

**RAPPORT DE GESTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
SUR LES COMPTES SOCIAUX ET LES COMPTES  
CONSOLIDES POUR  
L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2014**

Basée à Paris et à Princeton, N.J. (USA), la société STENTYS a développé une nouvelle génération de stent pour le traitement de l'infarctus du myocarde aigu. Fondée par Jacques Séguin, Professeur en Chirurgie Cardiaque, et Gonzague Issenmann, STENTYS a reçu le marquage CE de ses produits phares en 2010, les stents « auto-apposants » qui s'adaptent aux changements anatomiques des artères après l'infarctus et évitent les problèmes de malapposition liés aux stents conventionnels.

Après avoir commencé la commercialisation de ses produits suite à l'obtention du marquage CE en 2010, la Société a réalisé un chiffre d'affaires de 3,9M€ en 2014 en progression de 13% par rapport à l'année précédente.

**1. Recherche et Développement - Etudes cliniques**

Etude APPOSITION IV

APPOSITION IV est une étude prospective, randomisée et multi-centrique à deux bras, destinée à comparer l'apposition d'un stent STENTYS à élution de Sirolimus avec celle du stent actif Resolute de Medtronic sur, initialement, 150 patients souffrant d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (ST+). Les patients seront suivis pendant quatre ou neuf mois (double randomisation). Le critère d'évaluation principal d'APPOSITION IV est l'apposition des mailles à neuf mois sous OCT. Les critères secondaires sont l'apposition à quatre mois sous OCT, et la couverture des mailles à quatre et à neuf mois.

Le 20 mai 2014, la Société a présenté les résultats finaux de l'étude APPOSITION IV, qui portait en définitive sur 152 patients. L'évaluation s'appuyait sur deux systèmes d'imagerie médicale, l'angiographie coronaire quantitative (QCA), pour mesurer la différence de diamètre des artères entre l'implantation et l'examen de contrôle, et la tomographie à cohérence optique (OCT), pour quantifier l'apposition des mailles de stent et leur « couverture » par les tissus, un phénomène qui indique que les cellules endothéliales qui tapissent la paroi artérielle se sont développées autour du stent et que le vaisseau est cicatrisé. Au bout de 9 mois, aucune réduction du diamètre de l'artère n'a été constatée avec le SES de STENTYS (perte tardive de lumière de  $0,04\text{mm} \pm 0,43$  par QCA), alors que la cicatrisation du vaisseau était quasiment parfaite (99% de mailles recouvertes au bout de 9 mois par OCT), attestant de l'efficacité et de la sécurité du stent.

L'apposition du stent à 4 mois s'est révélée statistiquement meilleure dans le groupe STENTYS que dans celui des stents à ballonnet (0,07% de mal-apposition, contre 1,16%,  $p=0,005$ ), et la proportion de stents entièrement recouverts était également plus importante pour le groupe STENTYS (33%, contre 4%,  $p=0,02$ ). A 9 mois, l'apposition et le recouvrement des mailles étaient similaires dans les deux groupes, ce qui confirme que les artères traitées avec le SES de STENTYS cicatrisent plus vite qu'avec les stents actifs à ballonnet.

Par ailleurs, les bons résultats de l'étude APPOSITION IV ont permis l'obtention du marquage CE sur la 2<sup>nd</sup>e génération de stent actif à émulsion au sirolimus, dont la commercialisation a débuté dès la fin 2014.

#### L'étude APPOSITION V

APPOSITION V, initiée en mai 2013, est une étude randomisée et multi-centrique à deux bras, destinée à évaluer la sécurité et l'efficacité du stent auto-apposant de STENTYS dans le traitement des lésions sténotiques de novo des artères coronaires, menée sur 880 patients en cours de revascularisation suite à un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (ST+) par rapport au stent Multi-Link (Abbott Vascular, Inc.). Le critère d'évaluation principal est le Target Vessel Failure (TVF) et inclut le décès, la récurrence de l'infarctus et la revascularisation de l'artère traitée 12 mois après la procédure. Le critère secondaire est le taux de mal-apposition aigu du stent, qui sera évaluée par échographie intra-vasculaire sur les 225 premiers patients. Tous les patients feront l'objet d'un suivi clinique à 30 jours, ainsi qu'à six, neuf et 12 mois, avec un contrôle annuel pendant trois ans. Cinquante sites devraient participer à l'étude aux États-Unis et dans le monde.

Après 15 mois et près de 320 patients recrutés, le Conseil d'administration de la Société a décidé de mettre fin au recrutement de nouveaux patients, car peu d'entre eux l'ont été aux États-Unis (environ 20%). La Société estimait qu'à ce rythme, les résultats définitifs de l'étude pourraient être fortement retardés et pourraient ne pas être suffisamment représentatifs de la population américaine pour obtenir l'agrément de la FDA, l'autorité de santé américaine. Il faut ajouter que les récentes publications scientifiques ont accéléré la tendance des cardiologues à traiter des patients ST+ avec les stents à élution médicamenteuse dits « actifs » plutôt qu'avec des stents métalliques « nus », notamment aux États-Unis.

Par ailleurs, cette importante décision stratégique a été soutenue par les récents résultats cliniques de l'étude APPOSITION IV, qui ont démontré l'excellente efficacité de son stent au Sirolimus par rapport aux leaders du marché et une cicatrisation des artères plus rapide par rapport aux stents à ballonnet.

#### Développement de Xposition

Le 4 juin 2014, la Société a annoncé l'acquisition de Cappella Peel Away Inc. (Delaware, États-Unis) et de ses actifs liés à un système de pose de stent inédit. La technologie acquise doit permettre d'implanter le stent auto-apposant à la manière d'un stent conventionnel à ballonnet.

Pour déployer le stent dans le vaisseau à l'endroit choisi, le cardiologue gonfle un petit ballon qui ouvre la gaine protectrice du stent en la scindant. Cette technologie, qui fait partie du système Sideguard® de Cappella, dispose du marquage CE en Europe et a été validée cliniquement par de très nombreuses implantations du stent Sideguard.

Les actifs de Cappella Peel Away Inc. se composent d'un accord de licence sur les brevets liés à la nouvelle technologie de pose de stents, des spécifications techniques et des dessins, des documents cliniques et réglementaires et des équipements de Cappella Inc. Cette dernière gardera le droit d'utilisation de sa technologie de pose pour son stent Sideguard® dans les bifurcations coronaires et pour d'autres applications potentielles, y compris les interventions vasculaires périphériques.

STENTYS intègrera cette technologie dans sa nouvelle génération de cathéters de pose, Xposition, qui sera utilisée aussi bien pour ses stents coronaires nus qu'actifs, avec pour objectif une commercialisation dès mi 2015.

## **2. Vente et marketing**

En 2014, la Société a poursuivi son déploiement commercial en contractant avec des distributeurs spécialisés présents dans des pays à fort potentiel qui reconnaissent le marquage CE. Ainsi, la Société a signé des partenariats en Asie du Sud Est (Singapour, Hong Kong, Malaisie) et en Amérique du Sud (Argentine, en Colombie et au Chili). Ces contrats de distribution représentent la première étape d'une stratégie d'expansion dans un marché du stent coronaire en Amérique Latine évalué à plus de 200 M\$. Par ailleurs, la Société s'est rapprochée de clients du Moyen Orient en ouvrant une succursale à Dubaï.

Le 3 septembre 2014, Stentys annonçait que plus de 10 000 stents auto-apposants avaient été implantés chez des patients à travers le monde. Ce passage d'étape souligne l'intérêt que connaît la technologie développée par la Société auprès des cardiologues en Europe et dans un nombre croissant des régions du monde.

Le 3 novembre 2014, la Société annonçait la signature d'un accord exclusif de cinq ans avec Micell Technologies Inc. pour distribuer son stent coronaire MiStent dans le monde (hors États-Unis, Canada, Chine, Corée du Sud et Japon). La commercialisation de ce nouveau produit conçu pour surpasser les stents standards grâce à une technologie unique de revêtement constitue un élément supplémentaire de la stratégie de croissance de la société. Dorénavant, les clients de Stentys pourront utiliser MiStent pour les interventions de routine et le stent Stentys pour les anatomies vasculaires complexes qui exigent une apposition optimale, les deux étant conçus pour favoriser la cicatrisation des vaisseaux en toute sécurité et améliorer les résultats cliniques.

MiStent SES® est un stent coronaire à ballonnet avec revêtement en polymère biorésorbable et à élution de sirolimus ; il est conçu pour une cicatrisation rapide et pour ralentir la progression des maladies coronariennes. Le revêtement biorésorbable de MiStent disparaît dans les trois mois qui suivent la pose, pour favoriser une cicatrisation artérielle rapide. L'élution de sirolimus se produit toutefois de façon très contrôlée jusqu'à neuf mois après l'implantation, ce qui empêche un nouveau rétrécissement des vaisseaux. Ces propriétés uniques de résorption rapide du polymère conjointement à une libération prolongée de médicament sont rendues possibles par une technique de revêtement innovante qui permet d'encapsuler le sirolimus sous forme de minuscules cristaux ; une fois le polymère résorbé, les cristaux se dissolvent progressivement dans les tissus autour du stent, assurant ainsi plusieurs mois d'action anti-inflammatoire et anti-prolifération.

MiStent a été testé dans le cadre des études cliniques DESSOLVE I et II. La première, effectuée sur 30 patients, ne montrait aucune réduction du diamètre de l'artère entre 8 et 18 mois (perte tardive de lumière de 0,09 mm). La deuxième étude, menée sur 184 patients, qui visait à comparer MiStent et le stent actif Endeavor® de Medtronic, a démontré une moindre occurrence d'événements cardiaques indésirables graves (MACE) à 3 ans dans le groupe MiStent (8,3% contre 15,3%,  $p=0,2$ ), avec un très faible taux de réintervention pour MiStent (taux de revascularisation de la lésion cible de 2,5% à 3 ans) et aucune thrombose de stent constatée ou probable.

MiStent a obtenu le marquage CE et n'est pas encore commercialisé. STENTYS prévoit son lancement commercial en Europe au 1er semestre 2015, puis dans les nombreuses régions où la Société a constitué un réseau de vente. STENTYS et Micell collaboreront à l'étude post-market DESSOLVE III.

## **3. Maintien d'une chaîne logistique externalisée**

En 2014, comme pour les années précédentes, la Société a externalisé l'ensemble de sa production, souhaitant, au regard de ses ressources limitées, se consacrer à des tâches à plus forte valeur ajoutée et moins consommatrices de fonds propres. Dans ce contexte, la Société a mis en place une chaîne de production avec les meilleurs fournisseurs spécialisés, pourvus de capacités de production très importantes et donc capables d'accompagner la Société dans son développement :

- Le Stent est fabriqué en Allemagne ;
- Le revêtement actif est réalisé en Allemagne ;
- Les cathéters sont fabriqués aux USA et en France ;
- La stérilisation du dispositif complet est réalisée aux USA ou en France ;

Par ailleurs, la Société a maintenu sa base logistique européenne pour le stockage des stents et l'administration des ventes. Cette base logistique est gérée par une société hollandaise spécialisée dans la gestion des dispositifs médicaux.

#### **4. Ressources Humaines**

Au cours de l'exercice, le nombre d'employés a faiblement augmenté, passant de 38 salariés à fin 2013 à 39 salariés à fin 2014. La fin des recrutements dans le cadre de l'étude APPOSITION V a entraîné une baisse des effectifs liés à cette étude compensée par une légère augmentation des équipes de R&D.

#### **5. Financement et structure du capital**

Au cours de l'année 2014, la Société a mise en place une Equity Line lui permettant d'émettre sur le marché jusqu'à 1 000 000 d'actions nouvelles. La Société a utilisé cette Equity Line en novembre 2014 en émettant 250 000 actions nouvelles au cours de 6,17€ par actions.

La structure du capital n'a que faiblement évolué suite à l'exercice de bons de créateur d'entreprise.

#### **6. Progrès réalisés/ Difficultés rencontrées**

L'exercice 2014 a été marqué par le franchissement de nombreux jalons clés pour le développement de l'entreprise.

L'acquisition de la société Cappella Peel Away Inc., dont la technologie va permettre de lancer la seconde génération de cathéter de pose.

Les bons résultats de l'étude APPOSITION IV qui ont permis l'obtention du marquage CE sur la 2<sup>nde</sup> génération de stent actif à émulsion au sirolimus.

Même si La décision d'arrêter l'étude APPOSITION V peut être considérée comme la résultante de difficultés rencontrées pour recruter des patients, elle permet aussi de limiter les dépenses liées à cette étude et donc de concentrer les moyens humains et financiers de l'entreprise pour le développement et la commercialisation de son stent actif à émulsion au sirolimus.

Cependant, la Société, comme elle l'avait anticipé, a aussi rencontré des difficultés liées à l'évolution du marché des stents coronaires actifs qui privilégie les stents à élution de molécules de la famille des « limus » au détriment de la molécule paclitaxel entraînant une évolution moins rapide des ventes des stents DES. La mise sur le marché de la 2<sup>nde</sup> génération de stents actifs STENTYS fin 2014 devrait permettre de relancer l'intérêt de tous les hôpitaux en 2015.

## 7. Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice écoulé jusqu'à l'établissement du présent rapport

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015, les faits suivants peuvent être signalés :

Début février, la Société a utilisé pour la 2<sup>de</sup> fois l'Equity line (PACEO) mis en place en mai 2014 pour émettre 250 000 actions nouvelles. Cette émission a permis de lever 1 638K€

Le 26 janvier 2015, la Société a obtenu un ré échelonnement des remboursements de l'avance OSEO contractée en 2009.

Le calendrier des nouvelles échéances est le suivant :

Montant des remboursements	Date d'échéance des remboursements
120K€	31/12/2017
120K€	31/03/2018
200K€	30/06/2018
200K€	30/09/2018
200K€	31/12/2018
173K€	31/03/2019

Le 28 janvier 2015, STENTYS étend l'usage du premier stent actif auto-apposant aux maladies artérielles des membres inférieurs. Une étude clinique démontre la capacité de STENTYS à éviter l'amputation dans 99% des cas.

## 8. Résultats sociaux

Les comptes sociaux de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

<b>RESULTATS</b>	<b>EXERCICE 2014</b>	<b>EXERCICE 2013</b>
Chiffres d'affaires	4 161 285€	3 436 557€
Autres produits	42 165€	12 169€
Résultat d'exploitation	- 14 412 054€	- 13 455 145€
Résultat financier	- 548 310€	121 760€
Résultat exceptionnel	- 4 099 112€	17 731€
Bénéfice (ou perte)	- 17 882 001€	- 12 339 282€