newsletter 01

Décembre **2014**

Edito

Chers actionnaires,

J'ai le plaisir de vous adresser cette première lettre et de vous faire part de nos résultats très prometteurs.

La réussite de l'étude de bioéquivalence de ZENEO® Méthotrexate confirme le positionnement de notre dispositif d'injection comme véritable progrès thérapeutique.
Ces bonnes avancées nous permettent d'être confiants dans le bon déroulement de notre plan de marche annoncé lors de l'introduction en bourse, prévoyant une première commercialisation de ZENEO® à partir de fin 2015.

Ce succès est une base solide pour continuer le développement de notre portefeuille de produits supergénériques.

En effet, ZENEO® Adrenaline est particulièrement bien positionné pour s'imposer comme un produit incontournable dans le choc allergique.
ZENEO®, qui a apporté des preuves cliniques de sa capacité à injecter en intramusculaire, est ainsi extrêmement bien placé pour tirer parti des possibles évolutions réglementaires actuellement en réflexion par l'agence européenne du médicament.

D'autres projets sont en perspective, sachant que sur 900 molécules injectables, nous avons identifié 20 candidats potentiels.

Je vous remercie au nom de toute l'équipe de Crossject pour votre confiance et votre soutien, et vous souhaite une excellente année 2015 !

Patrick Alexandre
Président du Directoire

Sommaire

Résultats positifs de l'étude de bioéquivalence de ZENEO® Méthotréxate

Polyarthrite rhumatoïde : Mieux comprendre cette maladie et les enjeux pour ZENEO®

Interview P. Alexandre : ZENEO® + Design

Etape cruciale pour la mise en place de la production de ZENEO® à l'échelle industrielle

ZENEO® Adrenaline : Devenir un produit incontournable dans le choc allergique

La piqûre sans aiguille récompensée

CROSSJECT

METHOTREXATE

Résultats positifs de l'étude de bioéquivalence de ZENEO® Méthotrexate

■ L'injection sans aiguille avec ZENEO® Méthotrexate est comparable à celle d'une seringue classique.

CROSSJECT valide l'équivalence du système d'administration ZENEO® comparativement à l'injection avec aiguille.
Cette étude clinique, aussi appelée étude de bioéquivalence, est indispensable pour valider l'efficacité et la sécurité d'utilisation du produit sur le marché européen.

« Etape clé pour compléter sa demande d'autorisation de mise sur le marché »

Crossject a ainsi franchi une étape clé nécessaire pour compléter sa demande d'autorisation de mise sur le marché de ZENEO® Méthotrexate en Europe.
Le plan de développement (y compris les aspects cliniques) a par ailleurs été discuté avec l'Agence Française du médicament (ANSM) et l'Agence Américaine du médicament (FDA).

Le méthotrexate sous forme de seringue pré-remplie a déjà obtenu l'autorisation de mise sur le marché. Ce mode innovant d'auto-injection sans aiguille en sous-cutané est développé principalement pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Une étude de bioéquivalence monocentrique a été réalisée auprès de 52 sujets. Les résultats démontrent une équivalence du système d'administration ZENEO® comparativement à l'injection avec aiguille, au travers de la validation des critères principaux de l'étude. ZENEO® a délivré la dose prévue de méthotrexate (25 mg).

ZENEO® Méthotrexate bénéficie d'un partenariat pour sa commercialisation en France. En effet, la licence a été acquise par le laboratoire français Biodim.

Les résultats de cette étude devraient être de nature à accélérer les négociations en cours avec les partenaires pour la commercialisation de ce produit prometteur en Europe et à l'international.

Ces résultats constituent une étape importante pour Crossject et le bon déroulement de son plan de marche. Ce succès est une base solide pour continuer le développement de son portefeuille de produits supergénériques, comprenant actuellement deux autres indications.

■ Qu'est-ce que la bioequivalence Zeneo® Méthotrexate ?

La bioéquivalence c'est démontrer qu'en injectant le méthotrexate via notre dispositif, celui-ci se trouve dans l'organisme à la même concentration que s'il avait été administré avec une seringue.

Dans le cas des études de bioéquivalence de ZENEO® Méthotrexate, nous administrons différentes doses aux patients et nous réalisons des prélèvements sanguins à intervalles réguliers, puis nous dosons la quantité de médicament présent dans l'organisme.

Ces tests sont réalisés avec un dispositif classique (avec aiguilles) et avec ZENEO® et nous comparons les données. Si les résultats sont comparables à plus ou moins 20 %, soit la réglementation pour le méthotrexate, nous sommes dans la bioéquivalence.

La variabilité admise est essentiellement due à la physiologie propre à chaque individu.
Nous avons su démontrer que notre dipositif n'induit pas de différence par rapport aux variations normales.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Mieux comprendre cette maladie et les enjeux pour ZENEO®

■ Fréquence

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des Rhumatisme Inflammatoire Chronique (RIC) et la plus répandue des maladies auto-immunes, avec environ 300 à 600 000 personnes atteintes en France et environ 2 millions en Europe ; cette maladie touche 3 femmes pour 1 homme et se déclare généralement autour de la quarantaine.
En l'absence de traitement et dans ses formes les plus graves, la maladie peut devenir très invalidante et empêcher d'assurer les gestes quotidiens et une activité professionnelle.

■ Définition

La polyarthrite rhumatoïde touche généralement les articulations des membres et se caractérise par une inflammation de la membrane synoviale de l'articulation (la membrane qui entoure et protège l'articulation).
Ces mécanismes inflammatoires font intervenir de nombreuses substances dont certains anticorps très caractéristiques de la maladie et des enzymes qui dégradent l'os et le cartilage.

■ Origine

Il existe une prédisposition génétique à cette maladie (antigène HLA DR1 et HLA DR4), bien qu'elle ne soit pas (ou peu) héréditaire. Des facteurs environnementaux, mal connus aujourd'hui, sont majoritairement responsables du déclenchement de cette maladie.

Sources : Institut de Rhumatologie du Groupe Hospitalier Cochin, Paris (Professeurs Maxime Dougados, André Kahan et Michel Revel).

■ Evolution

La polyarthrite est une maladie chronique qui évolue par poussées inflammatoires successives de durée et d'intensité variables ; à chaque poussée, et en l'absence d'un traitement efficace, les articulations sont enflammées et risquent de se détruire un peu plus. Elle provoque des gonflements et des douleurs, notamment au niveau des mains, des poignets et des genoux.
Dans ses formes les plus graves, la maladie touche également d'autres organes : l'œil, le cœur, les poumons, les nerfs ou les vaisseaux.

■ Traitement

Environ 0,8 % de la population dans les pays développés souffre de polyarthrite rhumatoïde. On estime que 60 % de ces malades sont soignés, soit 0,5 % de la population.
50 % de ces malades sont traités à partir de méthotrexate.
Le méthotrexate est utilisé depuis plus de 20 ans ; c'est le traitement de référence de la polyarthrite rhumatoïde dans les formes actives érosives. Il freine la destruction des articulations.
30 à 60 % de patients utilisant le méthotrexate sous forme orale souffriraient d'effets secondaires en particulier de troubles digestifs. La forme injectable lui est donc souvent préférée avec les contraintes de manipulation que celle-ci comporte.

INTERVIEW P. Alexandre : ZENEO® + DESIGN

Un dispositif d'auto-injection au design adapté pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

Crossject en partenariat avec l'Association Française des Polyarthritiques et des rhumatismes inflammatoires chroniques (AFPric) et des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde a adapté le design de ZENEO® pour une meilleure prise en main par les personnes atteintes de la polyarthrite rhumatoïde.

Pourquoi adapter le design de ZENEO®?

« De nombreux patients sont traités à vie avec du méthotrexate sous forme injectable. Ce traitement est actuellement disponible sous forme de seringues pré-remplies, qui sont difficiles à manipuler pour certains patients dont les articulations des mains sont devenues déficientes. Ils rencontrent donc des difficultés à suivre correctement leur traitement ou doivent avoir recours à des tiers ou du personnel médical à domicile pour pratiquer l'injection ».

Vous avez travaillé en partenariat avec l'AFPric dans l'élaboration de ce système. Dans quelle mesure les patients de l'association vous ont-ils aidé à perfectionner ZENEO® ?

« Notre collaboration a porté sur les aspects ergonomiques du produit. Nous avions dès le départ travaillé avec des ergonomes professionnels, mais les personnes polyarthritiques présentant des déformations et des douleurs spécifiques, nous nous attendions potentiellement à ce qu'elles rencontrent des difficultés lors de l'utilisation du produit et nous devions les prendre en compte.

Le travail avec l'AFPric a été très important, car il nous a permis de soumettre notre projet à des personnes confrontées à la polyarthrite rhumatoïde, ce que les ergonomes ne font pas forcément en étude standard. Nous avons pu confronter notre produit aux réalités du terrain ».

Quelles améliorations notables de ZENEO® ont suivi?

« L'ergonomie du dispositif a été perfectionnée : le produit pouvait glisser des mains, nous avons donc opter pour un revêtement spécifique.

Les patients ont également rencontré des problèmes de lisibilité, notamment quant au bon ordre des opérations à suivre, l'effet levier du système d'ouverture devait être optimisé, etc. Ce sont des points qui peuvent sembler des détails, mais lorsqu'il s'agit d'un traitement chronique, c'est essentiel. Ces améliorations là, nous avons d'ailleurs choisi de les transposer à l'ensemble de la gamme de produits ».

Patrick Alexandre,
Président et Fondateur de Crossject déclare :

« Développer des produits en coordination avec leurs principaux utilisateurs est une chance que l'AFPric nous a donnée. Cette recherche de terrain nous a permis de développer un ZENEO® qui permettra aux personnes atteintes de déformations liées à la polyarthrite rhumatoïde de disposer d'un outil simple et adapté à leurs besoins pour mieux suivre leur traitement ».

Stéphane Villar,
Président de l'AFPric ajoute :

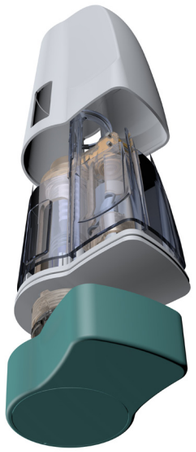
« Etre en position de procéder à une auto-administration des médicaments prescrits selon ses besoins est un processus quasi-impossible pour certains malades atteints de polyarthrite rhumatoïde. ZENEO® est une avancée vers plus d'indépendance de ces malades ».

INDUSTRIALISATION

Etape cruciale pour la mise en place de la production de ZENEO® à l'échelle industrielle

■ Crossject a franchit une première étape clé dans son processus d'industrialisation en finalisant la mise en place des éléments centraux de sa chaîne de production.

La chaîne de production industrielle se compose notamment de deux éléments majeurs, tous deux opérationnels, que sont la chaîne de traitement thermique des tubes de verre et les principales pièces plastiques permettant la réalisation des composants de ZENEO®. Les moyens d'assemblage et les éléments de gestion des flux viendront finaliser la chaîne qui sera ainsi complète et prête à l'exploitation.



« Acteur engagé pour développer le tissu industriel local, nous avons également rapatrié en région Bourgogne/ Franche-Comté notre unité de traitement thermique. Ces avancées nous permettent d'être confiants dans le bon déroulement de notre plan de marche ».

La chaîne de traitement thermique, élément clé de la fabrication de ZENEO®, a été déplacée depuis la Suisse pour être installée en France. Celle-ci assure un traitement thermique de haute technologie du verre pharmaceutique, afin qu'il puisse résister à la pression générée lors de l'injection.

Cette étape est d'une importance stratégique pour la fabrication de ZENEO®, le tube de verre étant un composant complexe et central au dispositif. Tous les moules ont également été reconditionnés. Ils serviront notamment à la production des ZENEO® utilisés pour les essais cliniques et en amont de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Crossject dispose dorénavant d'une première capacité de production solide pour les composants. Cette dernière sera complétée par la mise en place des chaînes d'assemblage et de la supply-chain.
La commercialisation de ZENEO® sera effective à partir de fin 2015.

Henri de Parseval : Directeur de la Supply Chain

■ **Mission :** suivi de l'industrialisation de la fabrication de ZENEO®.

■ **Formation :** Ecole Nationale Supérieure des Arts et Métiers ParisTech.

■ **Expérience :** 17 ans dans le management de la Supply Chain acquise au sein de plusieurs groupes mondiaux. Il a développé son expertise dans la gestion des partenariats stratégiques, des achats et du pilotage de flux, notamment chez Ansaldo et Michelin. Dans des secteurs industriels très compétitifs, Henri de Parseval a mené des projets de restructuration et de coordination d'opérations à l'international. Il a également acquis une connaissance pointue du management de la performance des fournisseurs dans un environnement réglementaire exigeant.

■ **Un poste stratégique :** Cette nouvelle fonction est cruciale dans la mise en place par Crossject d'une supply chain robuste répondant aux meilleurs critères de l'industrie. Son arrivée permet d'être confiant dans la capacité à produire ZENEO®, à l'échelle industrielle et de commercialiser les premiers dispositifs dès fin 2015.

ZENEO® ADRENALINE

Devenir un produit incontournable dans le choc allergique

■ ZENEO® Adrenaline est particulièrement bien positionné pour s'imposer comme un produit incontournable dans le choc allergique.

En effet, l'agence européenne du médicament (EMA) a engagé une réflexion sur l'efficacité des stylos injecteurs avec aiguille actuellement commercialisés, portant notamment sur la capacité de ces derniers à pouvoir réellement injecter le traitement en intramusculaire.

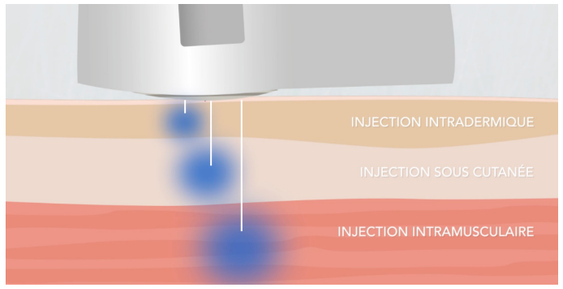
ZENEO®, qui a prouvé lors d'études cliniques son efficacité dans le cadre d'injections en intramusculaire, est ainsi extrêmement bien positionné pour tirer parti des possibles évolutions réglementaires.

Crossject attend ainsi les conclusions de la réflexion de l'EMA, qui devraient être connues d'ici début 2015, afin de pouvoir définir un protocole d'étude de bioéquivalence correspondant aux nouveaux critères d'évaluation et garantissant, sous réserve des autorisations réglementaires, une commercialisation rapide.

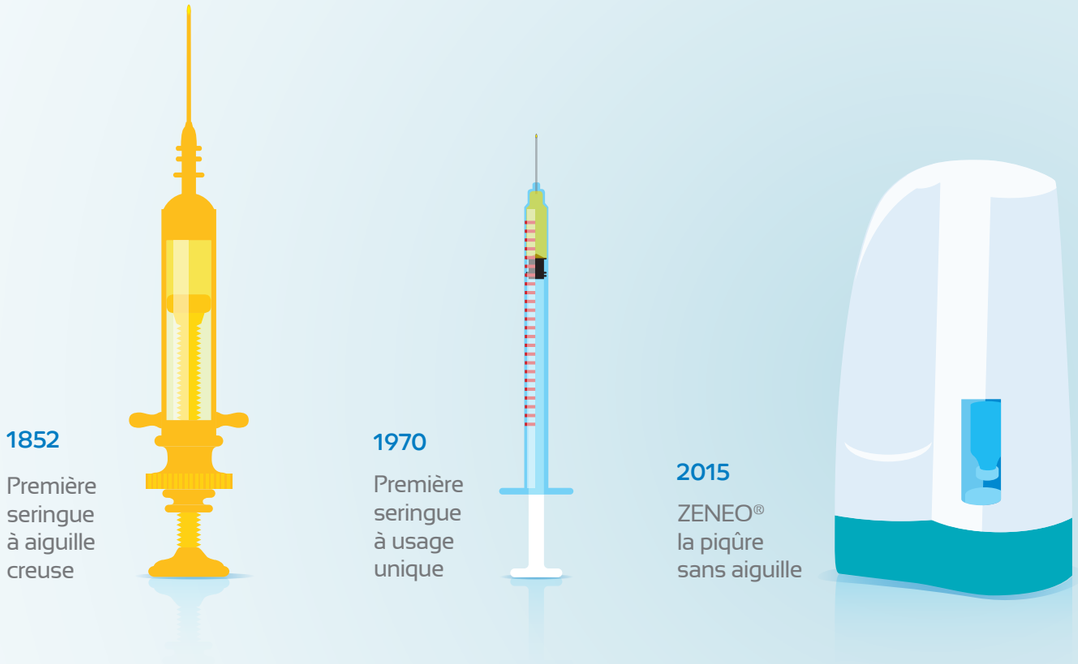
■ ZENEO® a prouvé lors d'études cliniques son efficacité dans le cadre d'injections en intramusculaire.

Injection sous-cutanée, intradermique et intramusculaire: ZENEO® est la seule technologie qui permet une administration par ces trois voies et qui peut contenir différents volumes.
Crossject a depuis 2009 apporté des preuves cliniques de sa capacité à injecter en intramusculaire.

En Europe, le marché de la délivrance de médicaments injectables croît chaque année de près de 13% en moyenne, et de pratiquement autant aux Etats-Unis.
(Source Datamonitor Healthcare).



On n'a pas souvent l'opportunité de participer à une révolution



Crossject l'inventeur de ZENEO®, la piqûre sans aiguille

Avec Zeneo®, CROSSJECT lance une révolution : la piqûre sans aiguille. Issu de 12 ans de recherche, ce système d'auto-injection sans aiguille est protégé par plus de 400 brevets. Adaptable, très simple d'utilisation, pré-rempli et à usage unique, Zeneo® pourrait à terme être utilisé dans nombre d'indications et bénéfi cier de la forte croissance du marché des médicaments injectables.
Les objectifs prioritaires de Crossject sont de construire une ligne de production industrielle, afin d'être prêt pour la commercialisation d'ici la fin de 2015, et de mener à son terme le processus réglementaire jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché pour le portefeuille actuel.

La piqûre sans aiguille récompensée

TALENT INPI 2014, RMC « Bougeons-nous, ...

■ CROSSJECT a remporté le Trophée TALENT INPI 2014 pour la Bourgogne, dans la catégorie « brevet ».

Chaque année, l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI) récompense les entreprises et centres de recherches français qui se distinguent par leur utilisation de la propriété industrielle comme support de leur stratégie d'innovation.

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

Les trophées récompensent les 4 catégories suivantes : brevet, marque, design et recherche.

Cette distinction certifie le caractère innovant de la technologie développée par Crossject.

■ CROSSJECT a reçu le Trophée RMC « PME Bougeons-nous ! » dans la catégorie Entreprise Innovante.
Il a été décerné le 16 octobre par Jean-Jacques Bourdin, en direct sur RMC.
Ce trophée souligne le caractère innovant et original de la technologie Zeneo®.
Chaque année depuis 5 ans, RMC récompense les entreprises françaises familiales, artisanales, jeunes pousses, innovantes ou à l'export, qui emploient, innovent et créent de la richesse.

Trophée RMC remis à Philippe Monnot, Président du Conseil de surveillance de Crossject

■ Les 2 récompenses de cette année viennent s'ajouter à celles reçues par ZENEO® depuis sa création.

Lauréat du Palmarès Deloitte In Extenso Technology Fast 50 – *Edition 2013*

Deloitte. Technology Fast50 Lauréat 2013

Créé en 2001, le palmarès Deloitte In Extenso Technology Fast 50 récompense les entreprises technologiques les plus performantes. Référence incontestée, le Technology Fast 50 encourage et promeut le développement des entreprises alliant innovation et dynamique de croissance.

Medical Design Excellence Awards (MDEA)

MEDICAL DESIGN EXCELLENCE AWARDS® 2006 WINNER

MDEA est l'une des plus hautes distinctions dans le secteur des technologies médicales.
Ce prix international récompense les contributions et les avancées en matière de conception de produits médicaux.

L'Observeur du design®

observeurdesign

Organisé par l'APCI (Agence de Promotion de la création industrelle) depuis 1999, l'Observeur du design® récompense les réalisations innovantes grâce au design.
C'est également un événement annuel exceptionnel qui sert à montrer aux entreprises de tous les secteurs que le design est un facteur de différenciation incontournable et constitue une force de proposition pour l'avenir.

IF Product Design Awards

iF product design award 2006

Les IF Product Design Awards comptent parmi les récompenses les plus prestigieuses au monde. Le jury international élit le lauréat avec autant de critères que la qualité du design, la finition, le choix des matériaux, le degré d'innovation, l'impact sur l'environnement, la fonctionnalité, l'ergonomie, la visualisation de l'utilisation envisagée, la sécurité, la valeur et l'image de marque.

La presse en parle...

■ **Nous mettons en place nos moyens industriels**

Interview de Patrick Alexandre, lors du Large & Midcap Event
« Nous parlons de la stratégie et des investissements pour la production de son produit phare ZENEO® et des dernières actualités de l'entreprise... »

Les Echos

■ **Crossject compte lancer ses premières seringues sans aiguille fin 2015**

« L'entreprise de 20 salariés, implantée à Dijon (Côte-d'Or), prévoit les premières mises sur le marché fin 2015. Nous démarrons les essais cliniques pour la polyarthrite rhumatoïde, dont la licence a été acquise en France par le laboratoire parisien Biodim », explique Patrick Alexandre, président directeur général fondateur de Crossject. D'autres traitements adaptables au dispositif médical devraient suivre. Ils concernent le choc allergique et les crises aiguës de migraine...»

La Bourse au quotidien
Analyses et conseils boursiers indépendants

■ **Patrick Alexandre : « Le succès de l'IPO me laisse penser que notre produit est porteur »**

« Vous connaissez à me connaitre : je ne suis pas grand spécialiste des medtech et biotech mais certains dossiers m'interpellent. Ce fut le cas de Crossject, le spécialiste dans la fabrication et la commercialisation de systèmes d'auto-injection médicamenteuse sans aiguille. Le groupe a mis au point un système de piqure sans aiguille offrant une rapidité d'action unique et une meilleure acceptation de la part des patients – notamment ceux qui ont une aversion à l'aiguille…»

TROPHÉES PME BOUGEONS-NOUS 5ème ÉDITION RMC INFO TALK SPORT

■ **Trophées PME Bougeons-Nous 2014 et nommant Crossject lauréat dans la catégorie « l'entreprise innovante »**

« Le 16 octobre 2014, les 6 lauréats de la 5ème édition des Trophées PME Bougeons-Nous ont été dévoilés. Des PME qui osent, emploient et innovent ont été récompensées lors de la cérémonie de remise des prix, présentée par Jean-Jacques Bourdin. Découvrez le portrait de ces PME qui « se bougent » !

■ **Crossject : premiers pas en bourse salués d'une hausse de 15%**

« L'action Crossject a fait ce matin ses premiers pas sur le marché Alternext de la Bourse de Paris après avoir levé 17 millions d'euros, à la suite de l'exercice intégral de l'option de surallocation. »

L'EXPRESS

MyPharma EDITIONS

■ **Crossject : résultats positifs de l'étude de bioéquivalence de ZENEO® Méthotrexate**

« Ayant réussi à prouver l'efficacité de son dispositif d'injection de médicaments sans aiguille dans le cadre d'une étude de bioéquivalence, Crossject a franchi la dernière étape nécessaire pour compléter sa demande d'autorisation de mise sur le marché de ZENEO® Méthotrexate en Europe. »

Retrouvez plus d'articles sur www.crossject.com et sur Twitter @crossject

Mars 2015

BIO Europe Spring

Venez nous rencontrer à Paris du 9 au 11 mars, lors du rendez-vous majeur des entreprises de biotechnologie.

Juin 2015

Bio International Convention

Rencontrez-nous à Philadelphine (Etats-Unis) du 15 au 18 juin à l'occasion de la convention d'affaire du médicament.

Nous rencontrer

Crossject

info@crossject.com
Phone: +33 (0)3 80 54 98 50

Suivez-nous sur Twitter @crossject

CROSSJECT

CROSSJECT S.A. Directoire et conseil de Surveillance,
au capital de 39383,01 euros - RCS PARIS B 438 822 215
60L avenue du 14 Juillet - 21300 Chenôve - FRANCE
info@crossject.com - Phone: +33 (0)3 80 54 98 50
www.crossject.com

Directeur de publication : **Patrick Alexandre**
Rédaction : **Citigate / Goldfish Concept**
Conception graphique : **Goldfish Concept**
Crédit photographique : **Goldfish Concept**