



mithro

Women's Health

VFB HAPPENING

24 maart 2018

Disclaimer

This presentation contains forward looking statements including, but not limited to, statements concerning the outcome or success of Mithra Pharmaceutical's clinical trials; its ability to successfully gain regulatory approvals and commercialize products; its ability to successfully advance its pipeline of product candidates; the rate and degree of market acceptance of its products; and its ability to develop sales and marketing capabilities.

Forward looking statements are subject to a number of risks, uncertainties and assumptions. Moreover, Mithra Pharmaceutical operates in a very competitive and rapidly changing environment. New risks emerge from time to time. It is not possible for Mithra Pharmaceutical's management to predict all risks, nor can Mithra Pharmaceutical assess the impact of all factors on its business or the extent to which any factor, or combination of factors, may cause actual results to differ materially from those contained in any forward looking statements it may make. In light of these risks, uncertainties and assumptions, the forward looking events and circumstances discussed in this presentation may not occur and actual results could differ materially and adversely from those anticipated or implied in the forward looking statements.

You should not rely upon forward looking statements as predictions of future events. Although Mithra Pharmaceutical believes that the expectations reflected in the forward looking statements are reasonable, it cannot guarantee that the future results, levels of activity, performance or events and circumstances reflected in the forward looking statements will be achieved or occur. Moreover, except as required by law, neither Mithra Pharmaceutical nor any other person assumes responsibility for the accuracy and completeness of the forward looking statements. Forward looking statements in this presentation represent Mithra Pharmaceutical's views only as of the date of this presentation. Mithra Pharmaceutical undertakes no obligation to update or review any forward looking statement, whether as a result of new information, future developments or otherwise, except as required by law.

This presentation has been prepared by the management of Mithra Pharmaceuticals. It does not constitute or form part of, and should not be construed as, an offer, solicitation or invitation to subscribe for, underwrite or otherwise acquire, any securities of Mithra Pharmaceuticals or any member of its group nor should it or any part of it form the basis of, or be relied on in connection with, any contract to purchase or subscribe for any securities of Mithra Pharmaceuticals or any member of its group, nor shall it or any part of it form the basis of or be relied on in connection with any contract or commitment whatsoever.

The information included in this presentation has been provided to you solely for your information and background and is subject to updating, completion, revision and amendment and such information may change materially. No person is under any obligation to update or keep current the information contained in this presentation and any opinions expressed in relation thereto are subject to change without notice. No representation or warranty, express or implied, is made as to the fairness, accuracy, reasonableness or completeness of the information contained herein. Neither Mithra Pharmaceuticals nor any other person accepts any liability for any loss howsoever arising, directly or indirectly, from this presentation or its contents.

Managementteam – Oprichters



François Fornieri
Chief Executive Officer
Oprichter

Meer dan 30 jaar ervaring in de farma-industrie

Oprichter & CEO van Uteron Pharma (verkocht aan Watson/Actavis)

Master in Chemical Engineering



Jean-Michel Foidart
Hoofd Wetenschappelijk Comité & Lid van de Raad van Bestuur
Oprichter

Ex-Chief Scientific Officer van Uteron Pharma & Actavis Belgium

Ex-hoofd van Gynaecologie & verloskunde van Universiteit van Luik

Arts & Doctoraat in Cell Biology & Biochemistry

Mithra: Innovatie in Vrouwelijke Gezondheid

Expert in Women's Health, met focus op anticonceptie (markt: \$22 miljard) en menopauze (markt: \$USD 8.6 miljard)

- Hernieuwde interesse van 'Big Pharma' in domein van vrouwelijke gezondheid
- Unieke portfolio rond (1) natuurlijk, potentieel veiliger oestrogeen, E4 en (2) Complexe Therapeutische middelen

E4: twee potentiële blockbusters met lancering mogelijk vanaf 2020

Estelle® - 5^{de} generatie anticonceptiepil (Fase III);
Donesta® - volgende generatie menopauze-pil (Fase II)

Expertise in Complex Therapeutics

Pipeline van complexe, polymeer-baseerde generische producten (bijv. Myring™; lancering gepland 2018)

Mithra CDMO : state-of-the-art ecosysteem voor research, development & manufacturing

Ontwikkeling van 'Proof of Concept' tot lancering, voor eigen portfolio en voor partners

Groeistrategie: Partnerships met specialisten in Women's Health, naast bestaande commerciële portefeuille

- Waarde van E4- en Complex Therapeutics-portfolio maximaliseren
- Marktleider in anticonceptie in Benelux

Unieke portfolio rond E4 en Complex Therapeutics

	Product	Indicatie	Fase 1	Fase 2	Fase 3		Volgende milestone
E4*	Estelle®	Anticonceptie	[Progress bar: Phase 1, 2, 3]				Fase III resultaten: Q3 2018-Q1 2019
	Donesta®	Menopauze	[Progress bar: Phase 1, 2]				Fase II resultaten: Q1/Q2 2018

*Preklinisch: Neuroprotectie (ODD in neonatale encephalopathie)

			PK/PD	BioEq	Filing	Goed-keuring	Volgende milestone
Complex Therapeutics	Myring™	Anticonceptie (Nuvaring®)	[Progress bar: PK/PD, BioEq, Filing]				Q2/Q3: Marktauthorisatie in EU
	Zoreline®	Kanker (Zoladex®)	[Progress bar: PK/PD]				H1 2018: Resultaten 1-maand PK
	Tibelia®	Menopauze (Livial®)	[Progress bar: PK/PD, BioEq, Filing, Goed-keuring]				

E4 (Estetrol)

E4 (Estetrol) – Natuurlijk oestrogen met uniek potentieel



E4: ingeboren oestrogeen geproduceerd door menselijke foetus vanaf week 9

Plasmaconcentratie in foetus 12x hoger dan moeder

Potentieel van E4 voor Women's Health gevalideerd in gerenommeerde **wetenschappelijke publicaties**¹⁻⁷

E4-programma's beschermd door **27 patentfamilies**, waaronder **syntheseprocés** (basisproduct: soya) tot 2032

1 Klufft C et al., *Contraception* 2016.; 2 Gerard C et al., *Oncotarget* 2015;6(19):17621-36.; 3 Visser M et al., *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2012;9:95-103.; 4 Visser M et al., *Climacteric* 2008; 11 Suppl 1:64-8.; 5 Mawet M et al., *Eur. J. Contracept. Reprod. Healthcare* 2015:1-13.; 6 Apter D. et al., *Contraception* 2016;94(4):366-73; 7 Abot et al., *EMBO* 2014: 6 (10)

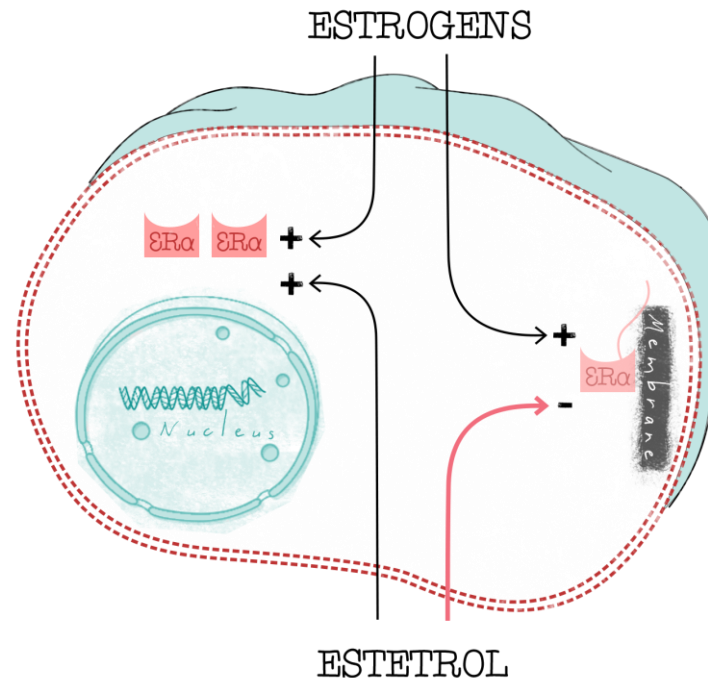
E4 (Estetrol) – Unieke agonistische-antagonistische werking

Cellen hebben 2 types oestrogeenreceptoren (ER α): op niveau van membraan en nucleus

Afhankelijk van het type cel/weefsel is of de membraanreceptor of de nucleaire receptor actief

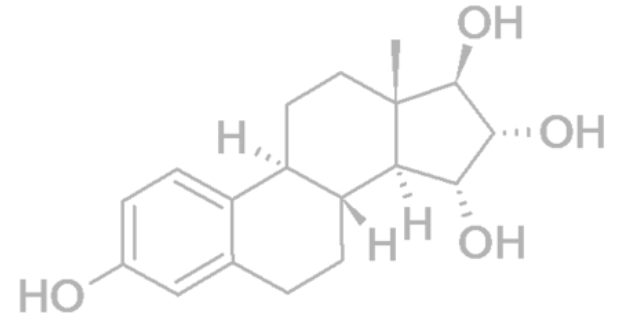
E4 werkt anders dan oestrogenen die al op de markt zijn:

- *Agonist voor nucleaire receptor:* E4 gedraagt zich zoals andere oestrogenen in bot, vagina, endometrium en hart
=> zelfde voordelen als andere oestrogenen
- *Antagonist voor de membraanreceptor:* E4 blokkeert de oestrogeenreceptor in de borst en heeft neutraal effect op lever
=> unieke werking met potentieel beter risicoprofiel



E4: belangrijke potentiële voordelen vs. hormonen op markt

- **Beter risicoprofiel wat betreft VTE** (veneuze trombo-embolie): longembolie, bloedklonters
- Beter profiel wat betreft combinatie met andere geneesmiddelen (**drug-drug interactie**)⁴
- Minimale toename van **triglyceriden** (belangrijk voor diabetes)⁵
- Minder pijn/gevoeligheid aan borsten⁶ en verlaagd risico op **borstkanker** in aanwezigheid van E2^{1,2,3}
- Uitstekende '**user acceptability**': controle van gewicht en maandelijksse cyclus, lichamelijk & mentale welzijn^{6,7,8}



Klinische resultaten in > 500 vrouwen wijzen op uitstekend profiel wat betreft veiligheid en werking voor Estelle® (anticonceptie) & Donesta® (menopauze)

¹ Kluft C et al., *Contraception*. 2016.; ² Gerard C et al., *Oncotarget*. 2015;6(19):17621-36.; ³ Visser M et al., *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2012;9:95-103.; ⁴ Visser M et al., *Climacteric*. 2008; 11 Suppl 1:64-8.; ⁵ Mawet M et al., *Eur. J. Contracept. Reprod. Healthcare* 2015;1-13.; ⁶ Data on file ; ⁷ Apter D. et al., *Contraception*. 2016;94(4):366-73; ⁸ Apter D. et al., *Eur. J. Contracept. Reprod. Healthcare* 2017; 22:4

Estelle®

Estelle® voor anticonceptie, een markt van \$22 miljard¹

Autoriteiten, o.a. in Europa en de USA, **moedigen innovatie aan** in sector via bijv. (gebrek aan) terugbetaling en wijzen op veiligheidsrisico's van bestaande producten

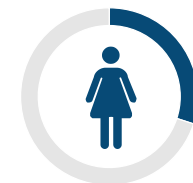
Generatie	Welbevinden	Veiligheid
1e & 2e generatie	✗	✓
3e & 4e generatie (bijv. Yaz / Yasmin: piekverkoop: €1.2 miljard; EE + DRSP) ¹	✓	✗
Potentieel 5e generatie (E4 + DRSP)	✓ mithra Women's Health	✓ mithra Women's Health



24%
gebruikt
alternatieve
methodes¹



27%
gebruikt geen
voorbehoeds-
middel²



30%
van vrouwen in VS
gebruikt geen pil
vanwege bezorgdheid
over veiligheid of
welbevinden⁴

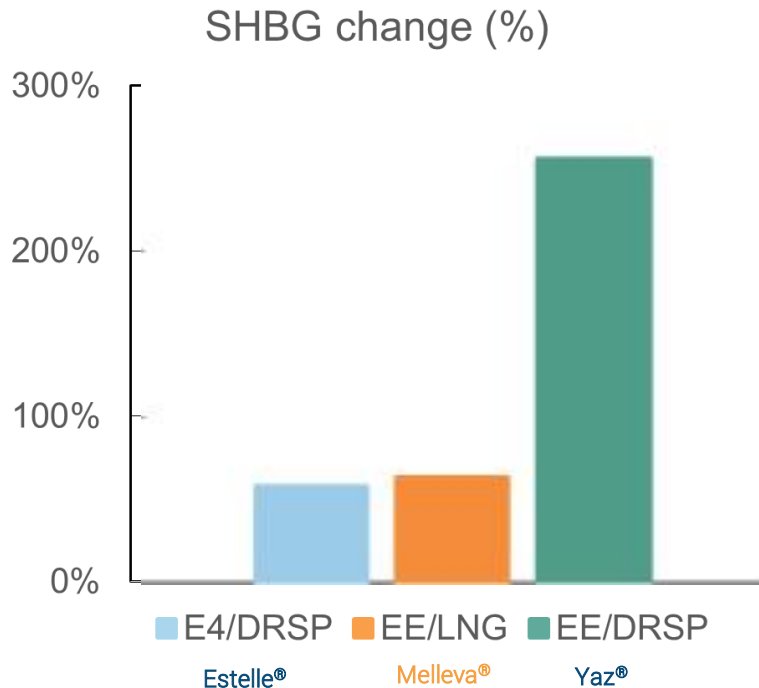
¹ Transparency market research 2017. \$22bn is de volledige markt van hormonale contraceptieva. The orale contraceptieve markt bedraagt \$9,6bn.

² IMS Health Data

³ In de 8 grootste markten: VS, Frankrijk, Germany, UK, Spanje, Italië, België & Nederland. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, World Bank

⁴ K. Daniels et al., National Health Statistics report n° 62, 2013

Estelle[®] Fase II substudie: Veiliger risicoprofiel voor veneuze trombo-embolie (VTE) (2/2)



Verandering van SHBG (Sex-hormone binding globulin) plasmalevels als markerder van VTE-risico¹

Cyclus 6 – Baseline (Gemiddelde verandering)

- **Beperkte impact op SHBG levels** voor Estelle[®] (E4/DRSP)
- Vergelijkbaar met EE/LNG (Melleva[®]), de 'veiligste' 2^e generatiepil
- Veel lager dan 4^e generatie benchmark EE/DRSP (Yaz[®])

¹Verskil in APC resistance (Thrombin generation). Preliminaire data; volledige CSR in H1 2018

Estelle[®] - Fase III studie – Resultaten in Q3 2018 - Q1 2019

Twee multicenter, open-label, single arm studies, 13 cycli

EU / Rusland : Juni 2016 (Resultaten: Q3 2018)		VS / Canada : Sept 2016 (Resultaten: Q1 2019)	
Contraceptieve werking	1,577 vrouwen, leeftijd: 18-50 ✓	Contraceptieve werking	2000 vrouwen, leeftijd: 16-50 ✓
	1,350 vrouwen, leeftijd: 18-35 ✓		1800 vrouwen, leeftijd: 16-35 ✓
Substudie: veiligheid endometrium	175 vrouwen, leeftijd: 18-50 ✓	PK studie (gewicht, etniciteit, roken, ...)	500 vrouwen, leeftijd: 16-50 ✓

Eindpunten

Primair eindpunt:

Contraceptieve werking, gemeten door **Pearl Index (PI)**

Secondaire eindpunten:

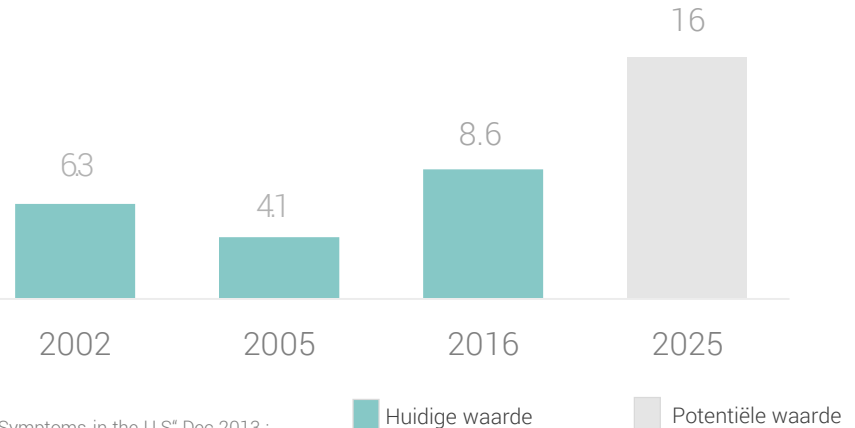
Controle cyclus; veiligheid; welbevinden vrouw, studie over verschillende populaties (USA/Canada), endometriale veiligheid (EU)

Donesta[®]

Donesta[®] voor menopauze en hormoontherapie (HT; markt: \$8.6 miljard)¹

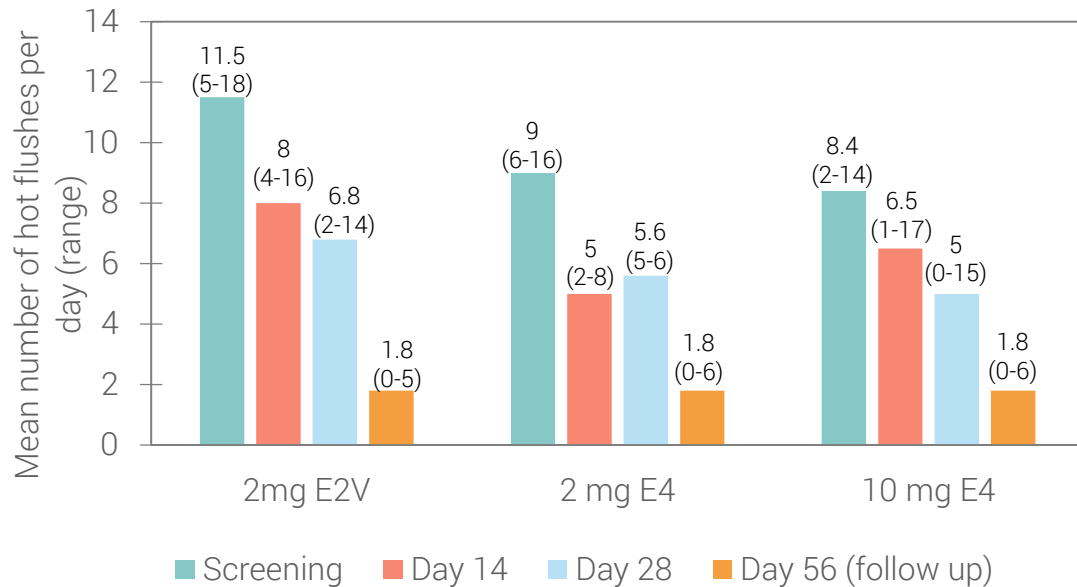
- 78%¹ van vrouwen in menopauze heeft symptomen van VMS ('opvliegers') - slechts 7.8% krijgt HT²
- Reden: **veiligheidsrisico's** (VTE, trombose, borstkanker)
- Geen innovatie in laatste decennium, maar hernieuwde interesse (hormonale & niet-hormonale aanpak)
- Potentieel van HT is \$10+ miljard in 2025
- Donesta[®]: potentieel veiligere pil voor menopauze

Menopauzemarkt (in \$ miljard)^{3,4}



(1) Symphony Health Solutions: "The Hormone Replacement Therapy Market for the Treatment of Menopausal Symptoms in the U.S." Dec 2013 ;
(2) KBC company report Aug 2015 (3) IMS link Q2 2016; (4) Datamonitor 2014; Transparency Market Research 2017

Donesta® Fase Ib: Dosis-afhankelijk effect op aantal opvliegers



Consistente afname in het gemiddelde aantal opvliegers in alle dosissen (49 vrouwen met 35+ opvliegers per week bij screening)

Donesta[®] - Fase IIb studie – Top-line resultaten in Q1/Q2 2018

Multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde study om de beste dagelijkse dosis E4 te selecteren voor behandeling van VMS ('opvliegers') in menopauze

Studie:

- 206 vrouwen (laatste patiënt laatste bezoek: januari 2018)
- Leeftijd: 45 -65
- Minstens 7 opvliegers per dag of 50/week
- 4 dosissen E4 of placebo gedurende 13 weeks (2.5 – 5 – 10 – 15 mg)
- E4-behandeling opgevolgd met progestin-therapie (10 mg Dydrogesterone) gedurende twee weken (veiligheid)

Primair eindpunt:

Minimale effectieve dosis E4 voor opvliegers

Belangrijkste secundaire eindpunten:

- Vulvovaginale atrofie (vaginale droogte; VA)
- Vaginale maturatie-index
- Vaginale pH
- Verandering in Menopause Rating Scale (MRS) = quality of life
- Metabolisme lipiden en glucose
- Meting hemostatische variabelen en botdensiteit

Complexe Therapeutische middelen

Expertise in Complexe therapeutische middelen

- Experten in ontwikkeling van **complexe en innovatieve polymeer-gebaseerde producten**
- Focus op **hormonale** behandelingen, met **veilige, gecontroleerde release** van 1 maand tot 5 jaar, met een specialisatie in contraceptie, menopauze en hormonale kankers
- Als een van weinig bedrijven gespecialiseerd in **verschillende toedieningswijzes** (incl. vaginale ring, implantaten, spiraaltjes)
- Ontwikkeling en productie in **Mithra's CDMO** - research, ontwikkeling en gespecialiseerde productie



Mithra CDMO: State-of-the art platform voor R&D en productie

Gespecialiseerd farmaceutisch ecosysteem



Voordelen van CDMO:









- > Behouden kwaliteitscontrole, IP en expertise
 - > Onafhankelijkheid van 3e partijen
 - > Bijkomende bron van inkomsten dankzij ontwikkeling en productie voor (gepartnerde) programma's
-

Oplevering van tweede deel in H1 2019:

- > H2 2016: R&D faciliteit en productielijn voor polymeren, implantaten, injectables
- > **Europese GMP (Good Manufacturing Practice)** goedkeuring voor Myring™ (mei 2017); FDA GMP-bezoek gepland in Q2 2018
- > H1 2019: Productielijn tabletten

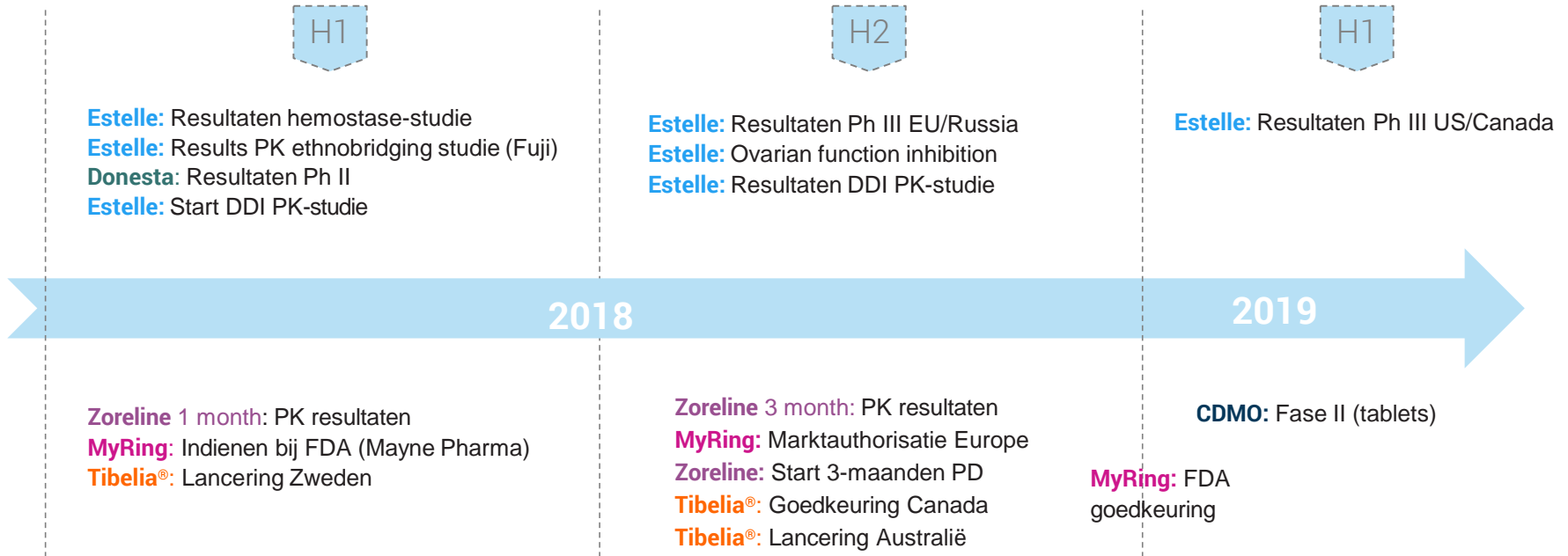
Strategie & Financials

Groeistrategie: Partnerships met specialisten in Women's Health

	EU	VS	Andere territoria
Estelle®	Partnering na Fase III		 
Donesta®	Partnering na Fase II		
Myring™	Partnering-discussies   		Partnering-discussies
Other products (incl. Zoreline® ; Tibelia®)	Partnering-discussies*	Partnering-discussies	Partnering-discussies
			

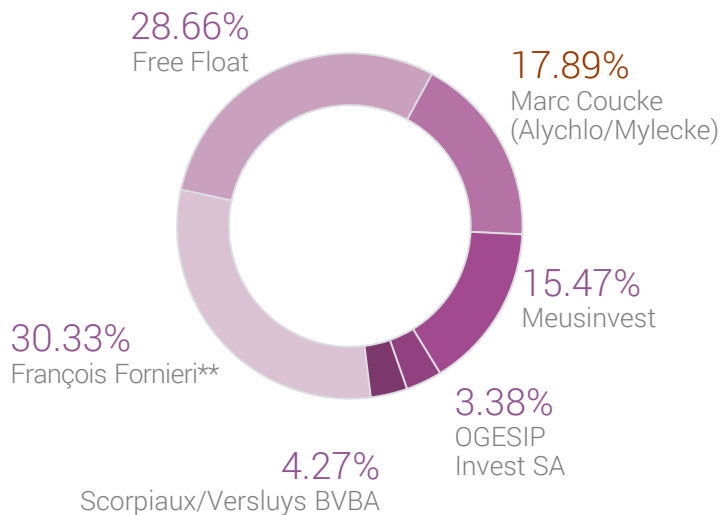
*Tibelia® distributiepartners: o.a. Gedeon, Mercury, Procare, Campus

Belangrijke newsflow in 2018



Financiële informatie

Aandeelhoudersschap (maart 2018)*



IFRS P&L en cash balance (in m€, FY as of 12/31/2017)

	FY 2016	FY 2017
Revenues	22.5	46.3
R&D Expenses	(34.3)	(48.2)
G&A	(8.3)	(8.7)
Selling expenses	(7.6)	(4.7)
REBITDA	(34.9)	(18.1)
Cash & Equivalents	45.8	36.2

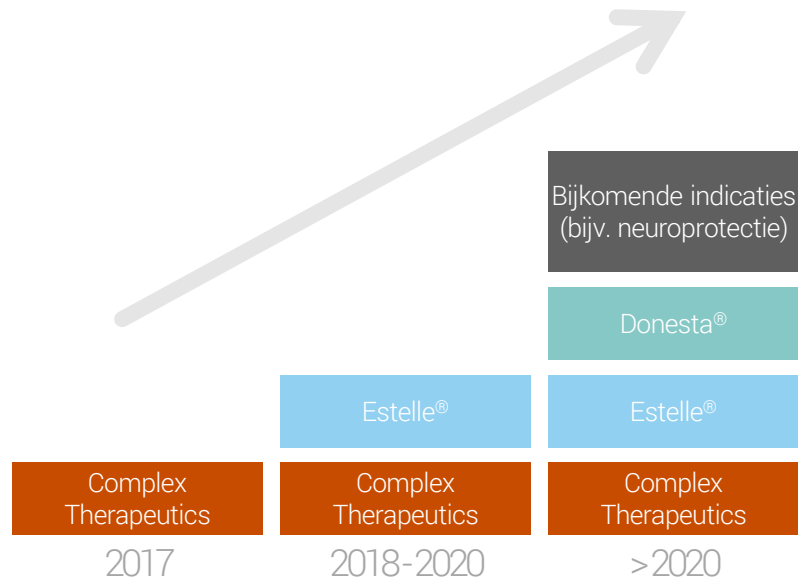
- Inkomsten verdubbeld dankzij:
 - Stabiele Benelux-business
 - Licentie-inkomsten
 - Fuji – Donesta
 - Mayne – Myring
 - Libbs - Estelle
- Kosten goed gecontroleerd; lagere selling expenses
- Cash: incl. EUR 26.1 private placement in juni 2017

* Aandeelhoudersschap op basis van ontvangen transparantieverklaringen. Market Cap: €830m as of March 2018 (Euronext: MITRA)

** CEO (François Fornieri) bezit warrants voor 1,023,000 bijkomende aandelen van Mithra

Uitbouw van een uniek Women's Health-platform

- Meerdere **milestones** en **productlanceringen** op korte en middellange termijn
- **Estelle®** en **Donesta®**: vergevorderde onderzoeksprogramma en **potentiële blockbusters** op basis van uniek E4-platform
- Verschillende **partnerships** met leiders op het domein van de vrouwelijke gezondheid
- Gespecialiseerde research, development & productiecapaciteit met de **Mithra CDMO**
- **Gediversifieerd model** spreidt risico en **maximaliseert waarde** van portfolio



Verdere vragen?

Mithra

MITRA (Euronext)

Rue Saint-Georges 5/7

4000, Liège

Belgium

François Fornieri

CEO

ffornieri@mithra.com

Sofie Van Gijssel

IR Officer

svangijsel@mithra.com

Website: investors.mithra.com



mithra

Women's Health

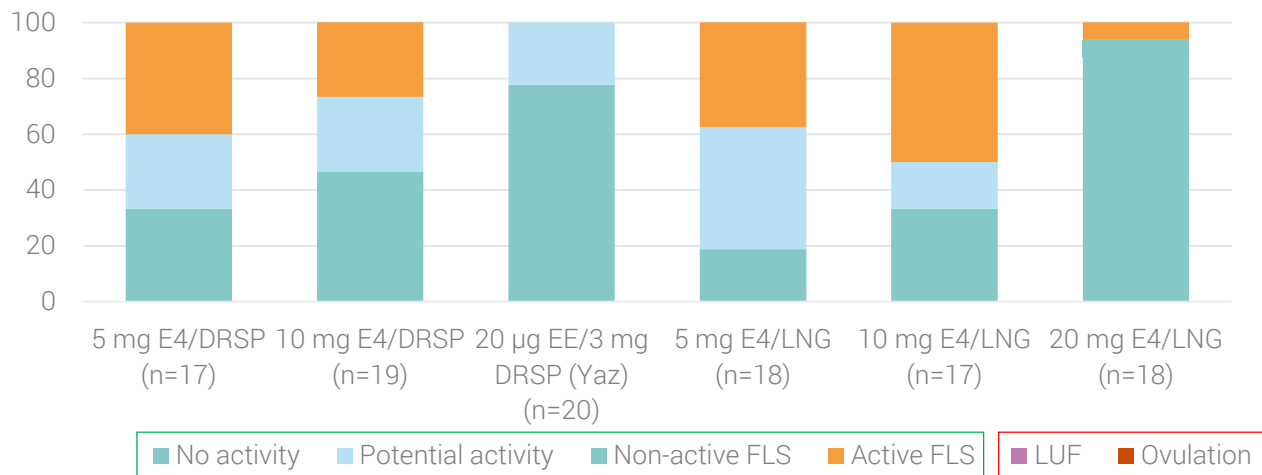
Bedankt!

investors.mithra.com

Appendix

Estelle® Fase IIa: Volledig blokkeren van ovulatie

Evaluatie van inhibitie van ovulatie (Hoogland score; cyclus 3; n= 109 gezonde premenopauzale vrouwen)¹

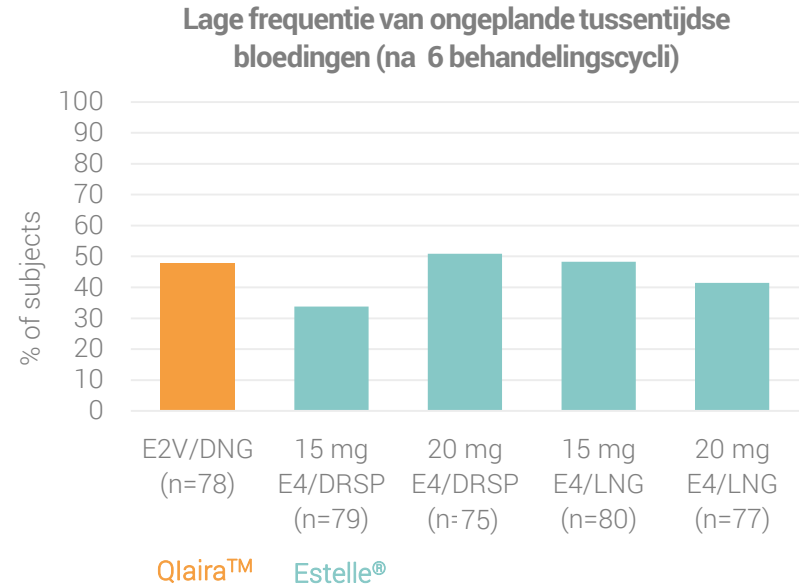
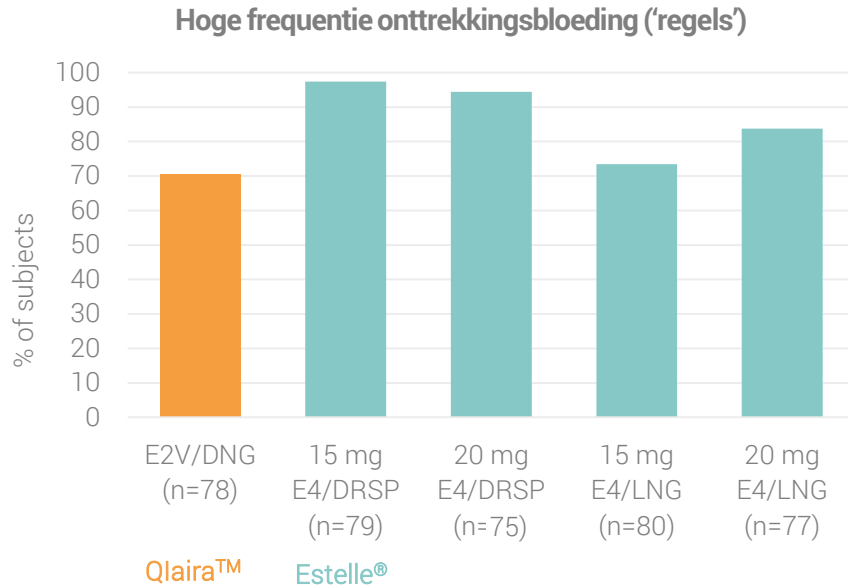


E4 blokkeert ovulatie in combinatie met een progestatief en laat een snel & volledig herstel toe van fertiliteit

Note: Hoogland score is a validated tool to assess ovarian function and evaluate ovulation inhibition, which is assessed by transvaginal ultrasounds (TVUS) monitoring of follicle size and analysis of serum E2 and progesterone levels, and consequently classified according to a 6-point scoring (1 = no ovarian activity; 2 = potential activity; 3 = non-active follicle-like structure (FLS); 4 = active FLS; 5 = luteinised unruptured follicle (LUF); 6 = ovulation).

¹Duijkers et al. 2015, Eur.J. Contracept. Reprod. Healthcare

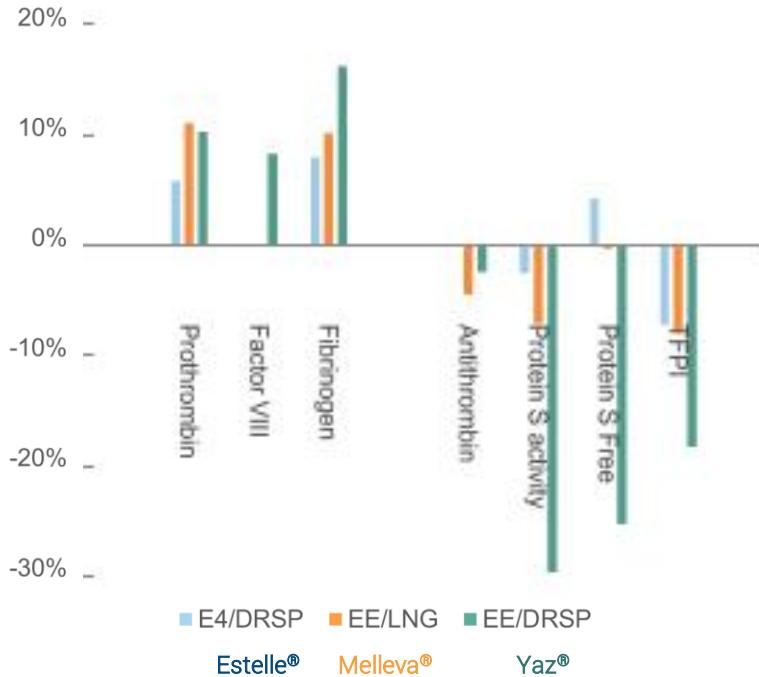
Estelle® Fase IIb: Dose-finding studie wijst op goede controle van bloedingspatroon



¹ Apter D. et al., *Contraception*. 2016;94(4):366-73

Estelle® Fase II studie: Veiliger risicoprofiel voor veneuze trombo-embolie (VTE) (1/2)

Coagulation Factors/Anticoagulant Proteins



Effect van contraceptieve pil op VTE-risico

Cyclus 6 – Baseline (Gemiddelde % verandering)

- **Beperkte impact** van Estelle® (E4/DRSP) op hemostatische variabelen
- Vergelijkbaar met EE/LNG (Melleva®), de 'veiligste' 2^e generatiepil
- Veel lager dan 4^e generatie benchmark EE/DRSP (Yaz®)