



## MITHRA ANNONCE SES RÉSULTATS ANNUELS 2016

- Des progrès opérationnels significatifs dans nos programmes E4 (Estetrol) transformationnels et nos solutions thérapeutiques complexes, placent Mithra en bonne position pour sa croissance internationale à long terme.
- Mithra accélère ses investissements et ses activités de business développement pour son portefeuille très prometteurs de produits à base d'Estetrol, y compris la pilule contraceptive de 5<sup>ème</sup> génération Estelle® et la nouvelle génération de thérapie hormonale en ménopause, Donesta®.
- Les études de Phase III pour la contraception orale Estelle® lancée en Europe et aux Etats-Unis.

Liège, Belgique, 2 mars 2017 – Mithra Pharmaceuticals (Euronext Brussels: MITRA), société spécialisée dans la santé féminine, annonce aujourd'hui ses résultats pour l'année clôturée au 31 décembre 2016, conformément aux normes IFRS.

### FAITS MARQUANTS

- **Faits opérationnels et d'entreprise marquants (y compris après clôture de la période)**
  - Lancement des études de Phase III pour le contraceptif oral Estelle®, *E4Freedom*, en Europe et aux Etats-Unis.
  - Accord de partenariat signé avec Fuji Pharma pour la commercialisation d'Estelle® au Japon et dans l'ASEAN.
  - Lancement de l'étude de Phase II pour Donesta en ménopause, *E4Relief*, en Europe en mai 2016 ; Suite aux discussions avec les autorités réglementaires et les comités consultatifs en Europe et en Amérique du nord, les protocoles de la Phase II ont été amendés afin de fournir une base solide pour les études pivot. Les résultats sont attendus à présent en Q1 2018.
  - L'anneau vaginal contraceptive Myring en bonne voie pour la soumission du dossier réglementaire en Europe et aux Etats-Unis au Q2 2017.
  - Obtention d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) dans 12 pays européens pour le produit de thérapie hormonale Tibelia®, avec 8 accords de licence et d'approvisionnement assurés pendant cette période.
  - Le Mithra CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization) a ouvert ses portes à Flémalle, Belgique, pour stimuler l'innovation, le développement et l'approvisionnement en produits.
  - Nominations clés : Marc Coucke a été nommé Président du Conseil d'Administration ; Koen Hoffman, Freya Loncin et Prof. Jean-Michel Foidart ont été nommés au Conseil d'Administration ; Christiane Malcorps a été nommée au Conseil du Mithra CDMO.

COMMUNIQUE DE PRESSE  
[INFORMATION REGLEMENTEE / INFORMATION PRIVILEGIEE]

- **Faits financiers marquants**

- Le chiffre d'affaires de Mithra a augmenté de 10 % environ et a progressé de EUR 20,4 millions fin 2015 à EUR 22,5 millions fin 2016. Cette augmentation est due principalement au contrat signé avec Fuji Pharma pour commercialiser Estelle® au Japon (EUR 5,5 millions). Suite à la pression sur les prix, les revenus de l'activité commerciale générique ont baissé de EUR 1,7 millions par rapport à l'exercice antérieur. Malgré tout, Mithra reconferme sa position de leader sur le marché belge de la contraception.
- Les investissements en R&D sont passés de EUR 9,5 millions à EUR 34,3 millions. Cette augmentation est liée aux programmes de Phase III pour Estelle® et de phase II pour Donesta®.
- La position de trésorerie au 31 Décembre 2016 s'élève à EUR 45,7 millions (vs. EUR 96,8 millions en 2015), suite aux investissements stratégiques dans le portefeuille clinique avancé.

**Commentaire de François Fornieri, CEO Mithra Pharmaceuticals, sur les résultats 2016:**

« Durant cette année 2016, nous avons fait des progrès considérables sur les programmes clés qui conduiront selon nous la croissance internationale de Mithra à long terme, en tant que leader en santé féminine. Ceci inclut l'investissement dans les études de Phase III internationales de notre contraception orale innovante de 5<sup>ème</sup> génération, Estelle®, actuellement en cours en Europe et en Amérique du Nord, qui a pour objectif de palier les problèmes de sécurité et de confort des contraceptifs oraux disponibles sur le marché et offrir un choix plus vaste aux femmes. Nous avons aussi également pris des mesures pour s'assurer que l'étude de Phase II de Donesta®, notre produit candidat en ménopause pour le traitement des bouffées de chaleur, fournisse une base la plus solide possible pour le programme de Phase III et les négociations de partenariat. Nous avons aussi avancé sur notre plateforme de recherche, développement et production innovante à Liège, qui offrira les infrastructures nécessaires pour développer et produire nos propres produits ainsi que ceux de nos partenaires. Le deal récent avec Mayne pour Myring, ainsi que l'accord avec Fuji Pharma pour Donesta® annoncé hier, soulignent clairement l'attractivité de Mithra pour la création de partenariats ainsi que la confiance des partenaires internationaux dans le savoir-faire du Mithra CDMO.

Nous nous réjouissons de poursuivre ce progrès cette année, alors que nous nous rapprochons de la commercialisation d'Estelle® et de la sélection d'un partenaire convenable pour poursuivre le développement de Donesta®. Nous préparons également la soumission de dossier pour l'autorisation de mise sur le marché de notre anneau vaginal contraceptif, Myring, en Europe et aux Etats-Unis au Q2 2017. »

## II APERCU OPERATIONNEL

### Développements cliniques

#### Développement clinique en Contraception : Estelle®

- Mithra mène actuellement les études de Phase III aux Etats-Unis et au Canada ainsi qu'en Europe et en Russie pour son produit phare, Estelle®, un contraceptif oral combiné (COC) qu'elle développe à base de 15 mg d'Estetrol (E4) et 3 mg de Drosiprenone (DRSP).
- Les études de Phase III sont des essais ouverts avec un seul groupe de traitement, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'Estelle® sur approximativement 1550 participants en Europe et 2000 aux Etats-Unis et au Canada sur une période de 12 mois.
- En avril 2016, Mithra a annoncé les premiers résultats pour son étude d'interaction alimentaire pour Estelle®, une première étape obligatoire avant de lancer les études de Phase III. En juillet 2016, le lancement des études cliniques de Phase III pour Estelle® a été approuvé par les autorités réglementaires aux Etats-Unis et au Canada.
- Les premiers sujets de l'étude européenne, menée en Suède, en Pologne, en Norvège, en Belgique, en Finlande, en Allemagne, en Hongrie, en République Tchèque et en Russie ont été screenés en juin 2016 et en septembre 2016. Le recrutement des patients a commencé pour l'étude aux Etats-Unis.
- Après la clôture de la période, Mithra a annoncé en février 2017 qu'elle avait terminé le recrutement pour le bras européen de son étude de Phase III, avec 1709 patients screenés, dont au moins 1550 devraient remplir les conditions pour le recrutement dans l'étude.
- Les études de Phase III d'Estelle® sont en bonne voie pour fournir les premiers résultats entre le Q3 2018 et début 2019.
- Les premiers résultats de l'étude de Phase I évaluant l'effet de doses orales simples, multiples et suprathérapeutiques de combinaisons d'E4 et de DRSP (jusqu'à 5 fois la dose thérapeutique) sur les paramètres de sécurité, de tolérance et de pharmacocinétique (PK) montrent une bonne tolérance de toutes les combinaisons et viennent compléter les données PK. Cette étude incluait notamment une évaluation du QT dont les résultats sont actuellement étudiés.

#### Développement Clinique en Ménopause : Donesta®

- Donesta®, la thérapie hormonale (TH) de nouvelle génération développée par la Société basée sur l'administration orale d'E4 est entrée en étude de Phase II de détermination de la dose en Europe en mai 2016. Au total, l'étude devra recruter 225 patientes en République Tchèque, Pologne, Belgique, Pays-Bas et en Grande-Bretagne, pour une période de traitement de 12 semaines.
- L'objectif principal de l'essai clinique de Phase II est de déterminer la dose minimale requise pour traiter de manière efficace les symptômes vasomoteurs de la ménopause (VMS), à savoir les bouffées de chaleur. Au total, cinq doses seront testées dans cette étude en aveugle, avec placebo.

**COMMUNIQUE DE PRESSE**  
**[INFORMATION REGLEMENTEE / INFORMATION PRIVILEGIEE]**

- Suite aux discussions avec les agences réglementaires et aux recommandations de ses comités consultatifs cliniques internationaux, la Société a décidé d'étendre le protocole de l'étude et d'amender les critères d'exclusion des patients. L'approbation réglementaire du nouveau protocole est attendue d'ici la fin du Q1 2017 et la fin de l'étude est maintenant attendue au Q1 2018. Les premiers résultats de l'étude de Phase II sont attendus fin Q1 2018.
- Les protocoles d'études amendés devraient générer des données supplémentaires conséquentes en termes de sécurité et d'efficacité et offrir une base plus solide pour le programme de Phase III. Le protocole inclus notamment des étapes spécifiques liées à l'innocuité relative à l'endomètre afin d'écartier l'hyperplasie endométriale et les critères d'exclusion des sujets basés sur les taux de lipides. Autre fait important, en plus d'évaluer l'effet de l'Estetrol (E4) sur la réduction des bouffées de chaleur, le protocole évaluera également une série de paramètres importants, comme l'amélioration de l'atrophie vulvo-vaginale (VVA), la densité métrique osseuse et la satisfaction du patient. Ce protocole offrira aussi une connaissance approfondie des problèmes clés liés à la sécurité, en ce compris le profil de coagulation de l'E4 et le métabolisme des lipides et du glucose.
- En septembre 2016, Mithra a engagé un autre CRO, Synteract HCR Inc., qui dispose d'une expertise spécifique en santé féminine afin de soutenir le recrutement des patients et la gestion du site pour l'étude de Phase II. Le changement de CRO devrait accélérer le recrutement, grâce à l'ajout de nouveaux sites et quelques nouveaux outils de motivation pour les investigateurs.
- Après la clôture de la période, les comités consultatifs scientifiques en Europe et en Amérique du Nord ont fourni un appui supplémentaire pour le programme de Phase II et pour la poursuite du développement et de la commercialisation de Donesta®. En outre, les données montrent que le marché du traitement hormonal évalué à EUR 6 milliards est en pleine croissance, ce qui place Mithra en excellente position pour négocier des partenariats autour de la Phase II de Donesta®. Plus particulièrement, les données IMS Health montrent un taux de croissance composé annuel (TCCA) de 10,3% pour le marché global de la ménopause sur 2012-2016. Un marché qui devrait dépasser les EUR 12,4 milliards pour les années à venir, selon Datamonitor.
- Afin de maximiser le potentiel global de Donesta® et répartir les coûts et risques liés au développement, le Conseil a décidé de chercher des partenaires de développement dès la Phase III.

**Développement clinique de Myring :**

- En mars 2016, Mithra a annoncé la fin du développement de la formulation de Myring, l'anneau vaginal contraceptif à base de contraception hormonale combinée développé par la Société.
- En décembre 2016 et en janvier 2017, Mithra a annoncé les résultats de deux études de bioéquivalence, qui démontraient que son anneau vaginal de contraception hormonale combinée est bioéquivalent aux versions de Nuvaring® commercialisées en Europe et aux Etats-Unis.

## COMMUNIQUE DE PRESSE [INFORMATION REGLEMENTEE / INFORMATION PRIVILEGIEE]

- Mithra prévoit de soumettre le dossier d'autorisation de mise sur le marché pour Myring en Europe et aux Etats-Unis au Q2 2017.
- La production des premiers lots techniques et cliniques par le CMO externe de Mithra a commencé en octobre 2016. Suite à la complétion des premiers lots techniques, Mithra a transféré la production au sein de son CDMO.
- En septembre 2016, Mithra a soumis une demande d'autorisation de production pour l'unité de production de Myring à l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). L'audit GMP<sup>1</sup> de l'AFMPS a eu lieu après la clôture de la période, en février 2017, et Mithra prévoit d'annoncer une mise à jour concernant les conclusions GMP au Q2 2017.
- La réception de l'approbation GMP permettra à Mithra d'expédier son premier lot commercial de Myring en Europe.

### Développement Clinique de Zoreline®

- En mars 2016, Mithra a annoncé que les résultats de l'étude pharmacodynamique (PD) pour son implant 3 mois ont montré que plus de huit patients n'avaient pas répondu à la formulation actuelle. L'étude de pharmacocinétique (PK) est actuellement en cours et le rapport de l'étude clinique est attendu d'ici Q2 2017.
- Pour l'implant 1 mois, l'étude PK est actuellement en cours et le rapport de l'étude clinique est attendu d'ici H2 2017.
- Mithra s'engage à trouver un partenaire pour le co-développement et la commercialisation de Zoreline®, conformément à la stratégie de l'entreprise de créer des partenariats avec des leaders en santé féminine pour ses différents produits candidats.

### E4 (Esetrol) : Mise à jour concernant les brevets et publications

- Mithra a obtenu de nouveaux brevets destinés à protéger le processus de synthèse de l'Esetrol (E4) sur des territoires supplémentaires comme l'Europe, le Mexique, Hong Kong et le Chili. Cette optimisation de la synthèse de l'E4 aura un impact considérable sur la réduction des coûts, tout en ayant un effet positif sur l'environnement.
- La Société a déjà introduit plusieurs demandes de brevet pour les formes sublinguales des produits et formulations à base d'Esetrol. Les brevets couvrant ces formulations pourraient offrir une protection courant jusqu'à 2036. En parallèle, Mithra a initié le développement de sa forme sublinguale de produits à base d'Esetrol suite à une collaboration avec Pharmavize en avril 2016.
- En mai 2016, Mithra a publié un article dans la revue spécialisée *Contraception* sur la base des résultats de l'étude de Phase II E4 FIESTA de son produit candidat à base d'Esetrol,

---

<sup>1</sup> Good Manufacturing Practices – Bonnes Pratiques de Fabrication

COMMUNIQUE DE PRESSE  
[INFORMATION REGLEMENTEE / INFORMATION PRIVILEGIEE]

Estelle®. Cette étude a démontré que des quatre modalités de traitement étudiées, la combinaison de 15 mg d'Estetrol (E4) et de Drospirenone (DRSP) présente le profil de saignement et le contrôle de cycle les plus favorables et est la combinaison favorite pour la suite du développement clinique en Phase III.<sup>2</sup>

- La revue *Contraception* a aussi publié un article scientifique en septembre 2016 mettant en avant la réduction des effets hémostatiques de la combinaison E4/DRSP, à savoir le produit candidat Estelle® développé par Mithra, dans une étude comparative avec un autre contraceptif oral combiné. Les résultats publiés suggèrent un effet procoagulant réduit pour la combinaison E4/DRSP, qui sera vérifié cliniquement dans le cadre d'effets indésirables anti-thrombotiques faibles.<sup>3</sup>
- Après la clôture de la période, l'office américain des brevets et des marques (USPTO) a émis un avis d'acceptation (Notice of Allowance) pour la demande de certificat aux Etats-Unis pour le numéro de série 14/238,310, un brevet qui couvre l'utilisation de l'Estetrol (E4) en contraception d'urgence. Le brevet couvre spécifiquement l'E4 en tant que nouvelle option de contraception d'urgence potentielle, lorsqu'il est utilisé seul. Cette nouvelle méthode diffère des contraceptions d'urgence actuellement approuvées, qui comprennent les pilules à base de progestérone seule et les pilules à base d'une combinaison d'œstrogène et de progestérone.

### Mithra CDMO

- En septembre 2016, Mithra a annoncé l'ouverture officielle de son CDMO. La construction de la Phase I du projet a été terminée et offrira les infrastructures de production de formes polymères, d'implants et d'injectables stériles. Le Mithra CDMO produit actuellement les premiers lots de validation de Myring. Comme mentionné précédemment, le Mithra CDMO devrait recevoir l'approbation GMP au Q2 2017, ce qui permettrait à la Société d'expédier ses premiers lots commerciaux de Myring en Europe en 2017.
- La seconde et dernière phase de production est en cours et en bonne voie d'être terminée dans le budget prévu (25,8 millions d'euros). Cette Phase II est dédiée à la production de comprimés et est soutenue par la région Wallonne au travers de subventions non-remboursables.

---

<sup>2</sup> Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception* 2016; 94: 366-73.

<sup>3</sup> Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, et al. Reduced haemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol versus ethinyl estradiol. *Contraception* 2016; 95: 140-147

## Business développement

- En août 2016, Mithra a signé un accord de licence et d'approvisionnement exclusif d'une durée de 20 ans pour Estelle® avec Fuji Pharma, leader japonais en santé féminine et leader sur le marché en termes de ventes de produits en contraception et en dysménorrhée. Aux termes de cet accord, Mithra recevra, selon la progression du développement, jusqu'à 26 millions d'euros, dont 10 millions d'euros d'avance. De plus, l'accord inclut une obligation de fourniture exclusive pour la durée de l'accord qui, à l'avenir, offrira au Mithra CDMO un flux constant de production pour les produits à base d'Estetrol, ainsi qu'une source de revenus pour toute la durée de l'accord. La valeur totale de cet accord est attendue entre 250 et 600 millions d'euros.
- En novembre 2016, Mithra a signé une lettre d'intention (LOI) avec Zhejiang Xianju Pharmaceutical concernant l'Estetrol (E4) en Chine. Les négociations entre les deux parties sont toujours en cours.
- En décembre 2016, Mithra a annoncé qu'elle avait obtenu des autorisations de mise sur le marché (AMM) pour la commercialisation de son produit Tibelia®, un stéroïde synthétique (tibolone) utilisé dans le traitement hormonal de substitution en Grande-Bretagne, en Belgique, aux Pays-Bas, au Luxembourg, en Espagne, au Portugal, en Allemagne, en Hongrie, en Pologne, en Norvège, en Suède et en Finlande. En janvier 2017, Mithra a obtenu des AMM pour la Grèce et l'Italie. Une AMM en France est en attente.
- Mithra a également signé 8 accords de licence et d'approvisionnement pour Tibelia® dans plusieurs territoires en et hors de l'Europe pour un montant total en double digit. En 2017, Mithra prévoit de signer davantage d'accords dans d'autres territoires et le produit sera lancé en Suède, en Finlande et en Italie au courant de l'année 2017. Après la clôture de la période, une seconde commande a été faite par la Grande-Bretagne.
- L'analyse des tendances met en exergue le potentiel de Tibelia® d'offrir une demi-vie de 36 mois en comparaison avec les 24 mois des produits concurrents, sur la base de sa formulation de stabilité améliorée. Une évaluation de la demi-vie de 36 mois est prévue pour H2 2017.
- Après la clôture de la période, Mithra a annoncé l'accord signé avec Mayne Pharma (ASX : MYX) pour la licence exclusive de son anneau vaginal contraceptif Myring. Mayne Pharma est le deuxième plus grand fournisseur de contraceptifs oraux sur le marché américain et l'accord couvre la commercialisation aux Etats-Unis. Aux termes de cet accord, Mayne Pharma paiera à Mithra 2,4 millions d'euros à la signature ainsi que des milestones d'au moins 10 millions d'euros suite à l'approbation de la Food and Drug Agency américaine (FDA). Actuellement, le marché américain des anneaux contraceptifs biocompatibles représente 780 millions de dollars<sup>4</sup>, ce qui représente approximativement 30% du marché global en termes de volume et plus de 75% en termes de valeur, représentant un territoire clé pour la commercialisation de Myring.

---

<sup>4</sup> Comme déterminé par Mayne Pharma, sur la base de données IMS Health pour les 12 mois clôturés au 31 décembre 2016.

## COMMUNIQUE DE PRESSE [INFORMATION REGLEMENTEE / INFORMATION PRIVILEGIEE]

- Mithra produira Myring au sein de son CDMO et dans le cadre de l'engagement de fourniture exclusive à long terme de Mayne Pharma, Mithra envisage d'étendre sa capacité de production pour Myring.
- Après la clôture de la période, Mithra a annoncé qu'elle avait signé un binding term sheet avec Fuji Pharma, le leader japonais en santé féminine, pour commercialiser Donesta® au Japon et en ASEAN<sup>5</sup>. Plus d'informations dans le communiqué de presse séparé daté du 1<sup>er</sup> mars 2017.
- En 2017, Mithra augmentera davantage ses efforts en termes de business development, puisqu'elle prévoit désormais de trouver des partenaires pour ses programmes basés sur l'Estetrol sur des territoires comme l'Europe et les Etats-Unis. La Société identifie actuellement des partenaires potentiels et les négociations devraient monter en puissance en 2017. Particulièrement pour Donesta®, ce qui réduira les dépenses en avances, tout en maximisant les opportunités autour du produit en collaborant avec des partenaires bien établis sur le développement de la Phase III.

### ENTREPRISE

- En août 2016, plusieurs changements ont été annoncés dans le Conseil d'Administration de Mithra Pharmaceuticals. Herjan Coelingh Bennink, Barbara De Saedeleer, Marc Foidart, Jean Sequaris ont été remplacés par les personnes suivantes:
  - Mithra Pharmaceuticals a annoncé la nomination de Marc Coucke en tant que Président du Conseil d'Administration.
  - En outre, Koen Hoffman, CEO de Value Square et ancien CEO de KBC Securities, a été nommé directeur indépendant de la Société et est devenu président du Comité d'Audit de Mithra.
  - Freya Loncin, General Counsel d'Alychlo, a été nommée directrice non-exécutive.
  - Le Professeur Jean-Michel Foidart, co-fondateur de Mithra et actuel co-Président de son Comité Scientifique, a été nommé directeur exécutif.
  - Christiane Malcorps, Global Head of Facility Excellence et Country Manager Belgium de Solvay, a été nommée membre du Conseil du Mithra CDMO.
- En février 2016, François Fornieri, CEO de Mithra, a reçu le prix AstraZeneca Business Development Executive of the Year 2015 pour avoir transformé trois deals majeurs en 2015, faisant de Mithra un acteur majeur en santé féminine.
- En mars 2016, Mithra a lancé Gyn&co, un site internet dédié à l'identification des besoins des femmes. L'objectif étant de suivre de près les questions et préoccupations des femmes

---

<sup>5</sup> Association des nations de l'Asie du Sud-Est : Brunei, Cambodge, Indonésie, Laos, Malaisie, Myanmar, Philippines, Singapour, Thaïlande et Vietnam



COMMUNIQUE DE PRESSE  
[INFORMATION REGLEMENTEE / INFORMATION PRIVILEGIEE]

et d'assurer à Mithra une position d'avant-garde pour le développement de produits thérapeutiques innovants en santé féminine.

- Mithra Pharmaceuticals finaliste de l'essencia Innovation Award 2016, le plus important prix de l'innovation industrielle en Belgique pour l'ensemble de son développement sur le nouvel estrogène aux propriétés uniques Estetrol.
- Après la clôture de la période, Mithra a annoncé la nomination de Christophe Maréchal en tant que Chief Financial Officer. Avant de rejoindre Mithra, Mr Maréchal occupait la fonction de Directeur, Trésorerie du Groupe et Gestion du risque de crédit pour le groupe Hamon (Euronext Bruxelles : HAMO), une société d'engineering & contracting. Fort de plus de 20 années d'expérience en finance dans l'industrie internationale, les télécommunications, le secteur bancaire et la production, il rassemble des compétences en matière de fusions et acquisitions, de stratégie opérationnelle et financière et d'initiatives tactiques destinées à soutenir la croissance de l'activité à long terme.
- Après la clôture de la période, en février 2017, la nomination de Michaël Dillen au poste de Chief Legal Officer a également été annoncée. Mr Dillen a 10 ans d'expériences à des postes différents dans le domaine du légal et plus particulièrement dans le secteur de la santé. Michaël a commencé sa carrière en tant qu'avocat, période durant laquelle il a développé une pratique légale dédiée au conseil d'entreprise et commercial à destination de clients privés et institutionnels dans l'industrie des sciences vivantes. Avant de rejoindre Mithra en 2017 en tant que Chief Legal Officer, il travaillait pour Terumo, une société japonaise cotée de dispositifs médicaux. Il y occupait le poste de conseiller senior responsable de l'ensemble des services légaux pour la région EMEA.

## RESULTATS FINANCIERS

### Compte de résultat consolidé

<i>Milliers d'euros (€)</i>	<b>Au 31 décembre</b>	
	<b>2016</b>	<b>2015</b>
<b>COMPTE DE RÉSULTAT CONSOLIDÉ</b>		
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>22.468</b>	<b>20.435</b>
<b>Coût des ventes</b>	<b>(9.029)</b>	<b>(10.195)</b>
<b>Bénéfice brut</b>	<b>13.439</b>	<b>10.240</b>
Frais de recherche et développement	(34.299)	(9.491)
Frais généraux et administratifs	(8.226)	(10.329)
Frais de vente	(7.567)	(5.009)
Autres produits opérationnels	677	321
<b>Total des charges opérationnelles</b>	<b>(49.414)</b>	<b>(24.507)</b>
<b>Bénéfice/(perte) opérationnel(le)</b>	<b>(35.976)</b>	<b>(14.267)</b>
Produits financiers	165	3.841
Charges financières	(4.793)	(1.431)
<b>Résultat financier</b>	<b>(4.627)</b>	<b>2.410</b>
Quote-part des (pertes)/bénéfices des sociétés liées	(32)	(2.758)
<b>Résultat avant impôt</b>	<b>(40.635)</b>	<b>(14.615)</b>
<b>Impôt sur le résultat</b>	<b>5.548</b>	<b>4.794</b>
<b>Résultat net de l'exercice</b>	<b>(35.087)</b>	<b>(9.821)</b>
<b>Attribuable aux</b>		
Porteurs des capitaux propres de la société mère	(35.087)	(9.821)
Intérêts minoritaires		
<b>Bénéfice/(perte) par action</b>		
Résultat de base par action (euro)	(1,13)	(0,39)
Résultat dilué par action (euro)	(1,13)	(0,39)

## BALANCE SHEET

### IFRS Consolidated Balance Sheet

<i>Thousands of Euro (€)</i>	<b>As at 31 December</b>	
	<b>2016</b>	<b>2015</b>

COMMUNIQUE DE PRESSE  
[INFORMATION REGLEMENTEE / INFORMATION PRIVILEGIEE]

ASSETS		
Property, plant and equipment	16,961	3,573
Goodwill	5,233	8,016
Other Intangible assets	79,130	78,234
Investments in associates	165	198
Deferred income tax assets	12,193	5,345
Other non-current assets	1,139	1,133
<b>Non-current assets</b>	<b>114,820</b>	<b>96,498</b>
Inventories	4,170	2,797
Trade & other receivables	7,955	9,498
Other Short Term deposits	43,600	89,000
Cash & cash equivalents	2,150	7,794
<b>Current assets</b>	<b>57,876</b>	<b>109,089</b>
<b>TOTAL ASSETS</b>	<b>172,696</b>	<b>205,587</b>

<i>Thousands of Euro (€)</i>	As at 31 December	
	2016	2015
<b>EQUITY AND LIABILITIES</b>		
<b>Equity</b>		
Share capital	22,613	22,613
Share premium	122,830	122,830
Retained earnings	(52,384)	(18,024)
Translation differences	(44)	(24)
<b>Equity attributable to equity holders</b>	<b>93,015</b>	<b>127,394</b>
		-
Subordinated loans	6,431	1,602
Bank borrowings	1,061	1,428
Refundable government advances	8,255	8,513
Other loans	32,495	26,153
Provisions	266	266
Deferred tax liabilities	3,469	5,692
<b>Non-current liabilities</b>	<b>51,977</b>	<b>43,653</b>
		-
		-
Current portion of financial loan	945	404
Short term financial debts	6,010	17,450
Trade payables and other current liabilities	15,682	15,980
Corporate tax payable	73	43
Accrued charges & Deferred income	4,995	663
<b>Current liabilities</b>	<b>27,705</b>	<b>34,540</b>
		-
<b>TOTAL EQUITY AND LIABILITIES</b>	<b>172,696</b>	<b>205,587</b>

Net deferred tax	8,724	-347
------------------	-------	------

**Etat consolidé des flux de trésorerie**

<i>Milliers d'euros (€)</i>	Au 31 décembre	
	2016	2015
<b>Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles</b>		
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>(35.976)</b>	<b>(14.267)</b>
Dépréciation, amortissement et réductions de valeur	1.050	664
Impôts payés	(1.096)	(256)
Variations de juste valeur	(1.264)	(205)
Paievements fondés sur des actions	728	621
<b>Sous-total</b>	<b>(36.557)</b>	<b>(13.443)</b>
<b>Variation du fonds de roulement</b>		
Augmentation/(diminution) des dettes fournisseurs et autres passifs courants	11.689	1.186
(Augmentation)/diminution des créances clients et autres débiteurs	1.543	(5.039)
(Augmentation)/diminution des stocks	(1.374)	(1.034)
(Augmentation)/diminution des autres postes	23	266
<b>Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles</b>	<b>(24.676)</b>	<b>(18.064)</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement</b>		
Regroupements d'entreprises	(8.500)	(18.916)
Acquisition d'immobilisations corporelles	(13.795)	(2.186)
Produits de la vente d'immobilisations corporelles	36	911
Acquisition d'immobilisations incorporelles	(2.309)	(9.275)
Avances	-	787
Avances en numéraire aux sociétés liées	-	(2.978)
Participations dans des sociétés liées	-	(1.894)
Investissement dans d'autres actifs	(6)	(9)
<b>Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement</b>	<b>(24.574)</b>	<b>(33.560)</b>
<b>Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement</b>		
Remboursement du prêt financier	(17.148)	(3.490)
Produits du prêt financier	15.628	19.812
Résultat financier net	(274)	(607)
Dividendes versés aux porteurs de capitaux propres	-	-
Produits de l'émission d'actions (nets de frais d'émission)	-	131.023
<b>Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement</b>	<b>(1.794)</b>	<b>146.738</b>
<b>Augmentation/(diminution) nette de la trésorerie et des équivalents de trésorerie</b>	<b>-</b>	<b>95.114</b>
Trésorerie et équivalents de trésorerie au début de l'exercice	96.794	1.678
<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture de l'exercice</b>	<b>45.750</b>	<b>96.794</b>

## Profits et pertes

- Le chiffre d'affaires de Mithra a augmenté de 10 % environ et a progressé de EUR 20,4 millions fin 2015 à EUR 22,5 millions fin 2016. Le contrat signé avec le leader Japonais de la contraception Fuji Pharma explique en grande partie cette augmentation et représente à lui seul un chiffre d'affaires de EUR 5,5 millions (pour rappel, les résultats 2015 incluait le deal Zoréline® de EUR 1,8 millions). Pour l'activité commerciale générique, en dépit d'une amélioration de la performance de l'entreprise en volume et parts de marché, avec la pression sur les prix dans le marché de la contraception, les revenus pour ce segment ont baissé de EUR 1.7 millions des ventes par rapport à l'exercice antérieur (à EUR 17 millions).
- La marge brute a augmenté de EUR 3,2 millions en 2016 et a progressé de 10,2 EUR millions fin 2015 à EUR 13,4 millions fin 2016. Cette augmentation de 31% de la marge brute est expliquée en grande partie par l'accord conclut avec Fuji Pharma qui représente EUR 5,5 millions. La marge brute de 2015 incluait le contrat Zoreline® avec GSP pour un montant de EUR 1,8 millions.
- Les investissements en R&D sont passés de EUR 9,5 millions à EUR 34,3 millions, soit une évolution de EUR 24,8 millions. Cette augmentation est liée aux projets de Phase III Estelle® et de phase II Donesta® et aux nouveaux investissements dans l'ingrédient pharmaceutique actif Estetrol. Cet ensemble représente EUR 21,4 millions pour l'année 2016. Les investissements dans Myring, Zoreline et Tibolone représentent quant à eux EUR 7,6 millions. Le solde a trait aux coûts salariaux et aux dépenses de consultance nécessaires au lancement de l'activité du Mithra CDMO.
- Les frais généraux et d'administration sont sous contrôle et ont baissé de EUR 2,1 millions, en passant de 10,3 millions d'Euros à 8,2 millions d'Euros entre 2015 et 2016. Cette différence s'explique par les coûts exceptionnels et frais uniques en 2015.
- Les frais de vente ont augmenté en 2016 en raison des investissements réalisés dans les filiales en Allemagne, au Brésil et en France. Cependant au cours de l'année 2016 l'entreprise a opté pour la suspension des activités et la recherche de partenaires de distribution dans ces pays. Par conséquent la structure de vente a diminué à la fin de 2016, et les dépenses pour ces territoires s'élevaient à EUR 3,3 millions d'euros au 31 décembre 2016.
- La perte financière de 2016 s'élève à EUR 4,6 millions et est liée essentiellement par les variations de juste valeur sur les earn-outs existants, principalement pour Estelle®.
- La perte avant impôt en 2016 s'élève à EUR 40,6 millions et représente et une augmentation de EUR 26 millions par rapport à l'exercice 2015. Cette perte s'explique par l'augmentation des dépenses en R&D en 2016.
- Le résultat fiscal de l'année montre un bénéfice de EUR 5,5 millions et représente un actif d'impôt différé à imputer dans le futur en fonction des revenus imposables à venir. Au regard de ce bénéfice, la perte nette 2016 s'élève à EUR 35,1 millions.

## Bilan

- Au 31 décembre 2016 les bilans affichent un total de EUR 114,8 millions d'actifs immobilisés dont EUR 79,1 millions d'actifs immobilisés incorporels. Ces derniers sont le résultat des actifs acquis et sont évalués selon la logique de la juste valeur, parallèlement à l'actif Donesta® qui est évalué d'après le coût d'acquisition de EUR 8 millions. La juste valeur concerne principalement Estelle® pour un montant de EUR 30,6 millions et Zoreline® pour un montant de EUR 24,4 millions.
- On note également une augmentation significative des immobilisations corporelles qui atteignent fin 2016 un montant de EUR 16,9 millions vs EUR 3,5 millions fin 2015. Celles-ci s'expliquent par les investissements au niveau du Mithra CDMO où nous préparons la production de Myring.
- L'Actif circulant fin de 2016 représente une valeur de EUR 57,8 millions, lié principalement la situation de trésorerie de l'entreprise de EUR 45,7 millions au 31/12/2016.
- Les capitaux propres ont diminué et sont passés de EUR 127,4 millions en 2015 à EUR 93,0 millions d'Euros en 2016. La diminution est presque entièrement liée aux résultats de l'année 2016
- La part du passif non-courant est d'EUR 51,9 millions à la fin de l'année 2016 comparé à EUR 43,6 millions fin 2015. Il s'explique principalement par le financement obtenu pour les infrastructures du CDMO ainsi que par l'augmentation de la juste valeur pour l'acquisition d'Estetra. D'autres emprunts de EUR 32,5 millions d'Euros représentent la juste valeur de la dette envers les anciens propriétaires d'Estelle pour EUR 22,4 millions et les anciens propriétaires de Zoreline pour EUR 6 millions.
- La baisse dans les dettes à court terme de EUR 27,7 millions (comparé à EUR 34,5 millions en 2015) est principalement due au remboursement du prêt à court terme, compensée par les revenus reportés liés à l'accord signé avec Fuji. Veuillez noter que ces revenus reportés se trouvent dans la partie conditionnelle de l'accord Fuji, qui n'est pas encore reconnue comme des revenus.

## Flux de trésorerie

- Le flux de trésorerie pour l'exercice 2016 s'élève à moins EUR 51 millions et se compose de:
  - Flux de trésorerie d'exploitation : EUR - 24,7 millions. L'EBITDA négatif de moins EUR 35,9 millions ainsi que les taxes retenues à la source sur l'accord de Fuji de moins EUR 1 million sont en partie compensés par l'augmentation des dettes commerciales (EUR + 7,2 millions) et par le revenu reporté de l'accord Fuji (EUR + 4,5 millions)
  - Flux de trésorerie d'investissement: EUR - 23,1 millions . Les flux de trésorerie dûs aux regroupements d'entreprises concerne le paiement de EUR 8,5 millions d'Euros à GSP pendant 2017 H2. Les investissements en immobilisations corporelles sont principalement liées aux dépenses d'investissement pour le Mithra CDMO (EUR 13,2 millions) tandis que les investissements dans des immobilisations incorporelles incluent principalement les produits achetés dans le cadre de l'accord avec GSP.

COMMUNIQUE DE PRESSE  
[INFORMATION REGLEMENTEE / INFORMATION PRIVILEGIEE]

- Flux de trésorerie financiers :EUR -1,8 millions. Le remboursement de financement inclut principalement le remboursement d'un financement provisoire à court terme de EUR 16,9 millions ainsi que les remboursements prévus des financements existants. Les recettes du financement comprennent principalement le financement du Mithra CDMO.

## Prévisions

Sur la base des progrès de l'année 2016, nous nous réjouissons de commercialiser notre produit candidat phare en contraception, Estelle®, de sélectionner un partenaire convenable pour la poursuite du développement de Donesta® et de soumettre le dossier d'autorisation de mise sur le marché pour notre contraceptif vaginal Myring® en Europe et aux Etats-Unis au Q2 2017. Ces développements, tout comme notre centre de recherche et développement et de production innovant à Liège, renforceront davantage notre position d'acteur majeur à l'échelle internationale dans le domaine de la santé féminine.

En 2017, Mithra a l'intention d'accélérer ses efforts de business développement et planifie d'établir des partenariats pour ses programmes à base d'E4 pour des territoires incluant l'Europe et les EU. L'Entreprise identifie actuellement des partenaires potentiels et s'attend à ce que des négociations aboutissent en 2017. La stratégie de partenariat pour Donesta® réduira la dépense tout en maximisant les opportunités du produit en travaillant avec des partenaires bien établis sur la phase III, les approbations réglementaires et la commercialisation.

Au vu des investissements notamment dans le portefeuille de produits à base d'E4 (Estetrol), le cash burn devrait rester important en 2017. Mithra est cependant confiant car cela peut accélérer les négociations de partenariat, puisque les programmes répondent à des besoins loin d'être satisfaits, dans les secteurs de la santé en pleine croissance que sont les méthodes contraceptives sans risque et les solutions de thérapie hormonale.

**Pour plus d'informations, veuillez contacter:**

**Presse**

**Julie Dessart**

Chief Communication Officer  
+32 4 349 28 22 / +32 475 86 41 75  
[press@mithra.com](mailto:press@mithra.com)

**Investor Relations**

**François Fornieri, CEO**

+32 4 349 28 22

**Sofie Van Gijzel**

Investor Relations Officer  
+32 485 19 14 15  
[investorrelations@mithra.com](mailto:investorrelations@mithra.com)

**Consilium Strategic Communications**

Jonathan Birt, Sue Stuart, Hendrik Thys  
+44 2 037 095 700  
[mithra@consilium-comms.com](mailto:mithra@consilium-comms.com)

**A propos de Mithra**

Fondée en 1999 par Mr François Fornieri et Prof. Dr. Jean-Michel Foidart, Mithra Pharmaceuticals SA, spin-off de l'Université de Liège, est une société pharmaceutique cotée sur Euronext (MITRA) dédiée à la santé féminine. La mission de Mithra consiste à améliorer chaque étape de la vie des femmes grâce à des solutions pharmaceutiques innovantes et accessibles à toutes. Dans cette optique, l'entreprise aspire à devenir un leader mondial de la santé féminine en développant, fabriquant et commercialisant des médicaments brevetés, innovants et différenciés ainsi que des solutions thérapeutiques complexes dans quatre sphères thérapeutiques de la santé féminine : la fertilité et la contraception, la ménopause et l'ostéoporose, les infections gynécologiques et les cancers féminins. Mithra compte environ 141 collaborateurs et est basée à Liège, en Belgique. Plus d'informations sur : [www.mithra.com](http://www.mithra.com)

**Information importante**

*Ce communiqué contient des déclarations qui sont ou sont susceptibles d'être des « déclarations prospectives ». Ces déclarations prospectives peuvent être identifiées par le recours à une terminologie prospective, comprenant des mots tels que « croit », « estime », « prévoit », « s'attend à », « a l'intention de », « pourrait », « peut », « projette », « poursuit », « en cours », « potentiel », « vise », « cherche à » ou « devrait » et comprennent également des déclarations de la Société concernant les résultats escomptés de sa stratégie. De leur nature, les déclarations prospectives comportent des risques et des incertitudes et les lecteurs sont avertis du fait qu'elles ne constituent pas des garanties de résultats futurs. Les résultats effectifs de la Société peuvent différer sensiblement de ceux prédits par les déclarations prospectives. La Société ne s'engage pas à réviser ou mettre à jour publiquement les déclarations prospectives, sauf dans la mesure où la loi l'exige.*

Pour vous inscrire à notre newsletter, consultez [investors.mithra.com](http://investors.mithra.com)