

Mithra: klaar voor mega-deal(s)

2 potentiële blockbusters met als motto "Safety First"

1 augustus 2018



door Lama Daila, Beursig-forum

De afgelopen maanden kwam Mithra regelmatig in het nieuws met goede resultaten, opmerkelijke interviews met CEO François Fornieri en een aantal nieuwe deals voor de distributie van hun kandidaat-producten. De koers van het aandeel steeg in minder dan een half jaar van 10 EUR naar meer dan 30 EUR, waardoor de marktkapitalisatie boven de 1 miljard steeg. Beleggers en analisten blijven ondanks deze 300% stijging van het aandeel optimistisch, want Mithra staat op het punt om één of meerdere mega-deals af te sluiten voor hun 2 potentiële blockbusters: Estelle en Donesta.

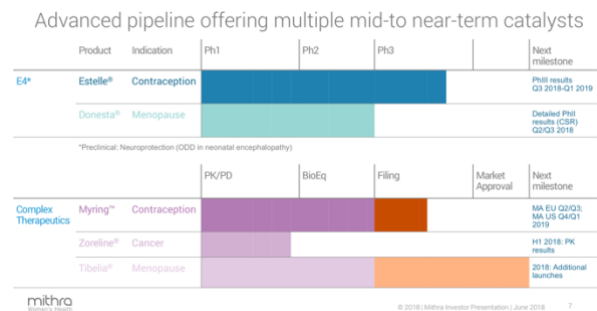


Mithra, innovatie in vrouwelijke gezondheid

Mithra is opgericht in 1999 als een spin-off van de Universiteit van Luik door CEO François Fornieri en Prof. Dr. Jean-Michel Foidart. Mithra wil innovatie brengen in de vrouwelijke gezondheid met focus op contraceptie en menopauze. De twee voornaamste producten zijn Estelle, een 5^e generatie contraceptiepil en Donesta, een nieuwe veilige hormonenbehandeling om symptomen zoals "hot flashes" (opvliegers) te reduceren.

Pijplijn omvat 5 producten

De pijplijn van Mithra bevat 5 producten, waarvan 3 complexe generische producten en 2 producten die gebaseerd zijn op het natuurlijk oestrogeen (of oestrogeen) Estetrol (E4):



Myring is de generische variant van NuvaRing van Merck, een vaginale ring voor contraceptie. Het patent voor NuvaRing is in april 2018 vervallen. Mithra heeft ondertussen de eerste goedkeuring voor Myring in de EU (UK) en zal vermoedelijk in 4Q18 of 1Q19 de FDA-goedkeuring krijgen voor de US.

Zoreline is de generische variant van Zoladex van AstraZeneca, een middel tegen specifieke borstkankers en prostaatkanker. Mithra is nog op zoek naar een co-developer voor de verdere ontwikkeling en commercialisatie, maar dit product heeft al heel wat vertragingen gekend.

Tibelia is de generische variant van Livial van Merck, een synthetische steroïde dat gebruikt wordt als hormonenbehandeling bij menopauze. Tibelia is ondertussen op de markt in 9 landen, maar de inkomsten zijn beperkt.

Estelle en **Donesta** komen verder in dit artikel ruim aan bod. Verder heeft Mithra ook nog **preklinisch onderzoek** in hun pijplijn, vooral in neuroprotectie waarvoor Mithra al een orphan disease statuut heeft ontvangen voor **HIE** (Hypoxic Ischemic Encephalopathy), hersenschade bij pasgeborenen.

Mithra heeft al heel wat deals kunnen afsluiten

De laatste jaren en maanden is Mithra er in geslaagd om heel wat deals af te sluiten:

De belangrijkste deals zijn die voor Myring met Mayne (US), de

Partnering with leaders in Women's Health at key value inflection points

	EU	US	RoW
Estelle*	Partnering intended for commercialization		Partnering ongoing Libbs Fuji Pharma Co., Ltd. SEARCHLIGHT Brazil Japan & ASEAN Canada South Korea
Donesta*	Partnering intended for co-development Phase III		Partnering ongoing Fuji Pharma Co., Ltd. Japan & ASEAN
Myring™	Partnering discussions ongoing CYNAL ADAMED Alucagen ORION Austria Czech Republic Russia Orifarm	Partnering discussions ongoing Ceres Pharma	Partnering discussions ongoing
Other products (incl. Zoreline®, Tibelia®)	Partnering discussions ongoing*	Partnering discussions ongoing GSP	Partnering discussions ongoing Midas Pharma

*RoW: distribution partners include Dabur, Mayne, Phoenix, Canada

deal voor Estelle met Libbs (Brazilië) en de deal met Fuji Pharma voor Estelle en Donesta (ASEAN).

Heel recent kwam daar nog een belangrijke deal bij met Ceres Pharma voor de verkoop van Mithra's portfolio van gelicentieerde generieke geneesmiddelen voor vrouwelijke gezondheid in België en Luxemburg en ook licentie- en leveringsovereenkomsten en het recht om andere medicijnen uit de portefeuille van Mithra op de markt te brengen.

Mithra is klaar voor mega-deal(s)

Beleggers kijken met veel interesse uit naar de deals die Mithra zou kunnen sluiten voor Estelle en Donesta in de US en Europa, de 2 voornaamste markten voor deze potentiële blockbusters. De markt voor de contraceptiepil (COC, combined oral contraceptive) wordt geraamd op 5,4 miljard EUR, waarvan 2,8 miljard EUR voor de US en 1,3 miljard EUR voor de EU. Theoretisch zou Mithra hiervoor 4 deals kunnen afsluiten: voor elk product en elke regio een andere strategische partner, maar uiteraard kan Mithra ook deals sluiten met een partner voor beide regio's en/of voor Estelle en Donesta samen. Voor Donesta overweegt Mithra momenteel een co-developer te zoeken om één of beide fase3 studies uit te voeren. Deze partner zal vermoedelijk ook de rechten kopen om na mogelijke goedkeuring de commercialisatie te doen in de US en/of EU. De fase3-resultaten voor Estelle voor EU en Rusland zullen in 3Q18 bekend gemaakt worden. Vermoedelijk zal iets later (mogelijk nog in 2018) een partner bekend gemaakt worden voor de distributie van Estelle, maar mogelijk wordt dit tevens de strategische partner voor Donesta. Voor Mithra en zijn aandeelhouders zijn dit mega-deals!

Mega-deal of overname?

Als een partner interesse heeft voor de commercialisatie van zowel Estelle als Donesta en zowel voor de US als voor EU (en de rest van de wereld), dan stelt zich uiteraard ook de vraag of die partner geen interesse heeft om Mithra over te nemen. De mijlpaalbetalingen en de royalties die de partner aan Mithra zal moeten betalen (mogelijk rond 30-40% van de omzet) vallen bij een overname uiteraard weg.

In interviews heeft CEO François Fornieri al gezegd dat hij open staat voor een overname of volledige verkoop van de 2 sterproducten aan een grote partner die sneller dan Mithra zelf er kan voor zorgen dat deze producten op een vijftal jaar zullen staan waar hun potentieel ligt. Fornieri heeft zelfs al een prijs geplakt op zo'n overname-scenario van minstens 2 miljard EUR of dus ongeveer 60 EUR per aandeel.

In deze interviews geeft Fornieri soms ook de indruk dat hij in zijn hoofd al bezig is met zo'n scenario, waarbij hij al uitkijkt om een nieuwe uitdaging aan te gaan binnen of buiten Mithra. Hij verwijst daarvoor naar de mogelijkheden die Mithra nog heeft met Estetrol buiten contraceptie en menopauze, zoals de indicaties voor bepaalde types kanker, migraine of hersenschade bij pasgeborenen, waarvoor Mithra dus al een statuut voor "orphan drug" heeft gekregen.



François Fornieri: *"Ik ben er klaar voor om er opnieuw voor te gaan. Binnen Mithra, of buiten Mithra. Iets opbouwen, dat is mijn leven, daar loop ik voor warm, dat is mijn passie"* (interview: De Standaard, 23 juni. Foto: Lama Daila, bedrijfsbezoek Mithra, 8 maart)

Voor een grote speler die gelooft in het potentieel van Estelle en Donesta lijkt 2 miljard EUR voor een overname van Mithra zeker niet overdreven gezien de potentiële piekomszet van beiden mogelijk jaarlijks 1 miljard EUR zou kunnen opbrengen.

Safety First

De innovatie die Mithra wil brengen in de vrouwelijke gezondheid ligt uiteraard niet in de 3 generische producten (Myring, Tibelia, Zoreline). Bij Estelle en Donesta ligt de innovatie niet bij de werking en efficiëntie van deze producten, want dat zal in lijn liggen met de bestaande producten. De innovatie van deze Estetrol-gebaseerde producten ligt vooral bij hun veiligheidsprofiel, waarvoor er bij de huidige middelen duidelijk nog wat problemen zijn. Een product dat even goed werkt als de huidige middelen voor contraceptie of hormonenbehandeling, maar de veiligheidsproblemen hiervan grotendeels wegwerkt heeft uiteraard een groot voordeel en zou potentieel een belangrijk deel van deze miljardenmarkt kunnen innemen. Uiteraard heeft Mithra nog een hele weg af te leggen om die veiligheid duidelijk te kunnen aantonen en de markt daarvan ook te kunnen overtuigen. Maar het motto "Safety First" is dus zeker van toepassing.

Estetrol

Estetrol (E4) is een natuurlijk estrogeen dat geproduceerd wordt door de lever van de foetus tijdens de zwangerschap. De andere estrogenen in het vrouwelijk lichaam zijn Estrone (E1), Estradiol (E2) en Estriol (E3). Vooral E2 (synthetisch geproduceerd) wordt veel gebruikt in contraceptie en bij hormonenbehandelingen. Vele gepubliceerde studies hebben al aangetoond dat Estetrol een prima veiligheidsprofiel heeft. De huidige gebruikte estrogenen dragen risico's door o.a. hun impact op de leverfunctie, wat kan leiden tot extra vorming van bloedklonters of tromboses. Het lijkt dus dat het gebruik van E4 in contraceptie of hormonenbehandeling de gekende risico's kan reduceren.

Donesta en HRT

Donesta is dus het product dat Mithra in ontwikkeling heeft om de symptomen bij de menopauze zoals "hot flushes" te reduceren. Al sinds 1960 wordt hiervoor HRT (= Hormone Replacement Therapy) toegepast. Het meest gekende en nog steeds verkochte product hiervoor is Premarin van Pfizer dat reeds in 1986 op de markt kwam met piekverkoop van meer dan 2 miljard dollar in 2001. In 2002 publiceerde de WHI (= Women's Health Initiative) een HRT-onderzoek (bij gebruik Premarin) waarin een aantal belangrijke risico's naar boven kwamen. Het betreft risico's op trombose of bloedklonters (meer bepaald VTE of veneuze trombo-embolie), borstkanker, hartaanval of hartinfarct. Als gevolg daarvan kende de verkoop van Premarin en andere HRT-producten een serieuze daling sinds 2003. Later werden de resultaten van dit onderzoek wel wat genuanceerd, zeker bij vrouwen die HRT toepassen in de eerste jaren van de menopauze.

HRT is gebaseerd op de toediening van een estrogeen omdat in de menopauze de natuurlijke productie van dit vrouwelijke hormoon afneemt. Bij vrouwen die nog een intacte baarmoeder hebben is de toevoeging van een progestin noodzakelijk om te voorkomen dat er een proliferatie van de cellen van de baarmoederwand ontstaat, wat verder kan evolueren naar hyperplasia of zelfs baarmoederwandkanker (= endometriale kanker). Voor gehysterectomiseerde vrouwen (= baarmoeder weggenomen, 30% van de menopauzale vrouwen in de US) bestaat dit risico uiteraard niet en is de toevoeging van een progestin niet nodig.

Na het WHI-rapport in 2002 kende BHRT een belangrijke toename, vooral na promotie door celebrities zoals Oprah Winfrey. BHRT is ook een hormonenbehandeling, maar werkt met bio-identische hormonen ipv synthetische hormonen. Momenteel zijn er wel al een aantal bio-identische hormonen goedgekeurd, maar nog steeds geen gecombineerde behandeling (estrogeen + progestin). BHRT kent daardoor een risico door het ontbreken van een goedgekeurde grote wetenschappelijke studie (fase3) die de effectiviteit en de veiligheid van deze behandeling bevestigd. Sinds kort heeft TherapeuticsMD echter een fase3 afgerond met goede resultaten voor TX-001HR en wordt een goedkeuring door FDA verwacht in oktober.

Andere nieuwe ontwikkelingen en mogelijke concurrenten voor Donesta zijn: DHEA van Endoceutics, AUS131 van Ausio, FP-101 van Fervent, ESN364 (= Fezolinetant) van Astellas (dat het Waalse Ogeda hiervoor heeft overgenomen), NT-814 van KaNDy Therapeutics, MT-8554 van Tanabe Mitsubishi, Salubrin van Pherin en Q-122 van QUE Oncology. Behalve Endoceutics en Ausio zijn de andere producten in ontwikkeling allemaal non-HRT, waarbij bijvoorbeeld Astellas en KaNDy gebruik maken van NK1,3-receptor antagonist.

Waar staat Mithra momenteel met Donesta?

Mithra heeft op 19 april positieve resultaten gepubliceerd van de fase2b studie van Donesta. Voornaamste conclusies waren:

- Optimale dosis: 15 mg E4
- Reductie van 84% in de frequentie van de moderate-to-severe hot flushes
- Reductie van 40% van de ernst van de moderate-to-severe hot flushes

Op 30 mei kwamen er nog verdere positieve data over de fase2b studie en werd tevens een kapitaalsverhoging van 77,5 miljoen EUR aangekondigd. Bij deze aankondiging werd ook vermeld dat Mithra een scenario overweegt om een co-developer te zoeken voor de fase3 studies van Donesta. De volledige resultaten van de fase2b studie werden op 8 juni toegelicht op IMS in Vancouver.

Mithra heeft tevens laten weten dat ze overweegt om twee fase3 studies zullen uitvoeren: 1 met "E4 only" en 1 met "E4 + progestin". Bij HRT-behandelingen bij gehysterectomizeerde vrouwen is dus geen toevoeging van een progestin nodig, maar dat is dus maar voor 30% van de vrouwen in de US. Door ook een middel aan te bieden waarbij de E4 gecombineerd is met een progestin kan Mithra de ganse doelgroep bereiken zonder dat de gynaecoloog naast de E4 ook nog een apart progestin moet voorschrijven. In de fase2b studie heeft Mithra als progestin dydrogesterone gebruikt wat een natuurlijk progestin is. Mithra wil in hun studies bewijzen dat E4 niet alleen een veiliger estrogeen is, maar tevens de negatieve neveneffecten van een progestin kan reduceren. Donesta zou daardoor ook inclusief het progestin een uniek veiligheidsprofiel hebben, wat van goudwaarde is in deze HRT-markt.

Mithra start in 4Q voorbereidende bridging studies zoals food effect studies die aanbevolen worden door de FDA. Food effect studies zijn studies die het effect nagaan van de orale inname van geneesmiddelen kort na een voeding. Deze voorbereidende studies in 4Q zijn voor de fase3 studie van "E4 only". De eigenlijke fase3 studie zal vermoedelijk in 2019 starten. De combi-studie E4+progestin zullen iets later starten met ook eerst voorbereidende bridging studies (vb. combitox), maar eerst ook nog development (CMC) om dergelijke combinaties van E4 en progestin te produceren conform de voorschriften daarrond.

Het is dus vooral uitkijken naar de bekendmaking van de co-developer voor Donesta (die al dan niet ook geïnteresseerd is in Estelle). Dit kan reeds op korte termijn, maar Mithra kan ongetwijfeld de bridging studies al starten zonder co-developer. Voor de concrete opzet van de fase3 studies is Mithra momenteel nog in verder overleg met de regelgevende instanties (FDA en EMA) en met KOL's (Key Opinion Leaders).

Estelle

Estelle is dus de 5^e generatie contraceptiepil, waarvoor momenteel 2 fase3 studies lopen: 1 voor EU en Rusland waarvan resultaten binnenkort in 3Q18 worden bekend gemaakt en 1 voor US en Canada waarvoor de resultaten in 1Q19 volgen.

Estelle is een combinatie van 15 mg E4 (Estetrol) en 3 mg Drospirenone (DRSP). DRSP is een progestin, dat ook gebruikt wordt in Yaz, het bekende contraceptiepil van Bayer. DRSP heeft zoals alle progestins in COC een contraceptieve werking, maar heeft tevens een aantal positieve eigenschappen zoals gewichtscontrole (of zelfs afname) en een gunstig effect op acne, menstruatieklasten en libido.

Maar de keerzijde is de veiligheid want er is aangetoond dat DRSP een significant verhoogd risico op bloedklonters heeft (VTE, veneuze thromboembolie).

Mithra verwacht te kunnen aantonen dat in Estelle de goede eigenschappen van DRSP behouden zullen blijven, maar dat de neveneffecten zoals het risico op VTE minder zal zijn dan bij andere anticonceptiepillen zoals Yaz (= EE of Ethinylestradiol + DRSP).

Mithra heeft in maart 2018 goede resultaten bekend gemaakt van een studie rond hemostatische parameters voor E4 mbt coagulation (vorming bloedklonters) en fibrinolysis (afbraak van klonters), wat inzicht geeft op het risico op DVT (diepe veneuze trombose) en PE (pulmonary embolism of longembolie). Deze goede resultaten zijn alvast bemoedigend, maar tonen nog niet aan dat Estelle geen verhoogd risico op VTE veroorzaakt.

Hiervoor al een grote fase4 opvolgstudie nodig zijn om dit significant te kunnen aantonen.

Het is dus nu vooral uitkijken naar de bekendmaking van de fase3 resultaten van de studie in EU en Rusland uiterlijk eind september. De kans is redelijk groot dat de resultaten voor zowel de primaire als secundaire eindpunten goed zullen zijn.

Na de resultaten is het dus uitkijken naar de strategische partner waarmee Mithra een deal kan sluiten voor Estelle (al dan niet ook voor Donesta). Een grote strategische partner met een groot distributienetwerk en voldoende marketing power zou er moeten kunnen in slagen om met Estelle een mooi marktaandeel te kunnen veroveren in deze miljardmarkt van anticonceptiepillen.

Waarde van het aandeel?

4 analisten volgen momenteel Mithra met uiteenlopende koersdoelen: KBC Securities 37,5, Kepler Cheuvreux 37, Kempen 30 en Degroof Petercamp 24. Bij de huidige koers van ongeveer 35 EUR lijkt het opwaarts potentieel momenteel eerder klein, maar beleggers weten uiteraard dat goede resultaten in een fase3 studie de kans verhoogt dat het product op de markt zal komen, wat meestal een belangrijke factor is die analisten hanteren bij de berekening van koersdoelen voor biotech. KBC Securities heeft al bekend gemaakt dat ze ook een bull scenario berekend hebben waarbij ze een koersdoel van 47 EUR hanteren, maar waar het van groot belang is dat Mithra er in slaagt om een goede strategische partner te vinden. De bekendmaking van zo'n strategische partner zal dus ook zeker veel aandacht krijgen.

CEO François Fornieri heeft dus al laten weten dat hij mits bepaalde voorwaarden open staat voor een eventuele overname en dat hij daar een prijskaartje van minstens 2 miljard of ongeveer 60 EUR op plakt.

Het is alvast duidelijk dat in het geval Mithra en zijn strategische partner er in zou slagen om zowel Estelle als Donesta succesvol naar de markt te brengen, dat de inkomsten van deze 2 potentiële blockbusters groot kunnen zijn.

Beleggers moeten uiteraard altijd rekening houden dat er nog een hele weg is af te leggen en dat er dus ook nog zaken kunnen fout lopen, maar Mithra lijkt klaar om één of meerdere mega-deals af te sluiten op relatief korte termijn. Duimen maar!

Disclaimer: dit artikel bevat geen aanbeveling om aandelen van Mithra te kopen of te verkopen. De schrijver Lama Daila van Beursig-forum is momenteel aandeelhouder van Mithra