



Assemblée Générale du 08 juin 2022

Réponses aux questions posées par deux actionnaires

A. Liste de questions n°1. Certaines questions sont accompagnées d'une mise en contexte rédigée par l'actionnaire qui les a posées (en bleu).

Contexte : *Le potentiel de commande de ZENEO® Midazolam pour la BARDA est estimé à 250 000 injecteurs/an.*

*Le dernier rapport budgétaire du DoD FY23, laisse penser qu'un second fournisseur différent de RAFA Laboratories, potentiellement le vainqueur de l'AO BARDA, pourrait fournir l'armée US- Mêmes volumes annuels que pour la BARDA- 61M\$ sur 3 ans ?
→ total de 500 000 injecteurs par an dès Septembre 2022 sous EUA ?*

Source (cf page 455 du pdf) :

https://comptroller.defense.gov/Portals/45/Documents/defbudget/fy2023/budget_justification/pdfs/03_RDT_and_E/CBDP_PB2023.pdf

Question 1 : Quelle est la capacité annuelle de remplissage de l'isolateur #1 (ligne fast track) de CENEXI? Cette unité est-elle amenée à faire de la production série ?

Réponse du Directoire : Nous ne communiquons pas de détail aussi précis sur nos équipements afin de ne pas donner trop d'information à nos concurrents. La ligne actuelle est suffisamment dimensionnée pour les lancements commerciaux.

Question 2 : Les investissements sur l'isolateur #2 évoqués lors de la prolongation du contrat avec CENEXI il y a un an ont-ils été lancés ?

Réponse du Directoire : Le projet est en cours. Les investissements ont été « phasés » en fonction des besoins commerciaux anticipés.

Question 3 : Une capacité de remplissage de 2.4Mu/an a été évoquée à l'époque. S'agit-il du cumul des deux isolateurs ou la performance de l'isolateur #2 seul ?

Réponse du Directoire : Il s'agit de la capacité de l'isolateur #2 seul.

Question 4 : Une capacité industrielle de 500 000u/an de ZENEO® est acquise depuis quelques années. Combien faudrait-il embaucher de personnes pour atteindre ce niveau de production ? A combien estimez-vous le temps de formation pour tourner à pleine capacité ?

Réponse du Directoire : Le programme de production des lots de validation 2022 va nous permettre d'affiner l'efficacité industrielle de l'équipement. L'intégration d'opérateurs supplémentaires se fait en quelques semaines et sera réalisée au fur et à mesure des besoins commerciaux.

Question 5 : Lors d'une interview récente de Patrick ALEXANDRE, la priorité semble être la montée à 6 millions d'unités/an en privilégiant la qualité et des applications à forte valeur ajoutée. Quel serait le nouveau calendrier pour l'industrialisation de Gray2 et ses 21 Mu/an ?

Réponse du Directoire : Pour le moment, nous sommes concentrés sur la montée de capacité des sites actuels Gray à au moins 6 millions d'unités/an.

Question 6 : Pourriez-vous nous faire un point d'avancement sur le plan d'investissement industriel de 7.5M€ annoncé en 2021 ?

Réponse du Directoire : Le permis de construire pour l'extension du site actuel de Gray a été reçu et les périodes de recours sont apurées.

Question 7 : Dans le meilleur des mondes, en supposant le gain du contrat BARDA et le succès des bons de souscription, cette cagnotte BSA immédiatement disponible serait-elle orientée vers la montée en puissance industrielle ?

Réponse du Directoire : Les BSA seront un élément du financement de l'entreprise et contribueront aux différents besoins : ramp-up industriel, développement pharmaceutique ...

***Contexte :** La certification ISO13485 est en phase finale. L'approbation du certificateur ou les dernières actions correctives sont attendues.*

L'AO de la BARDA précisait que le fournisseur devait se conformer au système qualité 21 CFR Part820. Il me semble qu'obtenir l'agrément 21 CFR Part820 est facilité en s'appuyant sur l'ISO13485 par analogie.

CENEXI possède ces certifications en tant que CDMO.

Question 8 : CROSSJECT a-t-il besoin d'être certifié 21 CFR Part820 pour une distribution de ses produits aux USA (institutions et marché civil) ? Ou bien la certification de CENEXI est-elle suffisante ?

Réponse du Directoire : Plutôt qu'une certification, le 21 CFR Part820 est un référentiel pour la conception des dispositifs médicaux. Nous l'appliquons pour ZENEO®. La certification GMP de CENEXI est suffisante pour la distribution aux USA d'un produit combiné enregistré.

Question 9 : L'organisme certificateur qui audite CROSSJECT sur l'ISO13485 mène t'il en parallèle la certification 21 CFR Part 820 ? Cela semblait être suggéré lors de la vidéo faisant suite à l'AG 2021.

Réponse du Directoire : Il n'y a pas de certification 21 CFR Part 820. Le respect de ce référentiel sera jugé par la FDA lors de l'évaluation du dossier d'AMM.



Contexte : *A minima 2 fabricants de systèmes à injection à aiguille revendiquent une fiabilité de fabrication à 99,999% :*

-KALEO qui vient d'obtenir une AMM accélérée pour un injecteur de Naloxone militaire (programme ROCS).

-RAFA Laboratories qui revendique ce taux pour son injecteur atropine (système à ressort sommaire à priori sans rétractation d'aiguille). Ils sont en partenariat avec le DoD pour un injecteur Midazolam dans le cadre du programme AAS.

Question 10 : La démonstration qui conduit CROSSJECT à revendiquer un taux de fiabilité de 99,999% a-t-elle été validée par la FDA ?

Réponse du Directoire : La validation par la FDA des 99,999% se fait dans le cadre de l'enregistrement de tel ou tel produit combiné. Donc il n'y a pas encore de validation à proprement parler, même s'il y a déjà eu des échanges de type question de Crossject et réponse de la FDA.

Question 11 : Ce taux de fiabilité de 99,999% intègre-t-il pour les injecteurs conventionnels la phase de sécurisation de l'aiguille ? Ou la démonstration s'arrête-t-elle à la réussite de l'injection ?

Réponse du Directoire : La démonstration s'arrête à la réussite de l'injection.

Question 12 : Pensez-vous qu'il soit encore possible qu'un injecteur à aiguille sans système de rétractation puisse obtenir une AMM de la part de la FDA ?

Réponse du Directoire : Selon nous, pas pour un usage civil, sauf hypothétiquement dans le cadre d'un besoin médical non couvert par un auto-injecteur sans aiguille ou avec système de rétractation d'aiguille.

Question 13 : Le statut de médicament orphelin (7 ans d'exclusivité) obtenu en Septembre 2018 par Seizalam® dans le statut de mal épileptique empêche-t-il toujours la distribution d'un auto injecteur Midazolam concurrent aux USA ?

Contexte : *Ce statut orphelin semblait être réduit à des injections encadrées par du personnel de santé et à un usage militaire. Le rapport budgétaire FY21 du Dod semblait même évoquer un rachat des droits dans le cadre du programme AAS.*

Réponse du Directoire : Tout statut de médicament orphelin peut être challengé par un nouveau produit démontrant une « Major Contribution to Patient Care », ce qui est bien notre intention. Alternativement, un accord avec le détenteur de l'exclusivité peut être cherché, surtout si le DoD ou BARDA avait financé le projet aboutissant à l'AMM du produit en question.

Question 14 : Y-a-t-il des avancées sur le programme REST (*Rapid Epileptic Seizure Termination*) porté par la FDA et qui pourrait ouvrir la porte du marché civil US à ZENEO® Midazolam ?

Réponse du Directoire : Sujet intéressant, pour mémoire il s'agit d'une recherche américaine indépendante (Asnis-Alizobek et al., 2020) dans laquelle ZENEO® était cité. Des contacts ont été pris depuis, mais pas d'avancée concrète à ce stade.

Question 15 : Au moment du deal DESITIN Germany, il était question d'un potentiel de 12M€ de droit de licence pour les autres zones européennes. L'essai de bioéquivalence étant à présent lancé et la route vers l'AMM en 2023 bien cadrée, pouvons-nous espérer des avancements commerciaux sur ces marchés ?

Réponse du Directoire : Oui.

Question 16 : On peut imaginer que les lots d'enregistrement suivis de leur étude de stabilité de 6 mois sont sur le chemin critique des dépôts d'AMM US et Europe. Pourriez-vous confirmer que ces lots sont en cours de fabrication ?

Réponse du Directoire : La fabrication des lots d'enregistrement Midazolam est bien planifiée, certaines étapes amont sont terminées, d'autres commenceront ultérieurement, en particulier le remplissage ou la mise en stabilité (qui détermine le T0 des études).

Contexte : HERA est en train de se mettre (lentement) en place. En plus du Covid, leur plan de travail cherche à cibler 3 autres menaces. De mémoire, 2 vagues d'appels d'offre seraient prévues pour Juin 22 et fin 2022.

Question 17 : Pensez-vous que HERA, « la BARDA à l'européenne » pourrait s'intéresser à ZENEO® Midazolam ou d'autres contremesures du portefeuille de CROSSJECT à court terme ?

Réponse du Directoire : Oui.

Contexte : Stacatto Alprazolam est un inhalateur à vapeur réchauffée qui semble avoir de bons résultats en pharmacocinétique comparé à l'injection de Midazolam en IM. Le concept équipé d'un réchauffeur électronique posera peut être des difficultés en terme de fiabilité ou de coût de revient, mais ses études se poursuivent :
[A Study to Test the Efficacy and Safety of Staccato Alprazolam in Study Participants 12 Years of Age and Older With Stereotypical Prolonged Seizures - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#)

Question 18 : Que pensez-vous de l'inhalateur à vapeur Stacatto Alprazolam qui pourrait être à l'avenir une alternative au Midazolam en IM ?

Réponse du Directoire : Les articles que nous avons vus mentionnent le fait que STACATTO n'ait pas à passer la barrière nasale ou rectale qui ralentit la biodisponibilité pour les produits existants. Il s'agit que le médicament entre dans le sang le plus rapidement possible. L'intramusculaire est une voie bien connue et rapide, il est possible que STACATTO et ZENEO® soient un jour des alternatives pour les mêmes patients, et on entrerait alors dans une comparaison plus fine, notamment sur la facilité d'utilisation, STACATTO étant un inhalateur à plaquer sur la bouche de la personne qui convulse.

Contexte : *Comme pour le Naloxone avec NARCAN qui a capturé le marché US, des sprays nasaux sont en cours de développement pour l'adrénaline:*

[Un spray nasal pour lutter contre l'anaphylaxie : Neffy® Oasis-Allergies.org](https://www.neffy.com/US/en/Products/Allergies/Oasis-Allergies.org)

Des études semblent montrer une bioéquivalence semblable à une injection IM et les obstructions nasales n'auraient pas d'effet sur le résultat.

Question 19 : ZENEO® Adrénaline garantit le dosage injecté dans le corps, mais pensez-vous que cet avantage sera suffisant face à des inhalateurs en phase de développement comme Neffy® par exemple ?

Réponse du Directoire : Le dossier « Neffy® » a été refusé par l'EMA (notamment demande de preuves que l'absorption nasale prouvée sur des sujets sains se fait aussi correctement pendant la crise d'allergie).

Question 20 : Le marché Adrénaline US est colossal. Mais aucun accord commercial n'a été signé depuis le rachat des droits mondiaux. Avez-vous des contacts avancés pour la distribution de ZENEO® Adrénaline ?

Réponse du Directoire : Oui.

Source : [Antares Pharma's ATRS-1902 gets US FDA fast track status for adrenal crisis rescue | Seeking Alpha](#)

Question 21 : Le développement de ZENEO® Hydrocortisone se déroule suivant les plans et le client ETON table toujours sur un dépôt d'AMM en 2023. Néanmoins, ANTARES PHARMA (racheté par HALOZYME) vient d'obtenir une procédure AMM en mode fast track en Janvier 2022. Y-a-t-il un risque de voir HALOZYME obtenir le statut de médicament orphelin pour son injecteur Hydrocortisone à aiguille ?

Réponse du Directoire : Nous ne pensons pas. Un fast track (procédure accélérée) n'est pas un statut orphelin (exclusivité).

Question 22 : Pourquoi ETON Pharmaceuticals n'a pas négocié cette procédure fast track au cours du second semestre 2021 ?

Réponse du Directoire : Parce qu'il y a plusieurs voies pour une procédure accélérée, dont la « priorité review » au moment de l'acceptation du dossier par la FDA.

Question 23 : Comme rappelé lors de l'annonce sur l'essai de bioéquivalence Midazolam, ZENEO® Méthotrexate a validé sa bioéquivalence en sous cutané dès 2015. Des contrats sont toujours en cours avec des partenaires asiatiques (Inde et Chine). On sait que la mise au point du produit et de son outil industriel, la mise en place du système qualité ont nécessité beaucoup d'énergie depuis.

Mais n'aurait-il pas été possible de déposer un dossier AMM à l'époque puis de bénéficier de revenus récurrents permettant de couvrir au moins partiellement les frais de développement?

Réponse du Directoire : Nous avons la bioéquivalence mais la partie la plus coûteuse du dossier est la CMC (les lots de validation pour plusieurs dosages dans ce cas précis). Nous avons décidé de donner la priorité à ZENEO® Midazolam, ZENEO® Hydrocortisone et ZENEO® Adrénaline, produits qui sauvent des vies et pour lesquels les prix de remboursement seront sensiblement plus élevés, assurant ainsi une meilleure équation économique pour l'entreprise à court terme. ZENEO® Methotrexate pourra néanmoins être un produit intéressant lorsque nos coûts de production auront baissé.

Question 24 : On peut espérer que la BARDA informera les postulants à l'appel d'offre Midazolam avant l'issue de l'année fiscale en cours, soit Septembre 2022.
Etes-vous prêts à attendre cette échéance avant de lancer toute nouvelle opération de financement ?

Réponse du Directoire : Compte tenu du « news flow » très riche attendu, CROSSJECT saura adapter ses moyens de financement à venir (revenus commerciaux, apports de partenaires stratégiques, aides et subventions, ou opérations financières).

***Contexte :** J'avais déjà abordé par écrit ce thème qui m'inquiète un peu. Il s'agit des brevets déposés par Peter Lell, ingénieur spécialiste en pyrotechnie. Il y a bien sur une énorme marche pour achever la mise au point d'un auto injecteur sans aiguille mais il semblait chercher des partenaires lors de son interview sur ARTE. Liste de ses brevets: [Peter Lell Inventions, Patents and Patent Applications - Justia Patents Search](#)*

Question 25 : Les travaux et les brevets de Peter Lell, concomitants des développements de CROSSJECT peuvent-ils constituer une menace pour la plateforme ZENEO®?

Réponse du Directoire : Non, selon notre analyse, les travaux les plus récents portent sur l'injection directe de poudres avec un système pyrotechnique électrique.

B. Liste de questions N°2

Question 1 : Le 30 juin 2022 viennent à échéance limite les bons de souscription permettant soi-disant de souscrire des actions Crossject à 3€, présenté alors comme avantageux. Hors, à ce jour (01/06/2020) le cours se situe à 1,91,8€, soit -32,70% depuis le premier janvier 2022, et - 30,38% depuis 1 an! Quels éléments pouvez-vous porter à la connaissance des actionnaires, qui feront que le cours peut atteindre 3€ ou plus avant le 30 juin 2022?

Réponse du Directoire : Notre espoir de newsflow, à court terme, porte sur des éléments précités, à savoir la certification ISO et la réponse à l'appel d'offres BARDA.

Question 2 : Si ce cours n'est pas atteint ou dépassé, pensez-vous pouvoir reporter à une date ultérieure l'exercice de ces bons de souscription, et sur quelles bases?

Réponse du Directoire : Non, il aurait fallu que cela soit à l'ordre du jour de l'assemblée générale du 8 juin 2022. La direction fera le point à l'issue de la période de souscription.

Question 3 : Etes-vous conscient que cette opération de bons de souscription, si c'est un échec avéré, entame la confiance du marché à l'égard de Crossject?

Réponse du Directoire : si cette émission gratuite de BSA ne devait pas être souscrite significativement, compte tenu du contexte actuel, nous serons bien entendu amenés à réfléchir à un autre mécanisme d'intéressement de nos actionnaires.

Question 4 : Ces derniers temps, des dizaines de milliers d'obligations convertibles ont été transformées en actions, augmentant encore la dilution du capital et l'appauvrissement des actionnaires "normaux". Cela porte à 26.509.022 actions le nombre de titres admis à la cote à fin mai 2022. Je souhaite connaître le nombre d'obligations convertibles de toutes sortes restant à exercer dans le temps.

Réponse du Directoire : Nos partenaires financiers ont su montrer une réelle retenue dans le rythme des conversions dans le contexte boursier difficile de ce début d'année. Au 31 mai, il reste 4 689 126 OC1233 et 7 905 619 OC1224 à convertir, qui donneraient lieu respectivement, sur la base des dernières conversions, à la création de 1 663 882 actions pour les OC1223 et 4 409 138 actions pour les OC1224.