au Mithra CDMO.

En application de la même procédure décentralisée, des AMM ont aussi été accordées pour la Lettonie et la Hongrie et sont attendues ailleurs en Europe (Croatie, Pologne, République tchèque, Slovaquie et Slovénie) et aux États-Unis au second semestre 2018/début 2019.

Tibelia® – version générique de la tibolone (Livial®) utilisée en traitement hormonal (TH)

En juillet, Mithra a annoncé un accord de licence et d'approvisionnement exclusif avec Mediner pour la commercialisation de Tibelia^{®17} en Hongrie, un marché d'une valeur approximative de 0,6 million d'euros¹⁸. Mediner est une société basée en Hongrie qui propose une gamme étoffée de produits sous licence sur son marché national, ciblant en priorité la gynécologie. Outre les produits de la licence, Mithra devrait recevoir des recettes annuelles pendant la durée contractuelle de 10 ans.

Après la clôture de l'exercice, en septembre, Mithra a annoncé un accord de licence et d'approvisionnement exclusif avec Pei Li Pharm pour la commercialisation de Tibelia^{®19} à Taïwan, un marché de la ménopause d'environ 4,1 millions d'euros²⁰.

¹² Myring™ sera commercialisé sous une marque différente en Russie.

¹³ NuvaRing® (Merck) sales IMS Analytics 3e trimestre 2017.

¹⁴ Myring™ sera commercialisé sous une marque différente au Danemark.

¹⁵ Estimation fournie par Orifarm (pas d'IMS disponible)

¹⁶ TCCA (2013-2017) : +6,6 %

¹⁷ Mediner commercialisera Tibelia® sous une marque différente

¹⁸ IMS Health 2017. TCCA en volume (2013-2017) : +5 %

¹⁹ Tibelia sera vendu sous un nom différent par Pei Li Pharm

²⁰ IMs Health 2017

COMMUNIQUÉ DE PRESSE – INFORMATION RÉGLEMENTÉE

Zoreline® – version générique de la goséréline (Zoladex®) destinée au traitement des cancers de la prostate et du sein et des affections gynécologiques bénignes

Au 1^{er} trimestre 2018, Mithra a reçu les résultats positifs pour son étude pilote pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique de l'implant d'un mois pour Zoreline[®], le produit candidat de Mithra pour le principe Zoladex[®] (AstraZeneca). Zoladex[®] est un analogue agoniste biodégradable et injectable de l'hormone de libération de la LH-RH naturelle (hormone de libération de l'hormone lutéinisante), utilisé dans le traitement du cancer de la prostate, du sein et des affections gynécologiques bénignes. Le produit existe sous forme d'un implant 1 mois (3,6 mg de goséréline) et de 3 mois (10,8 mg de goséréline).

L'étude pharmacocinétique (PK) de Zoreline[®] a prouvé que le profil de sécurité de l'implant 1 mois (3,6 mg) était comparable à Zoladex[®] et correspond donc aux exigences réglementaires. Par ailleurs, les données collectées auprès de 58 patientes ont également fourni des renseignements importants sur l'activité pharmacodynamique (efficacité) similaire du traitement de Zoladex[®] 1 mois avec Zoreline[®] - 1 mois

Mithra continue à développer la reformulation de l'implant Zoreline[®] - 3 mois, tout en espérant obtenir les résultats pharmacocinétiques (PK) au 4^e trimestre 2018, et évalue actuellement les prochaines étapes de développement dans l'attente de résultats positifs pour le produit candidat à trois mois,

Mithra pourrait potentiellement passer à des essais cliniques pharmacodynamiques pivots pour la formulation à un mois et trois mois.

Grâce aux résultats positifs de l'implant Zoreline[®] 1 mois, Mithra poursuit la recherche d'un partenaire pour développer et commercialiser Zoreline[®], conformément à la stratégie de la Société de s'associer à des leaders de la santé féminine pour ses différents produits candidats.

Business Update

En mai, Mithra a annoncé la conclusion d'un contrat avec Midas Pharma pour le développement d'un produit injectable stérile au Mithra CDMO. Midas Pharma est un prestataire allemand de services complets et un leader dans la recherche et la fourniture d'intermédiaires, d'actifs pharmaceutiques, de formes finies de dosage (FFD) et de dossiers pour des produits finis. La société, présente dans 10 pays, travaille avec l'ensemble des acteurs de l'industrie pharmaceutique y compris des entreprises biotechnologiques. Les conditions financières du contrat n'ont pas été divulguées. À la suite d'un accord-cadre signé avec GSP en 2017, ce nouveau contrat avec un partenaire très réputé du secteur constitue une nouvelle reconnaissance des capacités et de l'attrait du Mithra CDMO.

En mai, Mithra a levé un produit brut de 77,5 millions d'euros via un placement privé de 2 672 414 nouvelles actions avec un processus accéléré de constitution d'un livre d'ordres. Mithra envisage d'affecter le produit net du placement privé pour :

- financer un développement clinique optimum des actifs phares de la Société ;
 - financement des étapes réglementaires après la Phase III pour le contraceptif oral Estelle[®]
 - lancement du programme de développement de Phase III pour Donesta[®], le produit candidat de Mithra dans le traitement des SVM, avec l'avancée rapide des études préparatoires/complémentaires suivies par l'initiation du recrutement pour les essais de Phase III de Donesta[®]. Pour tirer pleinement parti du potentiel commercial de Donesta, Mithra envisage de lancer à la fois des essais cliniques de monothérapie E4 et des essais cliniques combinés (E4 + progestatif)

COMMUNIQUÉ DE PRESSE – INFORMATION RÉGLEMENTÉE

- accroître la souplesse stratégique et financière de la Société et faire progresser les discussions de partenariat liées à la commercialisation d'Estelle® et au (co)développement de Donesta® ;
- financer les besoins généraux de la Société.

Après la clôture de l'exercice en juillet, Mithra a annoncé qu'elle avait signé un partenariat complet pour le BeLux avec Ceres Pharma, une société belge spécialisée dans les produits non soumis à prescription médicale et dans d'autres produits dans le secteur de la santé. L'accord inclut la vente du portefeuille générique de marque dans le secteur de la santé féminine en Belgique et au Luxembourg ainsi que des accords de licence et d'approvisionnement pour une série de produits de Mithra et produits candidats, développés en interne par Mithra, dont des licences²¹ de distribution des produits Tibelia®, Myring™ et Estelle® au BeLux.

En application des conditions de l'accord, Mithra a reçu un paiement immédiat de 20 millions d'euros. De plus, en fonction de certains objectifs de vente, Mithra pourrait, au cours des cinq prochaines années, recevoir jusqu'à 20 millions d'euros de versements complémentaires (earn-outs). En outre, dans la mesure où Mithra demeure responsable du co-marketing de certains produits, Ceres Pharma lui versera des frais de prestations de service à deux chiffres (fourchette basse) sur les ventes nettes.

Pour Mithra, la vente du portefeuille générique de marque permet de tirer une contrepartie monétaire de ses actifs de moins en moins stratégiques alors qu'elle continue de se développer pour devenir une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de solutions innovantes. En particulier, à la suite des résultats encourageants de la Phase IIb de Donesta® (ménopause) et avec les études pivots de la Phase III d'Estelle® (contraception) touchant à leur fin, ce contrat permettra à Mithra de se consacrer à ses deux blockbuster potentiels.

²¹ Licence semi-exclusive sur Estelle, licence exclusive sur Myring, licence semi-exclusive sur Tibelia, licence exclusive sur Daphne au BeLux

COMMUNIQUÉ DE PRESSE – INFORMATION RÉGLEMENTÉE

Principales données financières

Compte de résultat

ACTIVITÉS POURSUIVIES

Milliers d'euros	30 juin 2018	30 juin 2017
------------------	-----------------	-----------------

COMPTE DE RÉSULTAT

	6 718	5 477
Chiffre d'affaires		
Coût des ventes	(687)	(1 366)
Bénéfice brut	6 031	4 111
Frais de recherche et développement	(18 342)	(25 502)
Frais généraux et administratifs	(4 377)	(3 990)
Frais de vente	(761)	(966)
Autres produits opérationnels	4 413	602
Total des charges opérationnelles	(19 067)	(29 856)
Bénéfice/(perte) opérationnel(le)/REBITDA*	(13 037)	(25 745)
Amortissements et réductions de valeur	(1 363)	(1 201)
EBIT	(14 401)	(26 946)
Résultat financier	(28 933)	4 342
Quote-part dans les bénéfices/(pertes) des sociétés liées	-	(76)
Résultat de l'exercice avant impôt	(43 334)	(22 680)
Impôt sur le résultat	7 800	2 218
Perte nette de l'exercice	(35 534)	(20 462)

ACTIVITÉS ABANDONNÉES

Milliers d'euros	30 juin 2018	30 juin 2017
------------------	-----------------	-----------------

COMPTE DE RÉSULTAT CONSOLIDÉ	Notes	
Chiffre d'affaires	6.18	5 906
Coût des ventes		(2 933)
Bénéfice brut		2 973
Frais de vente		(1 458)
Total des charges opérationnelles		(1 458)
Bénéfice/(perte) opérationnel(le)/EBITDA		1 516
Amortissements et réductions de valeur		-
EBIT		1 516
Résultat financier		0
Bénéfice avant impôts		1 516
Impôt sur le résultat		(429)
Bénéfice net de l'exercice		1 087
		1 670

COMMUNIQUÉ DE PRESSE – INFORMATION RÉGLEMENTÉE

TOTAL GROUPE (Y COMPRIS ACTIVITÉS ABANDONNÉES)

Milliers d'euros	30 juin 2018	30 juin 2017
COMPTE DE RÉSULTAT CONSOLIDÉ		
Chiffre d'affaires	12 624	12 662
Bénéfice/(perte) opérationnel(le)/EBITDA	(11 522)	(23 215)
Amortissements et réductions de valeur	(1 363)	(1 201)
EBIT	(12 885)	(24 416)
Résultat financier	(28 933)	4 342
Résultat de l'exercice avant impôt	(41 818)	(20 150)
Impôt sur le résultat	7 371	1 358
Perte nette de l'exercice	(34 448)	(18 792)

Dans la rubrique consacrée aux Principales données financières, nous renvoyons au REBITDA quand le résultat des activités abandonnées a été exclu. C'est la raison pour laquelle dans les États financiers consolidés résumés intermédiaires, nous avons indiqué à part les activités abandonnées ayant trait à la cession des activités au Belux à Ceres Pharma. Pour des renseignements détaillés, consultez la Note 6.18 Activités abandonnées.

Le Groupe a réalisé une perte nette de 34 448 kEUR au premier semestre 2018, contre une perte nette de 18 792 kEUR au premier semestre 2017.

Les revenus du Groupe sont restés stables durant le premier semestre 2018 à 12 624 kEUR (S1 2017: 12 662 kEUR). Bien que stables, nous constatons une augmentation des revenus de licences (1 785 kEUR) liés aux accords de partenariat de 3 900 kEUR au premier semestre 2017 à 5 685 kEUR au second semestre 2018 (principalement concernant Estelle® avec Libbs et Searchlight pour respectivement 5 000 kEUR et 500 kEUR). Cette augmentation est compensée par une baisse des ventes sur les marchés du Benelux (1 737 kEUR), notamment due aux changements de marques, à un lancement retardé des produits Laclimella® et Papilocare®, et à la résiliation des contrats liés à la distribution de certains produits. Nous avons également enregistré une baisse des ventes en Allemagne et en France (64 kEUR). Nous rappelons que les activités françaises ont été vendues en décembre 2017; la société allemande est en suspend et a déclaré un chiffre d'affaires insignifiant, car Mithra ne développe plus le business lié à la vente et à la distribution.

Le coût des ventes a diminué de 1 010 kEUR, ce qui a permis l'augmentation de la marge brute de 8 032 kEUR à 9 004 kEUR.

Les charges d'exploitation totales du Groupe ont diminué de 34 %, passant de 31 248 kEUR au premier semestre 2017 à 20 524 kEUR au premier semestre 2018. Les frais de recherche et développement (hors charges de personnel) ont diminué au premier semestre 2018 de 28 % pour atteindre 18 342 kEUR (premier semestre 2017 : 25 502 kEUR). Cette diminution est principalement due à l'activité moindre de R&D pour les études de Phase III pour Estelle® et l'étude de Phase II pour Donesta® qui touchent à leur fin. Nous anticipons une augmentation des frais R&D pour Donesta® au cours du second semestre 2018 en regard des frais liés à l'étude Phase III.

Cette diminution des frais R&D couplée à une augmentation des autres produits opérationnels, passant de 602 kEUR à 4 413 kEUR, ladite augmentation étant principalement attribuable aux estimations des crédits d'impôt au titre de 2018 et au mécanisme de comptabilisation des avances publiques récupérables, a contribué à améliorer l'EBITDA qui est passé de -12 885 kEUR en 2018 venant 23 215 kEUR en 2017.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE – INFORMATION RÉGLEMENTÉE

L'augmentation des revenus futurs attendus liés à Estelle[®], et pris en compte dans notre business plan, a entraîné une augmentation de la juste valeur de la contrepartie conditionnelle comptabilisée pour Estelle[®] (68 319 kEUR en juin 2018 contre 41 811 kEUR en 2017); un ajustement IFRS des justes valeurs, qui a été le principal vecteur de l'augmentation des charges financières de 28 933 kEUR, un élément « non-cash » du compte de résultat, avec le coût amorti des avances récupérables et des dettes d'intérêts.

* Le REBITDA est une mesure de performance alternative calculée à partir de l'EBITDA en excluant les éléments non récurrents du compte de résultat consolidé établi selon les normes IFRS. Nous considérons les frais ponctuels ainsi que les éléments exceptionnels comme non récurrents. Pour des renseignements détaillés, consultez la Note 6.19 Mesure de performance alternative.

État des flux de trésorerie

TOTAL GROUPE (Y COMPRIS ACTIVITÉS ABANDONNÉES)

Milliers d'euros	30 juin 2018	30 juin 2017
FLUX DE TRÉSORERIE GÉNÉRÉS PAR LES ACTIVITÉS OPÉRATIONNELLES		
Perte opérationnelle	(12 885)	(24 416)
Amortissements et réductions de valeur	1 363	1 201
Capitalisation des coûts de développement	6.7.	(3 424)
Crédit d'impôt	6.5.	(597)
Rémunérations fondées sur des actions	6.14.	217
Impôts payés	-	(26)
Sous-total	(15 325)	(22 868)
Changement du fonds de roulement		
Augmentation/(diminution) des dettes fournisseurs et autres passifs courants	6.12.	(14 142)
(Augmentation)/diminution des créances clients et autres débiteurs	6.10.	16 066
(Augmentation)/diminution des stocks	-	(2 534)
Augmentation/(diminution) des autres produits reportés et autres	-	(4 681)
Flux de trésorerie net généré/(absorbé) par les activités opérationnelles	(20 617)	(23 585)
FLUX DE TRÉSORERIE GÉNÉRÉS PAR LES OPÉRATIONS D'INVESTISSEMENT		
Acquisition d'immobilisations corporelles	6.8.	(776)
Produits de la vente d'immobilisations corporelles	-	-
Acquisition d'immobilisations incorporelles	6.7.	(219)
Paiement des dettes éventuelles	-	(3 190)
Investissement dans d'autres actifs	-	(2)
Flux de trésorerie net généré/(absorbé) par les opérations d'investissement	(4 185)	(4 863)
FLUX DE TRÉSORERIE GÉNÉRÉS PAR LES ACTIVITÉS DE FINANCEMENT		
Remboursement de prêts financiers	6.12.	(303)
Produits des prêts financiers et des avances publiques	6.12.	903
Intérêts payés	-	(1 427)
Produits de l'émission d'actions (nets de frais d'émission)	6.11	75 196
Flux de trésorerie net généré/(absorbé) par les opérations de financement	74 370	27 442
Augmentation/(diminution) nette de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	49 568	(1 005)
Trésorerie et équivalents de trésorerie au début de l'exercice	36 190	45 750
Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin d'exercice	85 757	44 745

COMMUNIQUÉ DE PRESSE – INFORMATION RÉGLEMENTÉE

ACTIVITÉS POURSUIVIES

Milliers d'euros	30 juin 2018	30 juin 2017
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	(22 133)	(26 115)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	(4 185)	(4 862)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	74 370	27 442
Flux de trésorerie liés aux activités poursuivies (augmentation/diminution nette)	48 052	(3 536)

Pour des renseignements supplémentaires, consultez la Note 6.18 Activités abandonnées.

À 85,8 millions d'euros, la trésorerie actuelle s'est fortement améliorée par rapport au 31 décembre 2017 (36,2 millions d'euros), et ce malgré des investissements significatifs dans le portefeuille clinique avancé. C'est le résultat du placement privé de 77,5 millions d'euros du 30 mai 2018, qui a renforcé le profil financier de Mithra, ainsi que des revenus qui ont déjà été encaissés sur le premier semestre à la suite des accords de partenariat (6 millions d'euros de Libbs).

Pour plus d'informations, veuillez contacter:

Investor Relations & Presse

François Fornieri, CEO

Jean-Manuel Fontaine, PRO

investorrelations@mithra.com / +32 4 349 28 22

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

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 prédis 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.