



## Assemblée Générale du 27 juin 2024

### Réponses aux questions posées par un actionnaire

#### **A) Technique ZENEO®- GENERALITES**

*L'essai de bioéquivalence ZEPIZURE® vs DORMICUM® a montré l'intérêt d'injecter en zone ventroglutéale, zone encore plus réactive en termes de biocinétique.*

*Un essai de mesures anthropométriques vient d'être lancé pour caractériser d'autres sites d'injection, mais il n'est pas déclaré comme un requis FDA.*

**Commentaire du Directoire :** La priorité de CROSSJECT est de démontrer l'équivalence de ZENEO® par rapport aux produits de référence. Nous avons construit pour l'étude ZEPIZURE® vs DORMICUM® un protocole permettant d'étudier plusieurs sites d'injection pertinents pour une injection intramusculaire en situation d'urgence. A la lecture des résultats de l'étude clinique, les résultats sont très bons sur la cuisse, site d'injection le plus pertinent pour une injection chez un patient en situation de crise. Nous nous focalisons donc sur cette solution. Pour plus d'information à ce sujet, vous invitons à lire le communiqué de presse paru le 30 mai 2024 à ce sujet (<https://www.crossject.com/fr/espace-finance/communiqués-financiers>).

**Question A.1 :** Cet essai est-il lié et couvert par le contrat BARDA ?

**Réponse du Directoire :** Oui, dans le cadre du NDA ZEPIZURE® afin de définir les conditions d'utilisation sur la population pédiatrique.

**Question A.2 :** Le protocole du nouvel essai de bioéquivalence ZEPIZURE® vs SEIZALAM® intègrera-t-il les résultats de cette étude en étendant les sites d'injection ?

**Réponse du Directoire :** Le synopsis sera publié sur clinicaltrials.gov en temps voulu.

*Il y a très longtemps, CROSSJECT avait évoqué comme débouché la possibilité de réaliser des injections intraoculaires avec la plateforme ZENEO®.*

**Question A.3 :** Ce site particulier d'injection est-il toujours techniquement envisageable ?

**Réponse du Directoire :** CROSSJECT priorise actuellement l'injection intramusculaire et sous-cutanée.



## **B) Activités réglementaires- GENERALITES**

*Le refus des résultats de l'étude de bioéquivalence ZEPIZURE® par la FDA à cause de la non reconnaissance de la référence allemande DORMICUM® a constitué une mauvaise surprise et semble être le chemin critique pour le dépôt de dossier NDA.*

**Question B.1 :** La FDA est-elle la seule agence de régulation dans le monde à exiger un produit de référence certifié sous sa propre autorité pour les essais de bioéquivalence ?

**Réponse du Directoire :** L'utilisation de produits de référence est la règle au niveau mondial. Notre plan de développement est construit sur cette base. Cependant, nous attirons votre attention sur le fait que la FDA considérera les études historiques dans le cadre de l'EUA.

**Question B.2 :** Les programmes ZENEO® Hydrocortisone et Adrénaline nécessiteront ils plusieurs études de bioéquivalence avec des médicaments de référence différents ?

**Réponse du Directoire :** Chaque agence réglementaire attend par défaut une étude de bioéquivalence en comparaison avec un produit de référence enregistré sous son autorité. Si un produit n'est pas une référence commune acceptée par la FDA et l'EMA (demande faite lors d'une consultation préliminaire), une seule étude de bioéquivalence pourra inclure les deux médicaments de référence en comparaison au ZENEO®.

*Le 5 Septembre 2023, vous avez communiqué sur une extension de la qualification ANSM à la production commercialisable par les établissements CROSSJECT.*

**Question B.3 :** Est-ce normal que le certificat GMP de CROSSJECT n'ait pas été mis à jour dans la base EudraGMP ?

**Réponse du Directoire :** Oui, puisque les certificats GMP sont actualisés après inspection. L'autorisation fabricant couvre bien les opérations pharmaceutiques sur les productions commerciales. Cette autorisation est disponible sur le site EudraGMP.

**Question B.4 :** L'ANSM vous a-t-elle qualifié en tenant compte des nouvelles règles de l'annexe 1 des BPF ?

**Réponse du Directoire :** Les opérations pharmaceutiques réalisées par CROSSJECT stricto sensu ne sont pas concernées par l'annexe 1. Cependant, notre système qualité prend en compte la nouvelle annexe 1.



*Nous avons compris des derniers communiqués que la proposition de supply chain aval (remplissage- finishing) a été recalée par la FDA.*

*Nous n'avons pas été recalé par la FDA. Nous avons présenté à la FDA le procédé de fabrication ZENEO®. Outre les données issues de fabrications réalisées chez CENEXI, la FDA nous a demandé de présenter également des données issues du nouveau site.*

**Question B.5 :** La partie amont aux activités de CROSSJECT (fourniture matière première/ production pièces élémentaires) est-elle validée à 100% par la FDA et l'EMA ?

**Réponse du Directoire :** Les consultations réalisées, autant en Europe qu'auprès de la FDA, n'ont apportées aucun questionnement des autorités à ce stade.

*Toujours sur le communiqué du 5 Septembre 2023, vous indiquez que votre client BARDA avait validé à blanc (par le biais de consultants, ex inspecteur de la FDA) les établissements de CROSSJECT.*

**Question B.6 :** Cet audit client avait-il été étendu aux installations belges de remplissage/ finishing de CENEXI et aux fournisseurs de pièces élémentaires ?

**Réponse du Directoire :** La BARDA s'est assurée de la complétude de l'ensemble du processus. La BARDA a pour objectif de sécuriser le projet.

*La nouvelle annexe 1 des BPF amène des contraintes plus sévères dans la production de médicaments stériles et impacte significativement le processus de conception de l'outil industriel.*

*CROSSJECT semble avoir pris le problème à bras le corps comme en témoigne l'accueil et le pilotage du séminaire qualité BF Care en Mars 2024.*

*Si la stérilité de la phase de remplissage- bouchonnage semble un requis élémentaire, il est plus difficile de percevoir les contraintes pesant sur la production du dispositif mécanique. Certaines pièces (conduit, buse, bouchon et son étanchéité) devraient logiquement obéir aux mêmes règles de production.*

*Au niveau des pièces élémentaires, les quelques communications du fournisseur MORA INTERNATIONAL par exemple, montre que les procédés semblent adaptés (laboratoire classe 7, recours à de la robotisation pour les manipulations, etc...).*

*Chez CROSSJECT, le dernier reportage de l'Usine Nouvelle ne signale pas de précautions particulières au niveau des paillasse d'assemblage du dispositif mécanique (pas d'isolateur, simples gants de protection).*



*Par contre, les précautions dans la fabrication des conteneurs en verre ont été documentées par le passé (salle blanche, pyrogénéation, mise en sachet...).*

**Question B.7 :** Pourriez-vous nous résumer les procédés de stérilisation mis en œuvre en amont de la phase de remplissage que l'on comprend validés par l'ANSM (conteneurs en verre et dispositifs mécaniques) ?

**Réponse du Directoire :** Différents procédés de stérilisation sont requis selon les composants à considérer. Ces procédés, confidentiels, répondent aux exigences de la réglementation des dispositifs médicaux.

*L'annexe 1 du BPF suggère également de privilégier les transferts de pièces au sein d'un même isolateur plutôt que de gérer des entrées/sorties de composants stériles.*

*Après le remplissage du conteneur en verre et son bouchonnage, il reste à gérer l'assemblage final (un vissage sous couple contrôlé), l'installation d'un bouchon aseptique et la mise en boîte.*

*Ces opérations sont très spécifiques à ZENEO®.*

**Question B.8 :** Avez-vous prévu d'intégrer les postes d'assemblage du conteneur rempli, de mise en place du bouchon et d'emballage au sein du même isolateur de remplissage ?

**Réponse du Directoire :** ZENEO® ne nécessite pas ce type de contrainte. Toutes les opérations de fabrication de ZENEO® sont réalisées dans les environnements requis. L'ensemble des opérations après le remplissage ne nécessitent pas un environnement contrôlé.

**Question B.9 :** Ces outils pour accomplir les dernières tâches de la gamme de fabrication sont-ils à ce jour automatisés et opérationnels ?

**Réponse du Directoire :** Les procédés pour les dernières opérations de la gamme de fabrication de ZENEO® sont opérationnels. Ceux nécessitant une automatisation le sont.

*L'annexe 1 BPF intègre également de nouvelles règles sur la qualification du personnel sur isolateur et des tests d'ASP à réaliser à chaque lancement de campagne.*

**Question B.10 :** En ajoutant les temps d'arrêt de maintenance, quel objectif de taux d'utilisation d'un isolateur de remplissage vous êtes-vous fixés ?

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles.



**Question B.11 :** Les tests ASP se font-ils en consommant uniquement des conteneurs en verre bouchonnés ou vous faut-il tester les dispositifs complets et finalisés de ZENEO® ?

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles.

**Question B.12 :** Le suivi en stabilité des lots série se fera-t-il sur des injecteurs ZENEO® complets mis en boîte ou simplement sur des conteneurs en verre remplis et étanchés ?

**Réponse du Directoire :** Les études de stabilité sont menées conformément aux requis réglementaires, en adéquation avec le produit et intègrent les deux cas de figure.

### **C) INDUSTRIALISATION**

*CROSSJECT a pour ambition de sauver des vies.*

*Mais le constat est implacable, le cumul des retards programmes lié à la complexité d'obtenir les autorisations de mise sur le marché brise des destins chaque jour.*

*La priorité reste bien sûr de finaliser la R&D mais CROSSJECT donne l'impression de manquer d'ambition dans ses montées en cadence industrielles.*

**Question C.1 :** Pourriez-vous nous donner les objectifs de cadence du plan de production sur 2025, 2026, 2027 en prenant en compte le goulot d'étranglement sur l'ensemble de la supply chain ?

**Réponse du Directoire :** Notre capacité de production actuelle est suffisante pour répondre à la commande BARDA (766 000 unités sur 3 ans) et assurer le lancement de ZEPIZURE®. Les augmentations de capacité se feront progressivement et seront autofinancées par les ventes.

**Question C.2 :** Quand vous donnez des capacités industrielles annuelles, s'agit-il :

- d'une production nette dédiée à la vente ou aux essais cliniques ?
- ou bien une production brute à laquelle il faut retrancher tous les consommables utilisés pour les contrôles ou la qualification du personnel ?

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles. Se reporter à la question C.1.

**Question C.3 :** S'il est question de production brute, quel ratio moyen faut-il appliquer pour évaluer la production nette de ZENEO® remplis ?

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles. Se reporter à la question C.1.



**Question C.4 :** Suite au communiqué du succès de l'augmentation de capital, confirmez-vous l'engagement de votre plan d'industrialisation 2024 avec entre autres

- Construction d'une seconde salle blanche pour le conditionnement des conteneurs en verre?
- Intégration d'une seconde unité de trempe thermique ?

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles. Se reporter à la question C.1.

*Vous aviez également pour ambition d'atteindre 1.2Mu/an dès 2024.*

*Vous avez annoncé un record de production mensuelle pour le traitement thermique (100000u en Novembre 2023);*

*Les détails donnés sur l'article de l'Usine Nouvelle suggèrent que le dernier goulot de production se situe au niveau des paillasse d'assemblage à dupliquer en sus de la qualification du personnel supplémentaire.*

**Question C.5 :** Confirmez-vous qu'un investissement sur les postes d'assemblage suffit à atteindre une capacité de 1.2Mu/an de ZENEO® Parc ? *(confirmation article Usine Nouvelle du 28/03/2024)*

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles. Se reporter à la question C.1.

#### **EUROFINS:**

*En analysant l'enchaînement des communications de CROSSJECT, on comprend que la sélection définitive d'EUROFINS pour assurer la prestation BARDA s'est faite après le point d'activité de début Février 2024 sous format vidéo.*

**Question C.6 :** Confirmez-vous que la sélection d'EUROFINS a été actée entre février et début mars 2024 ?

**Réponse du Directoire :** La décision de travailler en double sourcing est antérieure. Notre décision a été de présenter à la FDA et à la BARDA le site le plus opérationnel en termes de cadence et de qualité.

*Si c'est le cas, c'est un choix stratégique lourd qui ne "coûte " que 9 mois à 1 an de décalage. Cela sous-entend que la gestion du risque CDMO avait été anticipée (voir questions sur la double source CDMO en AG 2023) et que l'industrialisation est en toute logique bien avancée.*



**Question C.7 :** Avez-vous déjà procédé à des remplissages de lots chez EUROFINS ?

**Réponse du Directoire :** Oui. Une communication plus détaillée sera réalisée ultérieurement.

**Question C.8 :** Si oui, à quelle période ces opérations ont-elles été initiées et validées ?

**Réponse du Directoire :** Se référer à la question C.7.

*EUROFINS se présente comme un CDMO agile et flexible, capable de produire de petits lots cliniques ou commerciaux.*

*Cette société vient de réaliser un important effort de mise à niveau sur ces unités de remplissage stérile et revendique un historique de zéro défaut sur les tests MFT.*

**Question C.9 :** CROSSJECT dispose-t-elle de l'exclusivité d'un isolateur de remplissage chez EUROFINS ?

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles.

**Question C.10 :** La partie très spécifique de finishing (vissage du conteneur + mise en place du bouchon) et l'emballage sont-ils intégrés au sein de l'isolateur de remplissage EUROFINS ou ces opérations sont-elles réalisées sur des postes externes nécessitant un transfert de pièces stériles ?

**Réponse du Directoire :** Se référer à la question B8.

**Question C.11 :** Quelle est la cadence atteinte aujourd'hui sur la partie aval intégrant EUROFINS (remplissage, finition et emballage) et va t'elle évoluer d'ici fin 2025 ?

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles à ce stade.

#### **CENEXI:**

*Dans ses communiqués antérieurs ou interviews, CROSSJECT a toujours revendiqué que l'isolateur pilote de remplissage chez CENEXI (250000u/an) était apte à assurer le début de la production BARDA.*

**Question C.12 :** Pourriez-vous nous donner plus de détails techniques sur la cause du veto FDA sur l'utilisation du premier isolateur de remplissage CENEXI ?

**Réponse du Directoire :** Il n'y a pas de veto FDA. Se référer à la question B.4.



*Le CDMO CENEXI revendiquait une conformité aux GMP de la FDA.  
Mais son site de Fontenay avait été sanctionné d'un défaut qualité par l'ANSM en 2023.*

**Question C.13 :** Faut-il comprendre que les procédés de stérilité ne sont pas reconnus conformes par la FDA sur l'isolateur pilote actuellement ?

**Réponse du Directoire :** Non. Se référer à la question B.4.

**Question C.14 :** L'isolateur pilote de CENEXI est-il encore apte à servir pour une application?

**Réponse du Directoire :** Oui.

*Les communiqués et les interviews n'ont pas remis en cause le contrat CENEXI.  
Mais une telle situation sème le doute.*

**Question C.15 :** Le contrat entre les sociétés CROSSJECT et CENEXI est-il toujours en vigueur?

**Réponse du Directoire :** Oui.

**Question C.16 :** Si oui, pourriez nous faire un point d'avancement sur le déploiement de l'isolateur #2 grande cadence prévu initialement au contrat cadre 2020 pour 2023?

**Réponse du Directoire :** Les discussions sont en cours.

**Question C.17 :** En cas de rupture de contrat, un nouveau façonnier (en plus d'EUROFINS) est-il en cours de sélection ?

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles.

#### **D) ZEPIZURE®-ZEPISOR®:**

*Suite au retard programme, l'actionnariat peut être surpris que le reste à faire du programme Midazolam ait mis autant de temps à être défini auprès de la FDA.  
Il est vrai que le côté en général taiseux d'un certificateur ne facilite pas l'optimisation des programmes et que d'autres concurrents directs ont essuyé les mêmes déconvenues face aux retours FDA. (OREXO, AKTIVPHARMA (?), ARS...)*

*Dans le cadre de l'EUA, on comprend des communiqués que la qualification de la nouvelle ligne de remplissage fait le chemin critique avant production BARDA.  
Vous avez déclaré que la feuille de route était à présent clairement établie jusqu'au dépôt du dossier NDA.*



**Commentaire du Directoire :** Les produits contre les crises d'épilepsie dans un premier temps sur le Status Epilepticus et dans un second temps sur les crises plus larges (tant pour l'adulte que pour l'enfant) s'appellent ZEPIZURE®.

**Question D.1 :** Avez-vous reçu un engagement formel de la FDA décrivant les attendus pour l'EUA, un équivalent à une Complete Response Letter (CRL) dans le cadre d'un NDA ?

**Réponse du Directoire :** La FDA a effectivement clarifié ses attentes au cours du premier trimestre 2024.

*Aucune communication n'a été faite sur le lot d'industrialisation pédiatrique ZEPISOR® et les 6 lots d'enregistrement ZEPIZURE®/ZEPISOR® prévus pour 2023 :*

*Le marché pédiatrique bien que de taille plus restreinte est en cours d'élaboration et sera précisé après l'enregistrement du produit adulte.*

**Question D.2 :** Certains de ces lots ont-ils été produits ?

**Réponse du Directoire :** Se référer à la question D.1.

**Question D.3 :** Si oui, sont-ils rebutés suite au verdict de la FDA ?

**Réponse du Directoire :** Se référer à la question D.1.

**Question D.4 :** Pourront-ils supporter des dossiers d'AMM auprès d'autres agences comme l'EUA ?

**Réponse du Directoire :** Se référer à la question D.1.

*Vous avez collecté des données supportrices de résultats de stabilité long terme sur le lot clinique de bioéquivalence finalisé chez CENEXI fin 2021.*

**Question D.5 :** La FDA a-t-elle exigé une durée minimale de stabilité sur les lots d'enregistrement avant de signer l'EUA ?

**Réponse du Directoire :** Oui. Données confidentielles.

**Question D.6 :** L'EUA prévue pour le T1 2025 portera t'elle aussi sur le programme pédiatrique ZEPISOR® ou ce dernier fera-t-il l'objet d'un avenant ?

**Réponse du Directoire :** L'EUA portera sur ZEPIZURE® 10mg dans la population adulte.



*Pour le NDA, le chemin critique annoncé semble être lié à l'étude de bioéquivalence à refaire en intégrant au protocole un médicament de référence américaine.*

**Question D.7 :** Suite aux résultats de l'étude anthropométrique en cours, allez-vous étendre les sites d'injection étudiés au protocole de ce nouvel essai de bioéquivalence "américain" ?

**Réponse du Directoire :** Les résultats cliniques acquis sont très satisfaisants sur le site d'injection cuisse. Nous nous concentrons donc sur ce site.

**Question D.8 :** Est-ce bien la seule demande à risque sur le chemin du dépôt du dossier NDA ?

**Réponse du Directoire :** L'EUA sera basé sur l'étude clinique déjà publiée. Un complément de bioéquivalence est en cours de préparation pour le NDA.

*Le temps standard d'une instruction de dossier NDA par la FDA est de 10-13 mois.*

**Question D.9 :** Avez-vous déjà pu négocier le statut de priority review pour l'instruction du dossier NDA ZEPIZURE® ?

**Réponse du Directoire :** Nous informerons le marché en cas d'obtention d'un statut d'examen réglementaire particulier pour le NDA, comme nous l'avons fait pour la confirmation de l'éligibilité à l'EUA.

*Des exemples récents de dossiers concurrents ont montré des temps d'investigation très courts, réduits à quelques mois (RAFA LABORATORIES moins de 4 mois et demi pour l'injecteur Midazolam; OREXO 3 mois simplement après leur correctif industriel).*

**Question D.10 :** Pouvons-nous nous attendre à un temps d'instruction du dossier ZEPIZURE®- ZEPISOR® après dépôt du dossier NDA aussi réduit compte tenu de l'ensemble des sujets balayés ces dernières années et d'un niveau de risque et criticité maîtrisés sur le reste à faire ?

**Réponse du Directoire :** Se référer à la question D.9.



*Un concurrent (ARS) a mené une campagne promotionnelle intensive (voire agressive) et coûteuse sur les réseaux avant l'obtention de son NDA.*

**Question D.11 :** SYNEOS HEALTH engagera-t-il une promotion du produit et de la marque sur les réseaux américains à partir du dépôt du dossier NDA ou attendrez-vous l'obtention du NDA ZEPIZURE® ?

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles.

*La nouvelle feuille de route EUA/NDA laisse entendre un besoin en production nouveau de lots cliniques / de développement qui pourrait être une source de financement.*

**Question D.12 :** La BARDA accepte-t-elle de prendre en charge cette activité générée par la sélection d'un nouveau façonnier au titre des frais R&D- CLIN001 ?

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles.

*Le contrat Europe ZEPIZURE® a été redimensionné.*

*Au printemps 2023, nous savions qu'une négociation était en cours avec DESITIN pour l'extension géographique du contrat au-delà de la région germanique, et éventuellement des discussions sur d'autres spécialités du portefeuille.*

*Depuis un nouveau contrat étendu à 11 pays européens a été signé sans évolution du reste à payer sur l'accord de licence.*

*Toute la partie réglementaire est à présent sous l'autorité de CROSSJECT, ainsi que les frais associés.*

**Question D.13 :** Dans le cadre de ce nouvel accord, le prix de vente unitaire vu par CROSSJECT augmente-t-il significativement ?

Si oui, pourriez-vous donner un ordre de grandeur de l'augmentation ?

**Réponse du Directoire :** Ce nouveau contrat intègre mieux les coûts de production de CROSSJECT.

**Question D.14 :** Le programme pédiatrique ZEPISOR® fait-il aussi partie de cet accord ?

**Réponse du Directoire :** L'accord porte sur ZENEO® Midazolam en épilepsie (hors stockpiling comme contre-mesure médicale en cas d'attaque aux agents neurotoxiques).



*Le premier contrat commercial a été dénoncé sans pénalité, mais jamais le partenariat avec DESITIN n'a été formellement remis en cause.*

**Question D.15 :** À défaut de connaître le nouveau partenaire distributeur, pouvez-vous nous confirmer que DESITIN ne fait plus partie du portefeuille client ?

**Réponse du Directoire :** Nous ne souhaitons pas répondre à des questions positives ou négatives sur l'identité du partenaire, qui contractuellement n'est pas rendue publique.

*La réglementation australienne semble s'aligner sur les décisions de la FDA (protocole d'échange de données).*

**Question D.16 :** Si oui, avez-vous une idée du temps nécessaire pour l'accord de commercialisation australo-néozélandais de la TGA après obtention du NDA américain ?

**Réponse du Directoire :** Les dossiers de dépôt européens et américains pourront servir de base aux demandes sur ces territoires. La soumission australo-néozélandaise est à la charge d'AFT.

*L'annonce de la commercialisation directe de ZEPIZURE® aux Etats-Unis a été une énorme et heureuse surprise.*

*Malgré toutes les données fournies lors de la conférence de San Francisco, il est incompréhensible que les analystes suivant la valeur n'aient pas modifié leur modèle de valorisation de CROSSJECT.*

*Le système de distribution aux États-Unis est assez complexe avec quelques grossistes, les pharmacies et le mécanisme de rabais vers la sécurité sociale Medicare.*

*Pour rappel, vous avez évoqué un prix de 600\$ unitaire.*

**Question D.17 :** En distribution directe, pourriez-vous nous donner un ordre de grandeur en % du CA encaissé par CROSSJECT par rapport au prix de vente facial [60-65% ?] ?

**Réponse du Directoire :** Le « Gross-to-Net » n'est jamais public et constitue une information commercialement sensible.



*Lors de l'AG23, vous aviez également surpris en évoquant un conditionnement de ZEPIZURE® par lot de 10 unités.*

*En janvier, vous avez précisé qu'une frange d'environ 100000 patients épileptiques américains étaient très mal stabilisés et souffraient de 4 à 5 troubles par mois.*

*On comprend à présent que le conditionnement par 10 s'adresse à cette patientèle.*

**Question D.18 :** Ferez-vous un effort commercial sur la fixation du prix de ces lots ou seront-ils vendus aux alentours de 6000\$ ?

**Réponse du Directoire :** L'information prix est une donnée commercialement sensible. Le packaging par 10 est destiné à la BARDA et aux institutions, quand le packaging unitaire est le plus pratique pour être porté en permanence par les patients.

*Lors du dernier communiqué évoquant le retard calendaire EUA, vous avez de nouveau précisé que le NDA ZEPIZURE® serait accordé pour le status epilepticus (crises d'épilepsie convulsives majeures).*

*Il existe plusieurs autres traitements pour traiter les troubles plus mineurs et parfois avant-coureurs d'une crise majeure (seizure clusters).*

*En particulier 2 sprays nasaux, dont l'un délivre également 10mg de Midazolam.*

*Ces dispositifs ne sont pas ergonomiquement adaptés au traitement d'une crise convulsive et présente un risque de sous dosage plus important qu'une voie intramusculaire.*

*La littérature pharmaceutique limite aussi l'administration de Midazolam à 10mg maxi sur 3 jours glissants et pas plus de 50mg sur un mois.*

*Il y aurait donc un risque pour un patient, de se sous doser dans un premier temps avec un spray nasal, puis suite à la dégradation de son état, s'injecter 10 mg supplémentaires de Midazolam avec ZEPIZURE®.*

*Dans le dernier courrier spécifiquement envoyé aux actionnaires ciblés par l'AK, vous semblez acter une nouvelle stratégie pour répondre au traitement de ces crises mineures.*

*Cela passerait par le développement de nouveaux dosages.*

**Question D.19 :** Quel objectif de date vous êtes-vous fixés pour présenter à la FDA les dossiers ZEPIZURE® 5mg et ZEPISOR® 2.5mg ?

**Précision du Directoire :** Les produits contre les crises d'épilepsie, dans un premier temps sur le Status Epilepticus, et dans un second temps sur les crises plus larges (tant pour l'adulte que pour l'enfant), s'appellent ZEPIZURE®.

**Réponse du Directoire :** Les calendriers au-delà de Status Epilepticus sont pour le moment confidentiels.



**Question D.20 :** Avez-vous déjà eu un premier retour positif de la FDA pour votre approche de réponse aux crises d'épilepsie mineures (Seizure Clusters) ?

**Réponse du Directoire :** Se référer à la question D.19.

*Dans les graphiques des perspectives de vente de la concurrence présentés à San Francisco, les ventes du spray nasal Midazolam (NAYZILAM®) s'effondrent à compter de 2027 malgré une belle croissance depuis 2020.*

**Question D.21 :** Les analystes ont-ils déjà intégré le champ d'application élargi de ZEPIZURE® dans ces prédictions de ventes ?

**Réponse du Directoire :** Les analystes sont indépendants. Ils réviseront probablement leur modèle au fur et à mesure de l'avancée du programme ZEPIZURE® et à partir des éléments adéquats que nous communiquerons.

**Question D.22 :** Existe-t-il la même restriction de prescription du Midazolam associé à du Diazepam, deux principes actifs de la même famille des benzodiazépines ?

**Réponse du Directoire :** Les restrictions s'appliquent quel que soit le mode d'administration. L'étude RAMPART installe Midazolam intramusculaire comme le traitement de référence.

*Vous avez fixé l'obtention de l'EUA au T1-2025 .  
Au cours du S2-2024, vous allez collecter des résultats intermédiaires qui augmenteront l'indice de confiance sur les attendus FDA.*

**Question D.23 :** Peut-on espérer une livraison anticipée des premiers lots BARDA avant la signature EUA comme l'autorise le PAHPRA (Pré-positionnement anticipé dans le SNS sans autorisation d'administration) ?

**Réponse du Directoire :** L'obtention de l'EUA est nécessaire pour livrer la BARDA.



## **E) ZENEO® HYDROCORTISONE:**

*Au cours de la présentation des résultats de son troisième trimestre, le client ETON PHARMACEUTICALS avait fourni quelques informations sur l'avancement du programme ZENEO® Hydrocortisone.*

*Le remplissage des lots d'enregistrement était décalé à début 2024. Ils ont aussi informé leurs actionnaires qu'il fallait tabler sur un cycle de 12 mois de stabilité et de 13 mois pour l'instruction du dossier.*

**Question E.1 :** Suite à la re-planification des programmes au tour d'EUROFINS, quel est le nouvel objectif de date pour sortir le lot clinique et les lots d'enregistrement ZENEO® Hydrocortisone ?

**Réponse du Directoire :** L'objectif est un dépôt de dossier de demande d'AMM et NDA en 2025.

**Question E.2 :** L'hydrocortisone étant un principe générique, la FDA n'attend elle pas plutôt 6 mois minimum d'études de stabilité sur lots d'enregistrement avant dépôt du dossier NDA ?

**Réponse du Directoire :** Le statut générique d'un principe actif ne prévaut pas sur les stabilités d'un médicament.

*Les victimes de crises surréaliennes aiguës ne disposent pas de solutions d'injection adaptées à leur pathologie.*

**Question E.3 :** L'instruction du dossier ZENEO® Hydrocortisone sous "priority review" ne s'impose-t-elle pas naturellement ?

**Réponse du Directoire :** Une « priority review » ferait sens effectivement, la FDA évalue cela indépendamment au moment du dépôt de dossier de NDA.

*ETON PHARMACEUTICALS a également confirmé que la formulation était au point. Ils ont émis une idée assez étrange qui consistait à mettre dans un premier temps sur le marché des seringues pré-remplies de la solution de ZENEO® Hydrocortisone.*

**Précision du Directoire :** CROSSJECT dispose d'une formulation Hydrocortisone brevetée et stable.



**Question E.4 :** Cette option de seringues pré-remplies est-elle écartée ?

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles.

*Même question que l'an dernier sur le développement d'un injecteur concurrent sur lequel rien ne filtre (ATRS1902- ANTARES-HALOZYME).*

**Question E.5 :** Ce programme d'injecteur concurrent à ZENEO® Hydrocortisone a-t-il été abandonné ?

**Réponse du Directoire :** Nous ne trouvons effectivement pas de données récentes sur le programme ATRS1902.

#### **F) ZENEO® ADRENALINE:**

*La réglementation est évolutive, et un concurrent (ARS) s'est vu récemment demander de quantifier le taux de nitrosamine dans son dispositif.*

*Nous rappelons que l'injection intramusculaire en particulier avec ZENEO présente une variabilité beaucoup plus faible qu'une injection intranasale en général.*

**Question F.1 :** Avez-vous procédé à la mesure du taux de nitrosamine sur la nouvelle formulation d'adrénaline ?

Si oui, êtes-vous conformes aux nouvelles exigences FDA ?

**Réponse du Directoire :** Les teneurs en nitrosamine font partie des requis standards.

*La concurrence s'étoffe sur le marché de l'adrénaline, en particulier dans le sans aiguille même si aucune de ces nouvelles solutions n'a encore obtenu d'accord de mise sur le marché. Comme c'est le cas pour le marché du Naloxone, on peut craindre des offensives sur les prix instaurés par le produit référence "EPIPEN®" (ARS a déjà annoncé des kits de double dose à 200\$ avec 25\$ de reste à charge pour les assurés contre 300\$ pour les kits génériques ou 600\$ pour EPIPEN® toujours largement leader).*

**Question F.2 :** Cette nouvelle donne ne vous pousse-t-elle pas à vous lancer sur de la distribution directe aux États-Unis de ZENEO® Adrénaline, même si les efforts de promotion seront d'un autre niveau que pour le marché plus concentré de ZEPIZURE® ?

**Réponse du Directoire :** Nous examinons toutes les options. Nous avons annoncé la commercialisation en direct de ZEPIZURE®, mais n'avons rien précisé concernant ZENEO® Adrénaline.



*Un autre concurrent (OREXO - OX640®) annonce des résultats spectaculaires sur la stabilité pour sa formulation adrénaline conditionnée sous forme de poudre. L'occurrence d'utilisation d'un injecteur d'adrénaline étant très faible, le coût d'amortissement annuel de la prévention pourra également être un argument économique fort.*

**Question F.3 :** Le programme de stabilité sur la nouvelle formulation d'adrénaline lancé en 2020 est-il toujours en cours ?

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles.

**Question F.4 :** Avez-vous statué sur la durée de péremption qui sera proposée lors du dépôt du NDA de ZENEO® Adrénaline ?

**Réponse du Directoire :** Nous visons une durée de péremption supérieure à celle des auto-injecteurs d'Adrénaline commercialisés actuellement.

*Le kit de deux injecteurs à aiguille (mais les sprays nasaux seront aussi conditionnés par paire) avaient été imposés par la FDA à cause des problèmes de fiabilité et des résultats de facteurs humains mitigés.*

*Mais 10% des chocs anaphylactiques nécessitent aussi une seconde dose.*

**Question F.5 :** Suite à vos discussions avec la FDA, avez-vous progressé sur le nombre d'injecteurs proposés dans un kit à la vente ?

**Réponse du Directoire :** Nous envisageons des packagings par 1 et par 2.

*En lisant les publications d'études de bioéquivalence des concurrents, on se rend compte que les résultats sont très hétérogènes.*

*La FDA semble prendre comme base de référence l'auto injecteur à aiguille leader du marché (EPIPEN®) qui a l'avantage d'être le plus rapide à faire décoller l'AUC 0-10 minutes.*

*Ce concurrent a par l'intermédiaire d'une convention citoyenne demandé que les profils de concentration soient encadrés par celles de deux injecteurs à aiguille sur le marché.*

*Les résultats détaillés de la bioéquivalence ZEPIZURE® vs DORMICUM® ont montré la biocinétique très favorable du dispositif ZENEO®.*

*Mieux encore, en zone ventroglutéeale les concentrations du principe actif augmentent encore plus vite au cours des premières minutes.*

*L'adrénaline a néanmoins des propriétés vasoconstrictrices spécifiques qui ne permettent pas de lever le risque, même si CROSSJECT s'est toujours montré confiant sur cet essai clinique.*



**Question F.6 :** En phase de développement, avez-vous d'une manière ou d'une autre étudié la bioéquivalence de ZENEO® Adrénaline (sur modèle animal par exemple) ?

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles.

**G) ZENEO® NALOXONE:**

*Sur le marché US, la concurrence sur le Naloxone s'est encore intensifiée au cours de cette dernière année avec de nouveaux entrants (OREXO, OPVEE, etc...).*

*Le marché se segmente de plus en plus, autant au niveau des dosages que des principes actifs comme le Nalméfène, soutenu par la BARDA.  
Il y a aussi l'ouverture du marché OTC avec des prix faciaux tirés vers le bas, des projets de lois étatiques cherchant à caper les tarifs ou encore les réparations associées aux procès des Opioides.*

**Question G.1 :** Est-il judicieux de poursuivre le développement de ZENEO® Naloxone dans ce contexte ?

**Réponse du Directoire :** Le projet est toujours dans notre pipeline sans être dans les trois produits prioritaires. Il y a effectivement des segments de marché intéressants.

**H) Sollicitation société pharmaceutique américaine**

*En 2023, le chiffre d'affaires ne mentionne pas de ventes avec ce laboratoire américain anonyme contrairement à 2022.*

**Question H.1 :** Ce prospect américain est-il une piste toujours d'actualité ?

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles.

**I) Consortium de recherche hErOISme- O-GlcNAcylation**

*Exceptées-quelques publications de grande qualité de la part de l'Institut du Thorax, la communication autour du projet hErOISme est très limitée.  
Les équipes semblent vraiment en phase de recherche fondamentale, le mécanisme d' O-GlcNAcylation n'est pas entièrement maîtrisé, le choix du modèle animal pour des essais cliniques fait débat, toute l'évaluation bénéfice-risque chez l'adulte reste à établir, etc.*

*Sur le faible budget de 800000€ alloué à cet ambitieux programme, 189000 € seront affectés à CROSSJECT.*



**Question I.1 :** Engagerez-vous les activités du projet hErOISme en 2024 ou en 2025?

**Réponse du Directoire :** Nous répondons aux engagements du projet.

*La BARDA est aussi en quête de solutions dans l'urgence traumatique.  
Et on peut imaginer que la force de frappe au niveau budgétaire est sans commune mesure.*

**Question I.2 :** Un élargissement du consortium à la BARDA est-elle envisageable ?

**Réponse du Directoire :** Ce projet est soutenu par le ministère des Armées (français), qui est impliqué dans l'OTAN.

## **K) HERA**

*HERA qui était supposée être l'équivalent de la BARDA européenne semble s'enliser avec une réduction de ses budgets de 30%.*

*Il est difficile pour le grand public européen de comprendre ce qu'ils font et où ils vont.*

*Malgré l'innovation que représente le concept ZENEO®, il n'y a pas eu de débouché au titre des volets HERA Invest/ Plan innovation Santé 2030 (lui aussi dénoncé comme une coquille vide par le LEEM en début d'année).*

*Une commande ZEPIZURE® pour renforcer les moyens de lutte dans la défense CBRN européenne ne serait pas illogique dans le contexte actuel (Russie et Iran identifiés comme des menaces terroristes majeures, front ukrainien, JO 2024 de Paris, etc.).*

**Question K.1 :** Êtes-vous toujours en relation avec HERA pour discuter la fourniture de moyens de préventions CBRN (agents neurotoxiques, opioïdes, etc...) ?

**Réponse du Directoire :** Il y a des programmes d'achat de contre-mesures médicales ayant une AMM ou un Accès Précoce.

## **L) LOGISTIQUE**

*ZENEO® contient une petite quantité de matériau énergétique qui pourrait poser problème au niveau des contrôles de sécurité aérienne.*

**Question L.1 :** Avez-vous abordé avec la FAA et l'EASA, le passage au contrôle de sécurité d'un patient porteur d'un ZENEO® (détection de trace d'explosif, effet du passage aux rayons X sur le principe actif, etc...) ?

**Réponse du Directoire :** Le dispositif complet répond aux exigences de l'ONU au travers d'une classification « hors classe 1 » obtenue auprès de l'INERIS.



Cette classification affranchit de restriction tant pour le transport individuel que pour le transport par palette.

**Question L.2 :** Le fret aérien de conteneurs de ZENEO® sera-t-il autorisé (cumul de matériau énergétique) ?

Et si oui, nécessitera-t-il l'utilisation de caisses navettes spécifiques (scellées, niveau de résistance au feu, suivi de températures, etc...) ?

**Réponse du Directoire :** Le dispositif complet répond aux exigences de l'ONU au travers d'une classification « hors classe 1 » obtenue auprès de l'INERIS.

Cette classification affranchit de restriction tant pour le transport individuel que pour le transport par palette.

*Aux États-Unis, la commercialisation de ZEPIZURE® sera directe.*

*Il faudra donc assurer les livraisons aux grossistes sélectionnés, qui sont peu nombreux (3 majors et éventuellement des grossistes de spécialité).*

**Question L.3 :** Comment avez-vous choisi de gérer les livraisons des lots à ces grossistes?

Est-ce qu'il s'agira d'envoi de commandes directes en sortie de chez le CDMO ou devrez-vous investir dans des entrepôts de stockage et une équipe logistique sur le territoire américain?

**Réponse du Directoire :** En cours d'élaboration.

## **M) FINANCEMENT**

*À l'occasion du lancement de la dernière augmentation de capital, vous avez annoncé attendre un jalon de paiement de 500000 €.*

**Question M.1 :** Quelle est l'origine de ce jalon de paiement ? Le programme Hydrocortisone avec ETON PHARMACEUTICALS ?

**Réponse du Directoire :** Données confidentielles.

*L'augmentation de capital a été largement souscrite.*

*Les 6M€ hors participation de Gemmes Venture ont été apportées par l'actionnariat qui adhère au projet.*

*En cas de réussite de la souscription à 100%, vous aviez prévu d'intégrer au plan de trésorerie le remboursement de certaines dettes.*



**Question M.2 :** Comptez-vous rembourser en numéraire les 4 traites prévues pour HCM cette année ? Et s'il n'est pas possible de prendre un engagement aussi lointain, pourriez-vous nous dire comment la première traite du 28 Juin sera honorée?

**Réponse du Directoire :** La première échéance sera remboursée comme prévu contractuellement. Les remboursements futurs sont au choix de la société et se feront seront la meilleure solution.

*GEMMES VENTURE avait provisionné à minima 4M€ supplémentaires pour garantir l'AK, somme qui n'a pas été utilisée.*

**Question M.3 :** Existe-t-il une convention de compte courant associé entre GEMMES VENTURE et CROSSJECT ?  
Et si oui, Gemmes Venture est-il prêt à compléter quelques règlements de jalons HCM en cas de faiblesse du cours de bourse, étant lui-même exposé aux effets dilutifs ?

**Réponse du Directoire :** Gemmes Venture apporte historiquement son soutien à CROSSJECT par des souscriptions en capital et non par des avances à ce stade.

*Le financement "hybride" HCM qui est simplifié à tort comme une OCA sur les détracteurs des réseaux voire une certaine presse, prévoit une option pour une seconde tranche de financement jusqu'à 5M€ à l'obtention de l'EUA, levée de fonds possible jusqu'à mi-2025.*

**Question M.4 :** Par rapport à l'ensemble des informations que vous détenez et le plein succès de l'augmentation de capital, pensez-vous que les probabilités de recourir à cette deuxième tranche HCM sont moindres que si l'EUA avait été signée au S1-2024 ?

**Réponse du Directoire :** La deuxième tranche est une sécurité qui sera utilisée ou non en fonction du besoin.

**Question M.5 :** Serait-il possible de connaître la position de VESTER au capital après l'augmentation de capital ?

**Réponse du Directoire :** Nous ne disposons plus de l'autorisation de VESTER de communiquer sur sa position.



## **N) FISCALITÉ**

*ZEPIZURE® va être distribué en direct aux États-Unis, et on peut s'interroger sur la partition du Chiffre d'Affaires qui sera décidée entre les entités françaises et américaines de CROSSJECT.*

**Question N.1 :** Avez-vous une idée du ratio de CA à partager entre CROSSJECT et sa filiale américaine pour le marché ZEPIZURE®-ZEPISOR® ?

**Réponse du Directoire :** Non. Le sujet sera étudié en temps voulu.

*La partie française gère la R&D et la fabrication du dispositif.*

*Elle est à la fois une entreprise pharmaceutique et une entreprise de production en micromécanique.*

*Le LEEM avait dénoncé les taxes sectorielles en début d'année qui pouvaient grever jusqu'à 60% du CA.*

**Question N.2 :** Dans le système fiscal français actuel, pourriez-vous nous résumer les prélèvements fiscaux spécifiques en France (hors IS) et une estimation de leur ratio sur une base de CA ou de résultats avant IS sur une "Specialty Pharma" comme CROSSJECT ?

**Réponse du Directoire :** La fiscalité est un sujet qui sera traité ultérieurement et qui prendra en compte un déficit reportable supérieur à 100 millions d'euros.

**Question N.3 :** Les sociétés américaines sont imposées à la taxe fédérale sur les revenus, des taxes étatiques et éventuellement locales. Dans le système américain actuel, y a-t-il un impôt sectoriel spécifique à la distribution de médicaments ?

**Réponse du Directoire :** Se référer à la question N.2.

**Question N.4 :** Pourrait-on avoir un ordre d'idée des prélèvements américains sur la base du CA de la filiale ?

**Réponse du Directoire :** Se référer à la question N.2.



## **O) COMMUNICATION - ÉVOLUTION BOURSIERE**

*CROSSJECT a vécu un parcours boursier chaotique au cours de ce premier semestre 2024. Après un bon départ cohérent avec l'annonce de distribution directe de ZEPIZURE® US, le titre a consolidé de 20% (vers 5EUR).*

*Le point d'activité de début février sous la forme d'une vidéo en anglais vue en direct par une centaine de personnes et mise en ligne une semaine plus tard a précipité le titre de manière incompréhensible.*

*L'annonce du financement hybride HCM plutôt astucieux a remis un coup de pression sur la valeur.*

*L'article de l'Usine Nouvelle du 28 Mars 2024 a été précédé d'une baisse de 10% du titre fragilisé quelques jours avant.*

*L'annonce du retard du programme ZEPIZURE® US de 9-12 mois a logiquement été sanctionnée sur un niveau de cours déjà massacré.*

*Sur toute cette séquence, seulement 10% du capital a été échangé.*

**Question O.1 :** Avez-vous mené une enquête pour identifier l'origine des mouvements baissiers suspects et exagérés par rapport à la nature des évènements ?

**Réponse du Directoire :** CROSSJECT n'a pas mené une telle enquête. C'est très complexe et multifactoriel.

**Question O.2 :** Il y a-t-il eu un problème de timing entre la publication de l'article de l'Usine nouvelle publié en fin de séance (jeudi 28 mars 16h30) et le communiqué de CROSSJECT du Mardi 2 avril doublé d'une suspension du cours ?

**Réponse du Directoire :** CROSSJECT ne maîtrisait ni le timing ni le contenu de l'article de l'Usine Nouvelle. Il se trouve qu'un communiqué était en préparation avec des éléments de timing qui devaient être validés avec la BARDA. Il est d'usage pour les sociétés cotées sur Euronext de suspendre la négociation de l'action si un communiqué de presse est publié pendant les heures d'ouverture de la Bourse.

*Le titre CROSSJECT fait face, comme de nombreuses valeurs à un traitement très négatif sur les réseaux sociaux.*

*Ces attaques ne se limitent pas à des critiques constructives voire à des coups d'éclat ponctuels mais à un véritable travail de sape qui dure depuis des années de la part de certains profils. Elles tombent très souvent sous le coup de la loi.*

*Les insultes personnelles envers les dirigeants (railleries, mise en cause de l'honnêteté ou des compétences, etc.) , le dénigrement de l'injecteur ou la remise en cause systématique de la sincérité de la communication de la société sont quelques exemples de diffamation publique. Il n'est pas rare que les critiques se doublent de diffusion de fausses informations, et même parfois de réécriture à l'envers des communiqués officiels.*



*Les préjudices pour l'actionnariat et la société qui a encore besoin partiellement du marché pour ses financements sont difficiles à évaluer mais malheureusement bien réels.*

**Question O.3 :** La défense de la réputation de CROSSJECT sur les réseaux publics fait-elle partie des thèmes travaillés avec votre conseil SYNEOS HEALTH dans le cadre de sa transformation en Specialty Pharma ?

**Réponse du Directoire :** Ce n'est actuellement pas le cas. Notre principal objectif reste l'exécution de nos plans stratégiques et l'atteinte de nos objectifs.

*Une petite dizaine de profils très actifs et facilement identifiables portent atteinte à l'image de marque de CROSSJECT depuis des années en toute quiétude.*

*Il est difficile de comprendre les motivations cachées derrière ces interventions répétées. La loi de Pareto s'appliquant à tous les domaines, on peut imaginer que cibler ces individus tempèrerait 80% des débordements illégaux sur les réseaux principaux.*

**Question O.4 :** Avez-vous par le passé été tentés d'engager des poursuites pénales à l'encontre de ces intervenants réguliers ?

Et sinon, allez-vous faire preuve de moins de laxisme à l'approche des échéances commerciales ?

**Réponse du Directoire :** Les procédures disponibles pour les sociétés par rapport à ce sujet restent complexes et aléatoires.

*Les professionnels ne sont pas exempts de toutes critiques dans le suivi de la société non plus. Ainsi, une brève de Boursorama du 27 Février 2024 a résumé en 3 lignes l'opération de financement HCM en la ramenant au pire des scénarii dilutifs (soit impossibilité de rembourser en numéraire sur 36 mois avec un cours inférieur à 1,2 EUR pendant 36 mois). Ce mini article a été supprimé depuis mais a pu appuyer la sanction du titre.*

**Question O.5 :** Êtes-vous à l'origine de la suppression de cet article financier trompeur?

**Réponse du Directoire :** Non.

*Les éditos d'un de vos analystes (Alphavalue) paraissent écrits à charge depuis la publication des résultats 2023.*

*Au-delà de ne plus tenir à jour depuis de nombreuses années le modèle d'évaluation de la société, la nature des remarques est parfois très surprenante et s'éloigne du travail d'un analyste financier.*



**Question O.6 :** Les agences qui couvrent la société reçoivent-elles des financements de la part de CROSSJECT ?

**Réponse du Directoire :** Les analyses financières sont rémunérées mais indépendantes par nature.

*ODDO HF est une belle signature qui s'est penchée sur CROSSJECT en fin d'année 2023. Leur modèle de valorisation est plutôt bien construit. Ils différencient en particulier les marchés Europe et Nord-Américain et s'étaient logiquement calés sur de la distribution indirecte pour l'ensemble du portefeuille. Malgré des données très détaillées partagées par CROSSJECT lors de la conférence de San Francisco (annonce de distribution directe de ZEPIZURE® US), aucun des 3 analystes n'a modifié les objectifs suite à ce changement stratégique majeur. Patrick Alexandre dans une de ses dernières interventions, regrettait l'écart entre les valorisations très conservatrices de ces analystes et les montants de transaction atteints pour certains concurrents directs.*

**Question O.7 :** Avez-vous pris le temps de présenter la nouvelle donne économique à ODDO HF suite à ce changement stratégique majeur ?

**Réponse du Directoire :** Le dernier rapport substantiel de ODDO date de 2023, ils ont l'initiative dans leur mise à jour, les prochains développements de CROSSJECT seront certainement une opportunité pour eux d'effectuer des mises à jour.

*Le programme ZEPIZURE® US ayant pris du retard, il est logique que la campagne de promotion chiffrée avec SYNEOS HEALTH soit décalée également. On peut espérer que l'augmentation de la notoriété de la marque CROSSJECT aux États-Unis draine de nouveaux capitaux sur le marché. Néanmoins, l'expérience malheureuse d'un concurrent (ARS Pharmaceutical avec Neffy) montre que la publicité anticipée au cours de l'instruction du dossier NDA présente une prise de risques certaine.*

**Question O.8 :** Pourriez-vous nous donner la période aux environs de laquelle vous souhaitez engager la campagne publicitaire ZEPIZURE® auprès du grand public états-unien ?

**Réponse du Directoire :** La communication sera postérieure à l'obtention de l'AMM.