



Mithra annonce ses résultats annuels 2018

- Forte croissance du chiffre d'affaires (+42%) et amélioration significative de l'EBITDA qui atteint un niveau record (38,3 millions EUR contre -18,4 millions EUR en 2017) tout comme la trésorerie (119 millions EUR contre 36,2 millions EUR en 2017) grâce aux opérations stratégiques de business development
- Mithra assoit sa présence sur l'échiquier mondial grâce à des partenariats clés avec des leaders en santé féminine
- Nouvelles étapes cliniques franchies avec succès par le portefeuille très prometteur de produits à base d'Estetrol (E4) : Estelle®, la pilule contraceptive de 5^e génération, et Donesta®, la nouvelle génération de thérapie hormonale en ménopause
- Nouveau potentiel blockbuster à base d'E4 pour le marché peu desservi de la pérимénopause avec PeriNesta™ en développement (le pipeline en phase clinique avancée de Mithra passe donc à trois produits)

Liège, Belgique, 01 mars 2019 – 7 :30 CET – Mithra (Euronext Brussels: MITRA), une société dédiée à la santé féminine, annonce aujourd'hui ses résultats établis conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Faits financiers marquants

- Le chiffre d'affaires a augmenté de plus de 42% pour atteindre 65,5 millions EUR (contre 46,3 millions EUR en 2017), principalement grâce aux produits d'octroi de licence conclus avec de grands acteurs de la santé des femmes tels que l'accord signé avec Gedeon Richter qui représente 40 millions EUR.
- L'EBITDA¹ s'est nettement amélioré à 38,3 millions EUR en 2018 contre -18,4 millions EUR en 2017, soit une augmentation de 308%.
- Mithra a levé un produit brut total de 77,5 millions EUR via une augmentation de capital par le biais d'un placement privé de 2 672 414 nouvelles actions en mai 2018 afin de financer le développement clinique de ses actifs clés.
- Augmentation des revenus non récurrents de 18,5 millions EUR en 2018 en raison de la plus-value enregistrée suite à la cession d'actifs à Ceres Pharma réalisée en juillet 2018.
- Au 31 décembre 2018, la trésorerie était de 119 millions EUR (contre 36,2 millions EUR en 2017); la position de trésorerie s'est renforcée grâce aux activités opérationnelles et d'investissement, ainsi qu'au placement privé de mai 2018.
- Les dépenses en R&D s'élèvent à 35,7 millions EUR (contre 48,2 millions EUR en 2017), une diminution qui s'explique par la fin des études cliniques de Phase III Estelle® et de Phase II Donesta®.

¹ L'EBITDA est une mesure de performance alternative calculée à partir de l'EBIT en excluant les amortissements et les réductions de valeur du compte de résultat consolidé établi selon les normes IFRS

Faits opérationnels et d'entreprise marquants (y compris après clôture de l'exercice)

- Premiers résultats positifs de l'étude de phase III pour le contraceptif oral combiné candidat Estelle® (« E4 Freedom ») tant en Europe/Russie qu'aux Etats-Unis/Canada. Ces résultats confirment le profil de sécurité unique du contraceptif innovant de Mithra, tout comme les données antérieures de l'étude de phase II portant sur l'hémostase et la fonction ovarienne d'Estelle®. Mithra a l'intention de déposer un dossier d'enregistrement auprès des agences de régulation européennes et américaines d'ici fin 2019.
- Premiers résultats positifs de l'étude de phase II du traitement hormonal candidat Donesta® (« E4 Relief ») pour le traitement des symptômes vasomoteurs, en particulier le soulagement des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées. Les études de phase III devraient être lancées au cours du second semestre 2019, sous réserve des approbations nécessaires.
- Expansion du programme de développement E4 avec un troisième produit candidat en phase clinique avancée, PeriNesta™, destiné au marché peu desservi de la périmenopause. PeriNesta™ pourrait offrir aux femmes une solution contraceptive avec un profil bénéfices-risques amélioré tout en soulageant les bouffées de chaleur.
- Accords de commercialisation d'Estelle® dans des marchés internationaux clés : Europe et Russie (Gedeon Richter), Canada (Searchlight Pharma), Afrique du Sud (Adcock Ingram), Corée du Sud (Hyundai Pharm) et, après clôture de l'exercice, région MENA² (ITROM).
- Accords de commercialisation pour Myring™ signés avec Alvogen (Russie), Orifarm (Danemark), Laboratorio Pasteur (Chili), Neo Health (Australie/Nouvelle-Zélande) et ITROM (territoires MENA).
- Première Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) obtenue pour Myring™ en Europe (Royaume-Uni), suivi d'AMM dans sept autres pays d'Europe de l'Est (Hongrie, Lettonie, Croatie, Pologne, République tchèque, Slovaquie et Slovénie).
- Approbation du dépôt du dossier d'enregistrement de Myring™ auprès de la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis. La production des lots d'essais pour les études de bioéquivalence supplémentaires demandées par la FDA à Mayne Pharma (partenaire américain de Mithra) sera finalisée au premier semestre 2019.
- Lancement de la phase de production commerciale de l'anneau vaginal contraceptif Myring™ au Mithra CDMO³, avec la production des premiers lots à destination du marché européen.
- Investissement dans de nouveaux équipement de pointe permettant au Mithra CDMO de tripler sa capacité de production afin de répondre aux demandes attendues du marché international.
- Cession stratégique des activités en Belgique et au Luxembourg à Ceres Pharma ; un contrat d'une valeur maximale de 40 millions EUR.

François Fournier, CEO de Mithra, commente les résultats 2018 : « 2018 a été une année placée sous le signe de la réussite à tous points de vue. Notre chiffre d'affaires a augmenté de 42 % pour atteindre 65,5 millions EUR en 2018 contre 46,3 millions EUR en 2017. Cette croissance a été fortement stimulée par les acomptes et les paiements d'étapes importants issus de nos partenariats stratégiques et de la cession d'activités non stratégiques. L'EBITDA, de 38,3 millions EUR, s'est également nettement amélioré tout comme notre trésorerie, qui a atteint un niveau record de 119 millions EUR. En 2019 et

² Moyen-Orient et Afrique du Nord

³ Contract Development and Manufacturing Organization

au-delà, nous prévoyons une nouvelle croissance importante de notre chiffre d'affaires grâce au potentiel de nos futurs partenariats E4 aux États-Unis et sur d'autres marchés internationaux.

Nos programmes cliniques phares ont franchi avec succès des étapes déterminantes et rapprochent nos trois blockbusters candidats du marché. Les premiers résultats positifs des études de phase III d'Estelle® tant en Europe/Russie qu'aux USA/Canada ont confirmé le profil de sécurité et d'efficacité unique, ainsi que le potentiel réel d'Estelle®, véritable contraceptif de 5^e génération qui offrira aux femmes une solution thérapeutique innovante. Nous avons l'intention de déposer une demande d'approbation auprès des autorités réglementaires d'ici fin 2019. Nous poursuivrons en parallèle les négociations avec les partenaires commerciaux d'Estelle® aux Etats-Unis, ainsi que sur d'autres marchés porteurs.

Notre traitement hormonal candidat Donesta® est lui aussi en très bonne voie. Les résultats de l'étude de Phase II de Donesta® pour le traitement des symptômes vasomoteurs chez les femmes ménopausées, ont confirmé son potentiel unique avec un profil bénéfices/risques amélioré. Suite à ces données positives, nous avons intensifié la mise en œuvre du programme d'étude de phase III, qui devrait débuter au cours du second semestre 2019, en fonction des approbations.

L'année 2018 marque aussi l'entrée de Mithra sur un nouveau marché commercial majeur et encore inexploité, celui de la périménopause. Notre troisième potentiel blockbuster PeriNesta™ pourrait devenir le premier produit sur le marché proposé aux femmes périménopausées en leur offrant à la fois une solution contraceptive avec un profil bénéfices-risques amélioré tout en soulageant les premiers symptômes de la ménopause. En fonction des approbations, Mithra vise une autorisation de mise sur le marché pour Donesta® et PeriNesta™ en 2023. Avec nos trois produits novateurs, Mithra pourrait donc proposer aux femmes une option thérapeutique complète à chaque étape de leur cycle de vie hormonal.

Notre stratégie gagnante de partenariats s'est intensifiée en 2018, avec des contrats de commercialisation de premier ordre, en particulier avec Gedeon Richter pour Estelle® en Europe et en Russie et avec Alvogen pour Myring™ en Russie. Cette extension de partenariats commerciaux démontre la réputation croissante de Mithra et son statut de chef de file de l'innovation dans le domaine de la santé des femmes.

Pour mieux répondre à la demande attendue des marchés internationaux, notre centre Mithra CDMO renforcera ses activités tant dans le pôle R&D que du côté de la production. Grâce à de nouveaux équipements de pointe et à une compétence éprouvée, nous avons triplé nos capacités de production pour livrer les prochains lots commerciaux de l'anneau vaginal Myring™ dès le second semestre 2019. »

APERÇU OPÉRATIONNEL

1. Programme Estetrol (E4)

Estelle® - le contraceptif oral combiné (COC) candidat, composé de 15 mg d'Estetrol (E4) et de 3 mg de drospirénone (DRSP)- Etude de Phase III (« E4 Freedom »)

Les premiers résultats positifs des études de phase III menées en Europe/Russie et aux États-Unis/Canada auprès de 3725 femmes ont été communiqués respectivement en août 2018 et après la période de clôture, en janvier 2019. Ces résultats concordent et démontrent le profil exceptionnel d'Estelle® en tant que contraceptif oral combiné de nouvelle génération.

- En mars 2018, lors du Congrès mondial d'endocrinologie gynécologique de Florence, Mithra a annoncé des résultats positifs pour son étude de Phase II Estelle® sur l'hémostase, destinée à déterminer le profil de risque d'Estelle® au niveau de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire. En plus du LNG (lévonorgestrel) exigé par les organismes de régulation, Mithra avait choisi d'inclure Yaz® (COC à base de DRSP, benchmark d'Estelle®) comme bras de comparaison supplémentaire, en raison du risque élevé bien documenté de thrombose veineuse profonde que présentent ces COC à base de DRSP par rapport aux produits à base de LNG. Les résultats ont confirmé le profil de sécurité unique d'Estelle® et conforté son potentiel de « pilule de cinquième génération » combinant la qualité de vie qu'apporte la DRSP à un profil de sécurité amélioré sur le plan de l'hémostase par rapport aux COC à base de DRSP.

Suite à ces résultats positifs, Mithra a introduit une demande de brevet supplémentaire portant sur le processus de synthèse de l'E4 et l'indication de l'E4 en tant que contraceptif d'urgence, afin d'étendre le patrimoine de la propriété intellectuelle d'Estelle® et de l'E4.

- En avril 2018, Mithra a signé un accord de principe avec Searchlight Pharma pour la commercialisation d'Estelle® au Canada. Mithra recevra jusqu'à 15 millions EUR sous forme de paiements d'avance et de revenus liés aux ventes. De plus, Mithra fabriquera Estelle® pour Searchlight dans son centre CDMO et percevra également des revenus récurrents annuels garantis basés sur des quantités annuelles minimales (MAQ). Selon les hypothèses de marché et les prévisions de Mithra, l'accord pourrait dégager des revenus à hauteur d'au moins 50 millions EUR pour Mithra. Cet accord de licence et de distribution exclusif a été finalisé en mai 2018.
- En juin 2018, Mithra a signé un accord de principe juridiquement contraignant avec Hyundai Pharm, pour une licence exclusive de commercialisation d'Estelle® en Corée du Sud. Finalisé en septembre, ce contrat prévoit que Mithra soit éligible à des avances et paiements d'étapes, à des MAQ et à d'autres redevances liées aux ventes. Le Mithra CDMO se chargera de la production de son contraceptif oral E4 pour le marché sud-coréen, qui équivaut à environ 36 millions EUR par an, dont 27 millions EUR pour les seuls contraceptifs oraux combinés⁴.
- En août 2018, Mithra a annoncé les premiers résultats positifs de l'étude de Phase III pour Estelle® en Europe et en Russie. Le critère d'efficacité principal a été atteint, tout comme les critères secondaires essentiels : 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. 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). L'IP, équivalent à une efficacité de 99,5 % sur un an, a dépassé les objectifs de l'étude en matière d'efficacité.

⁴ IQVIA Q3 2017 ; TCCA + 9 % (2013-2017)

- En septembre 2018, Mithra a conclu un accord de licence et d'approvisionnement exclusif avec Gedeon Richter en vue de commercialiser Estelle® en Europe/Russie - un marché clé qui représente un peu plus d'un cinquième du marché mondial de la contraception orale, soit 5,2 milliards EUR⁵. Richter a versé une avance de 35 millions EUR à la signature du contrat. Des paiements d'étapes additionnels pouvant atteindre 20 millions EUR seront réalisés en fonction de l'aboutissement des étapes réglementaires liées au produit. Mithra recevra également des royalties liées aux milestones et aux ventes nettes, ainsi que des revenus récurrents annuels garantis basés sur des MAQ.
- En octobre 2018, un accord de licence et d'approvisionnement exclusif pour la commercialisation d'Estelle® en Afrique du Sud a été signé avec Adcock Ingram. Outre le versement d'acomptes de 1,5 million EUR, Mithra recevra des paiements d'étape liés à la commercialisation, des royalties liées aux ventes, des revenus annuels garantis basés sur des MAQ. Par ailleurs, Mithra produira Estelle® dans son CDMO en Belgique pour la région sud-africaine.
- Après la clôture de l'exercice, en janvier 2019, Mithra a annoncé les premiers résultats positifs de l'étude de phase III d'Estelle® aux Etats-Unis/Canada. Le critère d'efficacité principal révèle une excellente efficacité contraceptive avec un IP de 2,41⁶ pour 100 femmes (98% d'efficacité), conformément aux objectifs et en ligne avec un contraceptif hormonal récemment approuvé par la FDA (Annovera™⁷), ainsi qu'avec l'un des contraceptifs oraux combinés les plus vendus aux États-Unis (Lo-loestrin®⁸) doté d'un chiffre d'affaires de 527,7 millions d'USD (croissance de 15 % d'une année à l'autre⁹). Les critères secondaires essentiels (identiques à ceux précédés de l'étude européenne/russe) ont également été atteints.
- Après la clôture de l'exercice, Mithra a annoncé un accord de collaboration avec ITROM pour la commercialisation d'Estelle® au Moyen-Orient. Les conditions de l'accord prévoient qu'ITROM distribuera Estelle® dans les territoires de la région MENA où le marché des COC est estimé à 30 millions EUR par an¹⁰. Cet accord représente une opération d'une valeur pouvant atteindre jusqu'à 55 millions EUR durant la période concernée.

Donesta® – le traitement hormonal candidat de nouvelle génération par voie orale d'Estetrol (E4) – Ménopause – Etude de Phase II (« E4 Relief »)

Les résultats de l'étude de Phase II de Donesta® pour le traitement des symptômes vasomoteurs (VMS) chez les femmes ménopausées, ont confirmé le potentiel de Donesta® comme traitement hormonal de nouvelle génération, présentant un meilleur profil bénéfices/risques.

- En avril 2018, Mithra a annoncé les premiers résultats positifs de cette étude de Phase II de Donesta®. Les résultats ont démontré qu'une dose de 15mg d'E4 réduit significativement la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur, ainsi que des symptômes secondaires de la ménopause comme l'atrophie vulvo-vaginale (VVA), tout en confirmant un profil de sécurité favorable. Sur la base de ces résultats positifs, Mithra a introduit une demande de brevet supplémentaire pour renforcer et étendre la propriété intellectuelle de Donesta®.

⁵ IQVIA Analytics Link Q3/2017

⁶ Définition européenne

⁷ Marque déposée de Therapeutics MD

⁸ Marque déposée d'Allergan Plc

⁹ Publication des résultats annuels 2018 Allergan

¹⁰ IQVIA Q3 2017: KSA, EAU, Liban, Jordanie, Koweit

- En juin 2018, les résultats complets de l'étude ont été présentés lors du 16^e congrès mondial sur la ménopause à Vancouver (des résultats également présentés lors du North American Menopause Society en octobre 2018). Les données ont confirmé les résultats favorables déjà annoncés et démontré un profil de sécurité cardio-vasculaire encourageant ainsi qu'un renouvellement osseux favorable par rapport au placebo¹¹. Le profil de sécurité prometteur tant au niveau hémostatique que métabolique est conforme aux conclusions obtenues lors de la phase II du contraceptif Estelle®.
- Ces résultats prometteurs permettent au potentiel blockbuster de Mithra de passer à la prochaine étape du développement clinique : l'étude de phase III Donesta®, un essai de phase III multicentrique randomisé dans le monde entier, en double aveugle, partiel et contrôlé par placebo. Cette étude évaluera l'efficacité et la sécurité de l'E4 pour le traitement des symptômes vasomoteurs modérés à graves chez les femmes post-ménopausées. 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. 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 2025¹².

PeriNesta® – le traitement candidat pour la périmenopause composé de 15 mg E4/3 mg DRSP + vitamine - Préparation étude de Phase III

Après la clôture de l'exercice, Mithra a annoncé l'expansion de ses programmes de développement E4 avec un troisième produit candidat, PeriNesta™, destiné au marché peu desservi de la périmenopause, qui touche les femmes entre leur dernière période de procréation et la ménopause. PeriNesta™ (E4 15 mg/DRSP 3 mg/Vit) pourrait être le premier produit commercialisé répondant aux besoins des femmes pendant cette phase de leur vie. Il permettrait d'offrir aux femmes périmenopausées une solution contraceptive avec un profil bénéfices-risques amélioré tout en soulageant les premiers symptômes de la ménopause tels les bouffées de chaleur ou les symptômes vasomoteurs.

Ce troisième produit candidat à base d'E4 fera l'objet d'une étude de sécurité limitée avec une formulation comparable à E4 15mg/DRSP 3 mg chez des femmes âgées d'environ 50 ans et présentant des symptômes vasomoteurs. Une étude au coût réduit en raison des nombreuses données cliniques disponibles. Mithra a également déposé une demande de brevet international supplémentaire à partir des données obtenues dans le cadre des études cliniques précédentes. Ce brevet permettrait de consolider la propriété intellectuelle relative à l'E4 pour la ménopause et la périmenopause et étendre celle-ci jusqu'en 2039.

Ce nouveau potentiel blockbuster représente une nouvelle opportunité commerciale de taille tout en requérant un investissement supplémentaire limité. Ce marché encore inexploité représente jusqu'à 35 millions de patients chaque année rien que pour les Etats-Unis et trois grands acteurs européens, soit une valeur de marché de plusieurs milliards d'euros¹³. Il n'existe à ce jour aucun produit approuvé qui réponde au double besoin de contraception et de traitement contre les bouffées de chaleur et les autres symptômes à la périmenopause. En fonction des approbations des agences réglementaires, Mithra devrait pouvoir cibler des autorisations de mise sur le marché en 2023.

¹¹ 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).

¹² Transparency Market Research 2017

¹³ IQVIA 2019 Analyse marché (USA, France, Royaume-Uni, Allemagne)

2. Portefeuille des solutions thérapeutiques complexes

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

Au total, Mithra a octroyé des licences Myring™ à des leaders de l'industrie pour huit marchés internationaux importants, à savoir les États-Unis, l'Autriche, la République tchèque, la Russie, le Danemark, le Chili, la région MENA, l'Australie et la Nouvelle-Zélande. Tous les contrats prévoient la production du contraceptif vaginal sur le site de recherche et de production Mithra CDMO qui a prévu de tripler sa capacité de production prévue à l'origine afin de répondre à l'ensemble de la demande.

- En mars 2018, Mithra a conclu un accord de licence et d'approvisionnement exclusif avec Alvogen pour la commercialisation de Myring™ en Russie, un marché d'une valeur d'environ 13 millions EUR¹⁴.

Durant ce même mois de mars, Mithra a annoncé l'acceptation du dépôt de la demande abrégée de nouveau médicament (*Abbreviated New Drug Application – ANDA*) pour Myring™, par la FDA aux États-Unis. L'ANDA a été introduite par Mayne Pharma, le partenaire de Mithra pour la commercialisation de l'anneau vaginal aux États-Unis. Pour ce contrat, Mithra a reçu une avance de 2,4 millions EUR 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 et le lancement commercial du produit. Suite à la demande de la FDA en décembre 2018, de nouveaux lots d'essais seront produits au Mithra CDMO durant le premier semestre 2019. Selon les dernières informations commerciales, Mayne Pharma est toujours l'un des acteurs les mieux positionnés pour lancer la première version générique du NuvaRing® de Merck sur le marché américain qui représente plus de 75% des revenus de NuvaRing® à l'échelle mondiale¹⁵.

- En juin 2018, Mithra a octroyé à Orifarm la licence exclusive de commercialisation de son anneau vaginal contraceptif au Danemark, un marché d'environ 0,75 million EUR¹⁶.
- En juillet 2018, 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 EUR¹⁷. En application de la même procédure décentralisée, des AMM ont aussi été accordées dans sept autres pays européens (Hongrie, Lettonie, Croatie, Pologne, République tchèque, Slovaquie et Slovénie).
- En septembre 2018, un accord de licence et d'approvisionnement exclusif pour la commercialisation de Myring™ au Chili a été signé avec Laboratorio Pasteur. Le marché chilien des anneaux contraceptifs s'élève à 5,8 millions EUR et affiche une croissance rapide, avec une augmentation de 18% entre 2016 et 2017¹⁸.
- En novembre 2018, Mithra a signé un accord de licence et d'approvisionnement exclusif avec Neo Health pour Myring™ en Australie et en Nouvelle-Zélande. Une zone importante où le

¹⁴ Nuvaring® (Merck) sales IMS Analytics Q3 2017

¹⁵ IQVIA fourni par Mayne Pharma

¹⁶ Estimation fournie par Orifarm

¹⁷ TCCA (2013-2017) : +6,6 %

¹⁸ IQVIA Q3 2017 ; TCCA + 4 % (2013-2017)

marché de la contraception représente environ 107 millions EUR avec une demande croissante de produits tels l'anneau vaginal contraceptif¹⁹.

- Après la période de clôture, Mithra a signé un accord de licence et d'approvisionnement exclusif avec ITROM pour Myring™ dans la région MENA, où le marché de la contraception hormonale est évalué à 37,5 millions EUR²⁰.

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

Au total, Mithra a octroyé une dizaine de licences Tibelia®.

- En juillet 2018, Mithra a signé un accord de licence et d'approvisionnement exclusif avec Mediner pour la commercialisation de Tibelia® en Hongrie, un marché d'environ 0,6 million EUR²¹.
- En septembre 2018, Mithra et Pei Li Pharm ont conclu un accord de licence et d'approvisionnement exclusifs pour la commercialisation de Tibelia® à Taiwan, où le marché de la ménopause s'élève à quelque 4,1 millions EUR²².
- En décembre 2018, Mithra a signé un accord de licence avec ITROM pour Tibelia® et Daphné Continu (pilule contraceptive 21+7). Ce contrat portant sur dix ans représente une valeur d'au moins 8 millions EUR pour Mithra. ITROM distribuera les produits dans la zone Moyen-Orient et Afrique du Nord (Arabie Saoudite, Émirats arabes unis, Bahreïn, Koweït, Qatar, sultanat d'Oman, Liban et Jordanie). Le marché de la contraception dans la région MENA représentait un potentiel de 37,5 millions EUR en 2017, celui de la ménopause hormonale 2,65 millions EUR²³.

Zoreline® – version générique de la goséréline (Zoladex®) destinée au traitement des cancers de la prostate et du sein et des affections gynécologiques bénignes – implant sous-cutané 1 et 3 mois

- En février 2018, Mithra a reçu les résultats positifs pour son étude pilote pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) sur l'implant d'un mois pour Zoreline®. Le profil de sécurité de l'implant 1 mois (3,6 mg) est comparable à Zoladex® et correspond donc aux exigences réglementaires.
- En décembre 2018, Mithra a annoncé les résultats positifs de l'étude PK sur l'implant Zoreline® 3 mois, qui lui permettent de débuter les études cliniques finales. Les études pivots sur les formulations 3 mois et 1 mois se dérouleront respectivement au premier et second semestre 2019.
- Suite aux résultats de ces études, Mithra prévoit de déposer la demande d'autorisation de mise sur le marché via des partenaires commerciaux. Zoreline® représente une opportunité commerciale importante : le total des ventes de Zoladex® dans le monde a atteint 693 m USD en 2017²⁴. Aucune version générique de Zoladex® n'a été approuvée à ce jour hormis quelques

¹⁹ IQVIA Q3 2017 – TCCA 3% (2016-2017)

²⁰ IQVIA Q3 2017 (hors Bahreïn, Qatar et Oman)

²¹ IQVIA 2017. TCCA en volume (2013-2017) : +5%

²² IQVIA 2017

²³ IQVIA Q3 2017 (hors Bahreïn, Qatar et Oman)

²⁴ IQVIA Q3 2017

pays d'Europe de l'Est. L'implant à un mois représente plus de 55 % du volume de vente²⁵.

Injectables stériles

En mai 2018, Mithra a signé un contrat avec Midas Pharma pour le développement d'un produit injectable stérile au Mithra CDMO.

3. Mithra CDMO

- Le Mithra CDMO, plateforme de R&D et de production de Mithra, a renforcé sa politique environnementale en 2018, par la mise en place d'un nouveau comité interne chargé d'implémenter les différentes mesures visant à réduire au maximum son empreinte écologique. Le CDMO s'est notamment équipé de 1800 panneaux solaires afin d'atteindre son objectif de produire la moitié de son électricité via une source d'énergie renouvelable. Cet approvisionnement vert lui permet de limiter son empreinte carbone, mais aussi de diminuer ses coûts de fonctionnement. Construite en 2016, la plateforme technologique de Mithra répond à des considérations environnementales sévères, en particulier au niveau du traitement de l'air, des mesures de confinement, de la surveillance énergétique et des consommables recyclables.
- En décembre 2018, Mithra s'est doté de nouveaux équipements de pointe permettant de tripler ses capacités de production. Cette nouvelle infrastructure permet au Mithra CDMO de s'ajuster à une demande croissante générée par les différents accords commerciaux conclus et à l'augmentation attendue du marché.
- Après la clôture de l'exercice, Mithra a lancé la phase de production commerciale de l'anneau vaginal contraceptif Myring™ au Mithra CDMO, avec une première livraison pour le marché européen (République tchèque). Conformément au planning initial, la production des autres lots commerciaux destinés au marché européen (Autriche, Danemark, Belgique, Luxembourg et Pays-Bas) est planifiée au second semestre 2019.
- Après la clôture de l'exercice, Mithra a signé un contrat avec le groupe CEVA Santé Animale, l'un des principaux groupes pharmaceutiques vétérinaires mondiaux. Pour ce premier projet de développement dans le secteur vétérinaire, Mithra est chargé de développer un dispositif hormonal destiné au marché de la fertilité. Ce nouveau dispositif serait une véritable innovation ; il apporterait un avantage concurrentiel à notre partenaire tout en élargissant l'expertise technologique de Mithra dans le domaine des polymères. Les études de faisabilité de ce dispositif se dérouleront durant le premier semestre 2019.

4. Activités en Belgique et au Luxembourg

En juillet 2018, Mithra a conclu un partenariat en Belgique et au Luxembourg d'une valeur de maximum 40 millions d'euros avec Ceres Pharma, une société belge spécialisée dans les produits en vente libre (« over the counter » ou OTC) et dans d'autres produits du secteur santé. Cet accord inclut la vente de son portefeuille générique de marque de la santé féminine en Belgique et au Luxembourg, ainsi que des accords de licence non-exclusifs et d'approvisionnement pour une série de produits Mithra et de produits candidats, développés en interne par Mithra dont des licences de distribution des produits Tibelia®, Myring™ et Estelle® en Belgique et au Luxembourg.

Pour Mithra, la vente du secteur des génériques de marque a permis de valoriser un actif de moins en moins essentiel et de se concentrer sur son portefeuille de produits E4 innovants et sur le

²⁵ IQVIA Q3 2015

développement de son expertise en solutions thérapeutiques complexes. Après la réussite du placement privé en mai 2018, les recettes associées à cet accord avec Ceres Pharma ont permis de consolider sa situation financière et d'investir davantage dans ses blockbusters potentiels.

5. Prévisions

Suite aux grands jalons franchis avec succès en 2018, Mithra prévoit une année 2019 riche en réalisations qui lui permettront d'asseoir son rôle de moteur d'innovations sur le marché international de la santé féminine.

Suite aux premiers résultats positifs des études de phase III d'Estelle® tant en Europe/Russie qu'aux USA/Canada, Mithra est entrée dans la dernière phase du développement clinique de son contraceptif oral combiné candidat et a l'intention de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché en Europe et aux États-Unis d'ici fin 2019. Mithra poursuivra également en parallèle ses négociations avec différents partenaires potentiels sur les droits de licence et de commercialisation exclusifs aux États-Unis, ainsi que sur d'autres marchés internationaux clés.

Mithra continuera la préparation des études de phase III de Donesta® et PeriNesta™, ses 2 et 3^e blockbusters potentiels, qui pourraient démarrer au second semestre 2019. Forte d'une trésorerie stable, d'un carnet de commandes comportant des paiements d'étapes à recevoir dans un avenir proche et d'une activité d'octroi de licence prometteuse, la société est en mesure d'autofinancer les deux essais et d'achever le développement du programme sur la périmenopause et la ménopause. En fonction des approbations réglementaires, Mithra estime pouvoir obtenir une autorisation de mise sur le marché pour les deux produits candidats en 2023. Les demandes de brevet en cours pourraient protéger les droits de propriété intellectuelle de Donesta® et de PeriNesta™ jusqu'en 2039. Mithra continue en outre de se concentrer sur la conclusion de partenariats commerciaux optimaux pour ces deux produits candidats tout en accélérant les accords de licences commerciales en ménopause et périmenopause aux USA et dans les principaux marchés européens.

Mithra poursuivra également ses recherches sur les autres indications de l'Estetrol, en particulier en neuroprotection pédiatrique, dans le traitement de l'encéphalopathie hypoxique ischémique chez le nourrisson.

Le Mithra CDMO renforcera ses activités de R&D et de production commerciale. Grâce à ses nouveaux équipements de pointe et à une compétence éprouvée, Mithra s'apprête à tripler ses capacités de production pour livrer les prochains lots commerciaux de l'anneau vaginal Myring™ durant le second semestre 2019. Mithra prévoit également que son partenaire américain Mayne Pharma reçoive l'approbation de la FDA pour la commercialisation de Myring™ aux États-Unis dès 2020. Au niveau de la R&D, Mithra lancera les études pivots pour Zoreline® en 2019 ainsi que d'autres projets de recherche.

En 2019 et au-delà, nous prévoyons une nouvelle croissance importante du chiffre d'affaires en raison du potentiel que représentent nos futurs partenariats E4 aux États-Unis et sur d'autres marchés internationaux.

RESULTATS FINANCIERS

1. État consolidé du résultat net

TOTAL GROUPE (Y COMPRIS ACTIVITÉS ABANDONNÉES)

Milliers d'euros (€)	Au 31 Décembre	
	2018	2017
Chiffre d'affaires	65 465	46 252
Bénéfice brut	60 211	37 158
Bénéfice/(perte) opérationnel	35 457	(21 081)
Produits financiers	237	377
Actualisation de la juste valeur des contreparties éventuelles ²⁶	(46 550)	(25 455)
Coût de l'endettement	(5 375)	(267)
Résultat financier	(51 689)	(25 345)
Résultat de l'exercice avant impôt	(16 232)	(46 426)
Impôt sur le résultat	3 869	11 421
Résultat net de l'exercice	(12 363)	(35 006)

Attribuable aux

Porteurs des capitaux propres de la société mère	(12.363)	(35.006)
Intérêts minoritaires	-	-

ACTIVITÉS POURSUIVIES

Milliers d'euros (€)	Au 31 Décembre	
	2018	2017
Chiffre d'affaires	57 876	32 042
Coût des ventes	(1 571)	(2 595)
Bénéfice brut	56 306	29 447
Frais de recherche et développement	(35 713)	(48 185)
Frais généraux et administratifs	(8 979)	(8 697)
Frais de vente	(1 977)	(1 734)
Autres produits opérationnels	4 552	3 007
Total des charges opérationnelles	(42 118)	(55 609)
Bénéfice/(perte) opérationnel	14 188	(26 162)
Produits financiers	237	377
Actualisation de la juste valeur des contreparties éventuelles ²⁷	(46 550)	(25 455)
Coût de l'endettement	(5 365)	(267)
Résultat financier	(51 679)	(25 345)
Résultat de l'exercice avant impôt	(37 491)	(51 507)
Impôt sur le résultat	9 885	13 148
Résultat net de l'exercice	(27 606)	(38 360)

²⁶ La juste valeur est calculée sur les contreparties éventuelles, qui sont présentées à la ligne Autres passifs financiers de l'Etat de la situation financière consolidée²⁷ Cf note 26

ACTIVITES ABANDONNEES

Au 31 Décembre

<i>Milliers d'euros (€)</i>	2018	2017
Chiffre d'affaires	7 589	14 211
Coût des ventes	(3 684)	(6 499)
Bénéfice brut	3 905	7 711
Frais de vente	(1 989)	(2 961)
Autres produits opérationnels	876	330
Plus-value sur cession	18 477	-
Total des charges opérationnelles	17 363	(2 630)
Bénéfice/(perte) opérationnel	21 269	5 081
Résultat financier	(10)	-
Résultat de l'exercice avant impôt	21 258	5 081
Impôt sur le résultat	(6 016)	(1 727)
Résultat net de l'exercice	15 242	3 354

2. État de la situation financière consolidé

Milliers d'euros (€)	Au 31 Décembre	
	2018	2017
ACTIF		
Immobilisations corporelles	84 396	59 519
Goodwill	5 233	5 233
Autres immobilisations incorporelles	81 907	80 385
Actifs d'impôt différé sur le résultat	27 045	22 718
Autres actifs non-courants	3 435	2 644
Actifs non-courants	202 017	170 500
Stocks	10 945	4 141
Créances clients et autres débiteurs	23 773	33 881
Trésorerie et équivalents de trésorerie	118 949	36 190
Actifs courants	153 667	74 212
TOTAL DE L'ACTIF	355 684	244 712

Milliers d'euros (€)	Au 31 Décembre	
	2018	2017
CAPITAUX PROPRES ET PASSIFS		
Capitaux propres		
Capital social	26 925	25 036
Prime d'émission	221 587	148 279
Résultat non distribué	(97 557)	(86 374)
Différences de conversion	(62)	(59)
Capitaux propres attribuables aux porteurs de capitaux propres	150 893	86 882
Emprunts subordonnés	14 222	11 158
Emprunts bancaires	52 702	37 578
Avances publiques récupérables	10 252	7 785
Autres passifs financiers	89 066	46 727
Provisions	266	266
Passifs d'impôt différé	2 202	2 099
Passifs non-courants	168 710	105 612
Partie courante du prêt financier	172	167
Dettes financières à court terme	20 081	16 070
Dettes fournisseurs et autres passifs courants	14 624	24 174
Impôt sur le revenu de la société à payer	335	(4)
Charges à payer et produits à reporter	868	11 811
Passifs courants	36 082	52 217
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES ET PASSIFS	355 684	244 712

3. Tableau consolidé des flux de trésorerie

TOTAL GROUPE (Y COMPRIS ACTIVITÉS ABANDONNÉES)

Milliers d'euros (€)	Au 31 Décembre	
	2018	2017
FLUX DE TRÉSORERIE GÉNÉRÉS PAR LES ACTIVITÉS OPÉRATIONNELLES		
Résultat opérationnel	35 457	(21 081)
Dépréciation, amortissement et réductions de valeur	2 851	2 156
Gain sur cession d'actif	(18 477)	-
Crédits d'impôt R&D à recevoir	(739)	(2 406)
Paiements fondés sur des actions	1 181	1 021
Impôts payés	-	(85)
Sous-total	20 273	(20 395)
 Variation du fonds de roulement		
Augmentation/(diminution) des dettes fournisseurs et autres passifs courants	(9 050)	8 493
(Augmentation)/diminution des créances clients et autres débiteurs	10 108	(25 925)
(Augmentation)/diminution des stocks	(7 604)	29
Augmentation/(diminution) des autres postes	(10 185)	6 739
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles	3 542	(31 061)
 FLUX DE TRÉSORERIE GÉNÉRÉS PAR LES OPÉRATIONS D'INVESTISSEMENT		
Acquisition d'immobilisations corporelles	(10 009)	(14 803)
Acquisition d'immobilisations incorporelles	(90)	(1 255)
Produits de la vente d'actifs	19 353	312
Paiement des dettes éventuelles	(3 690)	
Flux de trésorerie net généré/(absorbé) par les opérations d'investissement	5 564	(15 746)
 FLUX DE TRÉSORERIE GÉNÉRÉS PAR LES ACTIVITÉS DE FINANCEMENT		
Remboursement de prêts financiers	(1 365)	(574)
Produits des prêts financiers et des avances publiques	3 282	11 204
Intérêts payés	(3 460)	(1 271)
Produits de l'émission d'actions (nets de frais d'émission)	75 196	27 887
Flux de trésorerie net généré/(absorbé) par les opérations de financement	73 653	37 246
 Augmentation/(diminution) nette de la trésorerie et des équivalents de trésorerie		
Trésorerie et équivalents de trésorerie au début de l'exercice	36 190	45 750
Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin d'exercice	118 949	36 190

ACTIVITÉS ABANDONNÉES

Milliers d'euros (€)	Au 31 Décembre	
	2018	2017
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	2 791	5 081
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	18 477	-
Flux de trésorerie liés aux activités abandonnées (augmentation/diminution nette)	21 269	5 081

Compte de résultat

- Le chiffre d'affaires net englobe les produits comptabilisés à la suite du transfert du contrôle sur les produits livrés aux clients. Par ailleurs, au cours de l'exercice, le Groupe a conclu plusieurs contrats où il a octroyé à des clients une licence de la propriété intellectuelle qu'il a développée en relation avec des médicaments qui n'ont pas encore reçu d'approbation réglementaire.

Le chiffre d'affaires comptabilisé lors de cet exercice en lien avec ces contrats d'octrois de licences inclut : les avances reçues lorsque la licence est distincte des autres obligations de performance du contrat, du fait que la licence concède au distributeur un droit d'accès à la propriété intellectuelle telle qu'elle existe au moment où elle est octroyée ; et les paiements d'étapes liés à des résultats cliniques spécifiques ou résultats liés à d'autres développements lorsque le Groupe a rempli l'obligation de performance correspondante et que la direction estime qu'il est hautement improbable qu'une extourne soit effectuée à l'avenir sur ces revenus cumulés.

- Le chiffre d'affaires de Mithra est passé de 46,3 millions EUR à 65,5 millions EUR, soit une augmentation de près de 42 %. L'augmentation s'explique principalement par les éléments suivants concernant Estelle® : le contrat signé avec Gedeon Richter pour 40 millions EUR, le contrat signé avec Ceres Pharma pour 1,4 million EUR (pour la partie octroi de licence du contrat), le contrat avec Adcock Ingram pour 0,7 million EUR, ainsi que celui avec Searchlight Pharma pour 1 million EUR.

Des milestones additionnels liés à des accords de licence déjà signés au cours des exercices précédents, mais pour lesquels la reconnaissance en chiffre d'affaires avait été différée, ont été reconnus en 2018, avec notamment 6,75 millions EUR de Fuji Pharma et 5 millions EUR de Libbs. Au total, en prenant en considération d'autres contrats périphériques, Mithra a comptabilisé 56,3 millions EUR au titre des produits relatifs aux octrois de licence en 2018, contre 29,4 millions EUR en 2017.

Des paiements complémentaires relatifs à des contrats de licences ont été reçus, ceux-ci n'ayant toutefois pas fait l'objet d'une reconnaissance en chiffre d'affaires, mais d'un report sur les périodes comptables ultérieures (voir le bilan consolidé ci-dessous).

Au niveau des activités dans le Belux, qui ont fait l'objet d'une vente à Ceres en juillet 2018, Mithra a enregistré un chiffre d'affaires de 7,6 millions EUR en 2018, contre 14 millions EUR en 2017. Ces revenus ont été reconnus sur une période de 7 mois. Depuis août 2018, Mithra est considéré comme un Agent, de sorte que le coût des ventes est venu compenser les ventes. En effet, Mithra opère toujours des ventes de produits pour le compte de Ceres, durant une période de transition qui se terminera dès que toutes les autorisations de mise sur le marché leur seront officiellement transférées.

- Le bénéfice brut de l'exercice 2018 a augmenté de 23 millions EUR pour passer de 37,2 millions EUR en 2017 à 60,2 millions EUR en 2018. L'augmentation de 62 % est attribuable à la signature des contrats d'octrois de licences susmentionnés. S'agissant des activités au Belux, Mithra a enregistré un bénéfice brut de 3,9 millions EUR en 2018 (7 mois comme contractant principal et 5 mois comme agent sans marge brute), comparé aux 7,7 millions EUR de 2017 (12 mois comme contractant principal).
- Les frais R&D ont diminué de 12,5 millions EUR (35,7 millions EUR en 2018 contre 48,2 millions EUR en 2017). Cela est principalement imputable à la fin de la Phase III d'Estelle® (12,7 millions EUR en 2018 contre 23,7 millions EUR en 2017) et à la fin de la Phase II de Donesta® (2,8 millions EUR en 2018 contre 5,5 millions EUR en 2017). Les frais R&D de Myring™, Zoreline® et Tibelia® s'élevaient à 1,7 million EUR. Les autres éléments compris dans

les frais R&D concernent des frais de personnel et de consultance, et en particulier des frais liés au CDMO, en Belgique

- Les frais généraux et administratifs sont sous contrôle et en légère augmentation de 0,3 million EUR, passant de 8,7 millions EUR en 2017 à 9 millions EUR en 2018.
- En 2018, les frais de vente ont diminué, principalement en raison de la cession des activités Belux à Ceres. En conséquence, les frais de vente se chiffraient à 3,9 millions EUR au 31 décembre 2018, contre 4,7 millions EUR un an auparavant.
- Dans le compte de résultats des activités abandonnées, la vente de l'activité Belux à Ceres a permis d'enregistrer un profit de 18,5 millions EUR, puisque cette activité Belux ne fait plus partie de l'activité opérationnelle de Mithra.
- L'EBITDA²⁸ est de 38,3 millions EUR en 2018, comparé aux -18,4 millions EUR de 2017 (se référer à la section mesure de performance alternative).
- En 2018, le résultat financier s'élève à -51,7 millions EUR et est imputable aux variations de juste valeur des dettes éventuelles (earn outs) pour -46,6 millions EUR et aux variations de coût amorti relatives aux avances récupérables pour -2,2 millions EUR (se référer à la ligne du coût de l'endettement dans le tableau *Etat consolidé du résultat net*), ces éléments constituant des éléments « non-cash ». Pour ce qui est des dettes éventuelles, cette évolution de la juste valeur reflète les projections du management revues à la hausse en termes de revenus futurs, y compris une nouvelle estimation du développement du marché des génériques. Le reliquat du montant présenté à la ligne coût de l'endettement est relatif aux intérêts payés sur l'année 2018 pour -3,2 millions EUR.
- Le Groupe rapporte un résultat d'exercice avant impôt de -16,2 millions EUR, suite aux ajustements de la juste valeur sur l'exercice 2018 de -46,6 millions EUR. Grâce à une forte augmentation de l'EBITDA, cela résulte néanmoins en une amélioration significative de 30,2 millions EUR au résultat d'exercice avant impôt comparé à un résultat d'exercice avant impôt de -46,4 millions EUR en 2017.
- Le Groupe a comptabilisé un revenu d'impôt à concurrence de 3,9 millions EUR, celui-ci générant un actif d'impôt différé qui pourra être déduit des bénéfices imposables dans le futur. Au regard de ce revenu d'impôt, la perte nette 2018 s'élève à 12,4 millions EUR (contre une perte de 35 millions EUR en 2017).

État de la situation financière consolidé

- Au 31 décembre 2018, le bilan affiche un total de 202 millions EUR d'actifs non courants dont une partie significative est attribuable au poste autres immobilisations incorporelles (81,9 millions EUR) ainsi qu'au poste immobilisations corporelles (84,4 millions EUR). Ces autres immobilisations incorporelles sont le résultat des actifs acquis et comptabilisés en « Business combination » à l'époque. Il convient de noter que l'acquisition de Donesta® est considérée comme un achat d'actif valorisé à 8 millions EUR. La valeur nette comptable intègre principalement Estelle® (30,6 millions EUR), Zoreline® (24,4 millions EUR) et Myring™ (11,4 millions EUR). Les autres immobilisations incorporelles sont principalement constituées d'un portefeuille de droits acquis sur des produits et des droits d'accès à certains marchés. Au cours de l'exercice 2018, les autres immobilisations incorporelles ont augmenté de

²⁸ L'EBITDA est une mesure de performance alternative calculée à partir de l'EBIT en excluant les amortissements et les réductions de valeur du compte de résultat consolidé établi selon les normes IFRS.

1,5 million EUR à la suite de l'immobilisation des frais de développement liés au développement de l'API E4.

- Au niveau des actifs non courants, le Groupe a enregistré une hausse de 24,9 millions EUR au niveau de la valeur nette comptable des immobilisations corporelles (84,4 millions EUR à fin 2018 contre 59,5 millions EUR en 2017). L'augmentation est principalement due à la construction de la seconde phase du nouveau site de R&D et de production pour la fabrication des produits pharmaceutiques (Mithra CDMO) où Mithra prépare la production de Myring™. Au cours de l'exercice 2018, 6,6 millions EUR sont venus s'ajouter au poste des Immobilisations corporelles, lié à la capitalisation des coûts de développement encourus pour le développement de la zone de production Myring™.
- À la clôture de l'exercice 2018, les actifs courants s'élèvent à 153,7 millions EUR : le bilan de trésorerie et équivalent de trésorerie s'élève à 119 millions EUR au 31 décembre 2018 et le poste des créances clients et autres débiteurs à 23,7 millions EUR.

Le poste des créances clients et autres débiteurs comprend des factures à émettre au titre des produits de licence qui s'élèvent à 15,3 millions EUR, parmi lesquels des paiements d'étape liés aux contrats avec Gedeon Richter pour 5 millions EUR, avec Mayne Pharma pour 7,6 millions EUR et avec Fuji Pharma pour 2,3 millions EUR. Enfin, le poste intègre aussi un montant de 1,6 millions EUR de TVA récupérable liée à la comptabilisation des immobilisations corporelles du Mithra CDMO. Durant l'exercice 2018, les stocks ont également considérablement augmenté, passant de 4,1 millions EUR en 2017 à 10,9 millions EUR en 2018. Cela s'explique par l'augmentation des stocks d'API, dont la valeur est passée de 1 million EUR en 2017 à 7,4 millions EUR en 2018, principalement dans le but de se préparer à la production de Myring™.

Le bilan trésorerie et équivalent de trésorerie a augmenté principalement grâce au 77,5 millions EUR de produit brut de l'augmentation de capital réalisée par le biais d'un placement privé et grâce aux nombreux contrats de distribution et octrois de licences signés durant l'exercice 2018.

- Les capitaux propres sont passés de 86,9 millions EUR en 2017 à 150,9 millions EUR à la clôture de l'exercice. Cette augmentation correspond aux 77,5 millions EUR de produit brut provenant de l'augmentation de capital réalisée par le biais d'un placement privé, ainsi qu'au résultat de l'exercice.
- En clôture d'exercice, les passifs non courants ont progressé pour atteindre 168,7 millions EUR comparé à 105,6 millions EUR en 2017. L'augmentation est principalement due aux contrats de location-financement (+14 millions EUR) et aux emprunts subordonnés (+3 millions EUR) de la plateforme CDMO, ainsi qu'à une augmentation des justes valeurs des dettes éventuelles (+42,4 millions EUR) qui sont intégrés dans le poste Autres passifs financiers.
- À la clôture de l'exercice 2018, les passifs courants ont diminué, passant de 52,2 millions EUR en 2017 à 36 millions EUR à la clôture de l'exercice 2018. La diminution des passifs courants est le résultat de la diminution des dettes fournisseurs et autres passifs courants (-9,5 millions EUR) ainsi que des charges à imputer et produits à reporter (-10,9 millions EUR). Elle est partiellement atténuée par une augmentation des dettes à court terme, qui inclut la partie courante des justes valeurs des dettes éventuelles.

La diminution des dettes fournisseurs est due à la réduction des coûts R&D.

La diminution des produits à reporter découle de la reconnaissance en revenus des milestones suivants : milestones du contrat Estelle® signé avec Libbs pour 5 millions EUR et milestones du contrat Estelle® signé avec Fuji pour 5,5 millions EUR.

Flux de trésorerie

Le flux de trésorerie du groupe pour l'exercice 2018 s'élève à +82,8 millions EUR et inclut le flux de trésorerie des activités abandonnées pour +21,3 millions EUR. Il se compose de:

- *Flux de trésorerie d'exploitation:* La trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles s'élève à +3,5 millions EUR pour l'ensemble de l'année 2018, y compris les activités opérationnelles des activités abandonnées (+2,8 millions EUR). L'EBIT positif (bénéfice d'exploitation) de +35,5 millions EUR a été ajusté des éléments sans incidence sur la trésorerie qui s'élèvent en net à 3,3 millions EUR.

Afin de présenter le gain sur la cession d'actif de 18,5 millions EUR (voir flux de trésorerie des activités abandonnées) sous la partie *Flux de trésorerie d'investissement* – ce gain étant un élément cash -, nous l'avons retiré de l'EBIT dans la partie *Flux de trésorerie d'exploitation*.

Le besoin en fonds de roulement impacte également la trésorerie liée aux activités opérationnelles suite aux diminutions des éléments suivants : créances clients et autres débiteurs (-10,1 millions EUR), dettes fournisseurs et autres passifs courants (-9 millions EUR) et produits à reporter (-10,2 millions EUR). Cette diminution est partiellement compensée par une augmentation de l'inventaire (+7,6 millions EUR).

- *Flux de trésorerie d'investissement:* +5,6 millions EUR. Le produit de la vente d'actif de 19,4 millions EUR est principalement lié au gain sur la cession d'actif vendu à Ceres que l'on retrouve dans notre flux de trésorerie des activités abandonnées pour 18,5 millions EUR (voir ci-dessus). Le montant d'acquisition d'immobilisations corporelles est principalement lié aux immobilisations corporelles acquises par la plateforme Mithra CDMO (1,9 millions EUR) en effort propre, ainsi qu'aux coûts de développement capitalisés sur 2018 (8 millions EUR). En effet, les immobilisations corporelles financées par un contrat de location-financement ont été compensées par les dettes de contrats de location-financement (netting). Il y a également des paiements effectués sur les dettes éventuelles (3,7 millions EUR).
- *Flux de trésorerie financiers:* 73,7 millions EUR de flux de trésorerie qui concerne uniquement la partie des activités poursuivies. Les entrées relatives aux prêts financiers sont le résultat des emprunts subordonnés octroyés au Mithra CDMO dans le cadre du lancement de la phase 2 de la construction du bâtiment. Les entrées relatives à l'émission d'actions (nets de frais d'émission) comprennent l'augmentation de capital par le biais d'un placement privé de 75,2 millions EUR clôturé le 31 mai 2018, qui renforce la structure financière de Mithra.

Mesure de performance alternative

Mithra a décidé d'utiliser des mesures de performance alternatives (MPA) qui ne sont pas définies dans les IFRS, mais qui fournissent des informations supplémentaires utiles pour évaluer plus clairement la performance de l'entreprise au cours de l'exercice. Mithra a décidé d'utiliser le REBITDA et l'EBITDA pour fournir des informations sur les éléments récurrents, mais cette mesure ne doit pas être considérée isolément ou comme une alternative aux mesures présentées conformément aux normes IFRS.

Le REBITDA est une mesure de performance alternative calculée à partir de l'EBIT en excluant les activités abandonnées, les éléments non récurrents et les amortissements et les réductions de valeur du compte de résultat consolidé établi selon les normes IFRS. Le Groupe considère les frais ponctuels, les paiements fondés sur des actions ainsi que les éléments d'activités abandonnées comme non récurrents.

L'EBITDA est une mesure de performance alternative calculée à partir de l'EBIT en excluant les amortissements et les réductions de valeur du compte de résultat consolidé établi selon les normes IFRS.

Milliers d'euros (€)	31 Décembre	
	2018	2017
Bénéfice opérationnel (activités poursuivies)	14 188	(26 534)
Amortissements	2 851	2 655
Eléments exceptionnels	-	372
Paiements fondés sur des actions	1 181	1 020
REBITDA	18 221	(22 487)
Résultat opérationnel des activités abandonnées	21 269	5 081
Paiements fondés sur des actions	(1 181)	(1 020)
EBITDA	38 308	(18 426)

Pour plus d'information, merci de contacter :

Alexandra Deschner (IRO) : +32 490 58 35 23 - investorrelations@mithra.com
Maud Vanderthommen (Presse) : +32 473 58 61 04 – press@mithra.com

Consilium Strategic Communications
 Susan Stuart, Olivia Manser, Melissa Gardiner
mithra@consilium-comms.com
 +44 2 037 095 700

Calendrier Financier

- 8 avril 2019 : Rapport Annuel 2018
- 16 mai 2019 : Assemblée Générale Ordinaire des Actionnaires
- 19 septembre 2019 : Rapport semestriel 2019

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 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 Fournier et le Pr 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.

Vous souhaitez recevoir nos communiqués de presse par email ?
Inscrivez-vous à notre mailing list sur investors.mithra.com