

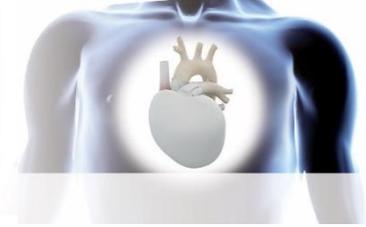
# RÉUNION D'INFORMATION

Le 14 février 2017

# Note de mise en garde



*La présentation suivante et les informations qu'elle contient ne constitue ni une offre de vente ou de souscription, ni la sollicitation d'un ordre d'achat ou de souscription, des actions CARMAT dans un quelconque pays. Cette présentation peut contenir des déclarations prospectives de la Société relatives à ses objectifs. Ces déclarations prospectives reposent sur les estimations et anticipations actuelles des dirigeants de la Société et sont soumises à des facteurs de risques et incertitudes tels que la capacité de la Société à mettre en œuvre sa stratégie, le rythme de développement du marché concerné, l'évolution technologique et de l'environnement concurrentiel, et tous les risques liés à la gestion de la croissance de la Société. Les objectifs de la Société mentionnés dans cette présentation pourraient ne pas être atteints en raison de ces éléments ou d'autres facteurs de risques et d'incertitude. Aucune garantie ne peut être donnée quant à la réalisation de ces déclarations prospectives qui sont soumises à des risques tels que, notamment, ceux décrits dans son document de référence enregistré auprès de l'Autorité des marchés financiers le 29 mars 2016 sous le numéro D.16-0221 et aux changements des conditions économiques, des marchés financiers ou des marchés sur lesquels CARMAT est présent. Notamment aucune garantie ne peut être donnée quant à la capacité de la société de finaliser le développement, la validation et l'industrialisation de la prothèse et des équipements nécessaires à son utilisation, de produire les prothèses, de satisfaire les demandes de l'ANSM ou de toute autre autorité de santé, de recruter des malades, d'obtenir des résultats cliniques satisfaisants, de réaliser les essais cliniques et les tests nécessaires au marquage CE, d'obtenir le marquage CE ou de mener à bien l'industrialisation du projet. Les produits de CARMAT sont à ce jour utilisés exclusivement dans le cadre d'essais cliniques.*



- I. CARMAT : une innovation de rupture
- II. Avancées cliniques du projet
- III. Comment aborder l'innovation de rupture ?
- IV. Stratégie et perspectives
- V. Questions & réponses

# Intervenants



## **Stéphane Piat**

*Directeur général*

- Plus de 20 ans d'expérience dans le domaine du dispositif médical
- Précédemment Division Vice-président, Global Market Development d'Abbott
- Johnson & Johnson Cordis (2002-2007)



## **Pr. Christian Latrémouille**

*Chirurgien cardiaque à l'Hôpital européen Georges-Pompidou*

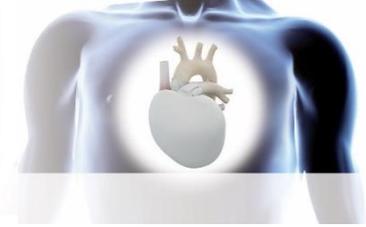
- Principal investigateur de l'étude de faisabilité du cœur bioprothétique CARMAT



## **Pr. Daniel Dubeau**

*Professeur émérite des universités, CHU de Nantes*

- Chirurgien cardiaque
- Implantation du deuxième patient CARMAT



## Une innovation de rupture : le cœur artificiel physiologique

*Stéphane PIAT*

# CARMAT : une innovation de rupture pour traiter l'insuffisance cardiaque terminale



## ▪ ENJEU :

- Plus de **100 000 patients**<sup>1-4</sup> en insuffisance cardiaque terminale ayant besoin d'une transplantation en Europe et aux États-Unis
- Seulement **5 000 greffons disponibles** chaque année dans le monde

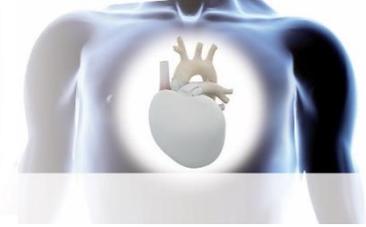
## ▪ CARMAT :

- Un projet unique né de alliance entre le **Pr Alain CARPENTIER, Airbus Groupe** (ex-EADS MATRA) et **Truffle Capital**
- Une **société cotée** disposant du soutien de plusieurs milliers d'actionnaires

## ▪ VISION :

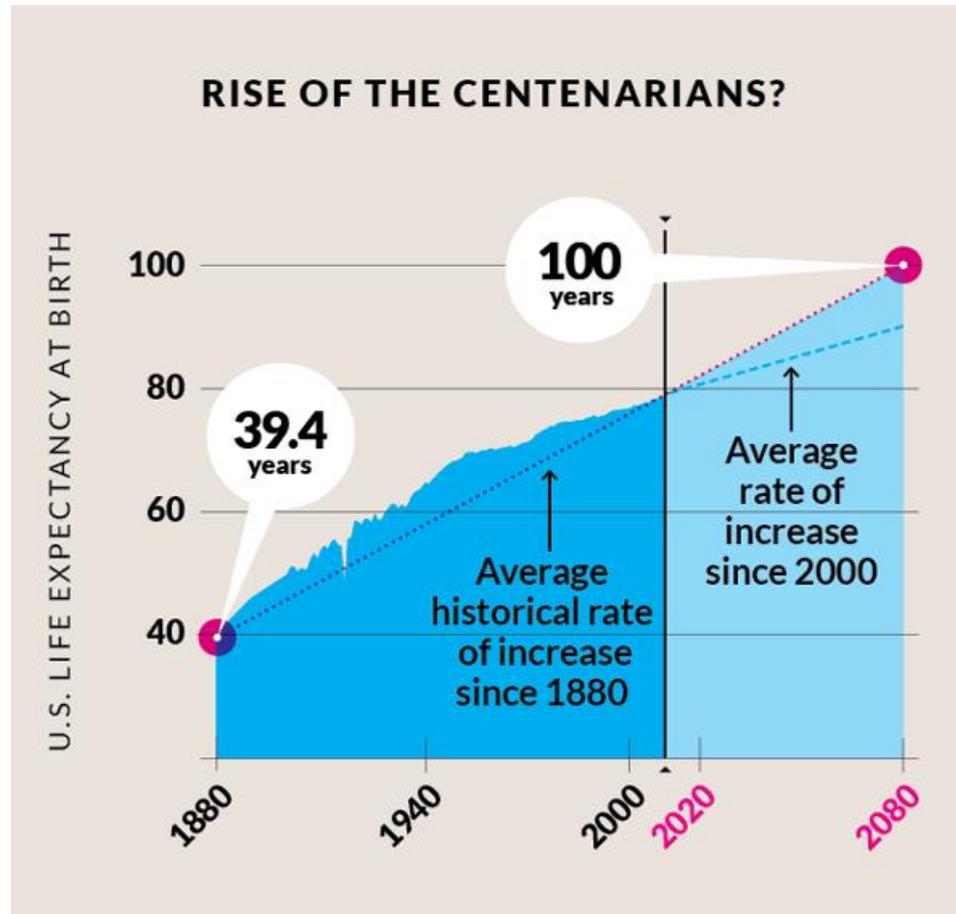
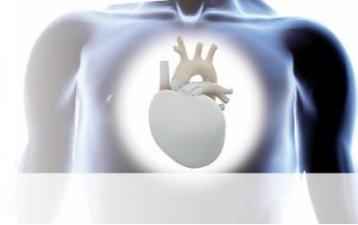
- Un cœur artificiel physiologique, **1<sup>ère</sup> alternative à la transplantation cardiaque**

# L'insuffisance cardiaque



- Il y a insuffisance cardiaque quand le coeur ne peut plus effectuer correctement son travail de pompe : il n'assure plus le débit sanguin nécessaire au bon fonctionnement des tissus.
- Il s'ensuit en aval une diminution de la vascularisation sanguine et en amont un encombrement du sang dans le système veineux de retour : la voie vers le coeur droit et celle vers le coeur gauche sont obstruées.
- La dyspnée (gêne respiratoire) est le principal symptôme : le patient éprouve des difficultés pour respirer durant les efforts (dyspnée d'effort), couché au lit (dyspnée de décubitus) ou par crises la nuit.

# Insuffisance cardiaque : 1<sup>ère</sup> cause de mort dans le monde

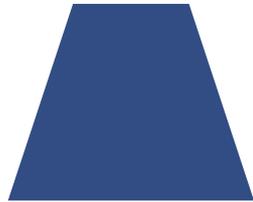


Il est essentiel de trouver une solution à l'insuffisance cardiaque avancée afin de vivre plus longtemps et surtout dans de meilleures conditions.

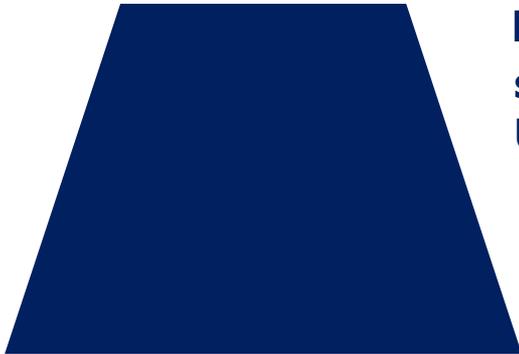
# Insuffisance cardiaque : des besoins grandissants



**< 5 000** implantations de greffon humain par an  
dans le monde



Plus de **100 000** patients âgés de moins de  
**70** ans sont en phase terminale d'insuffisance  
cardiaque avec un besoin de greffe

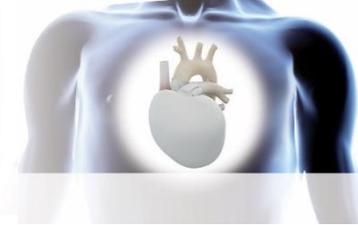


Environ **21 000 000** patients  
souffrent d'insuffisance cardiaque aux Etats-  
Unis et en Europe\*<sup>1,2</sup>

**165 000** patients hospitalisés en France chaque  
année et **70 000** décès attribués à l'insuffisance  
cardiaque<sup>3</sup>

**Un besoin en solutions innovantes pour pallier  
un manque de greffes à travers le monde**

# Alternative thérapeutique limitée à ce jour



Classe NYHA	Profil patient INTERMACS	Temps pour intervention	Prévalence <sup>7</sup>
IV	1 – Choc cardiogénique critique	Heures	14%
	2 – Détérioration progressive	Jours	41%
	3 – Stable, dépendance aux inotropes	Semaines	28%
	4 – Symptomatique même au repos	Mois	12%
	5 – Intolérance à l'effort		5%
	6 – Effort limité		
III	7 – Classe NYHA III avancée		

Remplacement des 2 ventricules :  
Cœur Artificiel Total

Dispositifs d'assistance  
ventriculaire :  
*Ventricular Assist Device (VAD)*

*Jusqu'à 30% des patients avec un dispositif d'assistance ventriculaire gauche développent une insuffisance cardiaque droite et nécessitent une assistance ventriculaire droite.<sup>1-4</sup>*

**NYHA** – New York Heart Association – Échelle de 4 classes basée sur les symptômes, qui vise à quantifier et surveiller le retentissement fonctionnel de l'insuffisance cardiaque pour un individu.<sup>5</sup>

**INTERMACS** – North America Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support – 7 profils de patients, basés sur la gravité clinique.<sup>6</sup>

**Plus de 60%<sup>1-4</sup> des patients en IC avancée décèdent en moyenne dans l'année**

# Le segment de l'assistance biventriculaire est la prochaine opportunité en Cardiologie



GRANDS GROUPES



**Medtronic**

*Johnson & Johnson*



**Abbott**

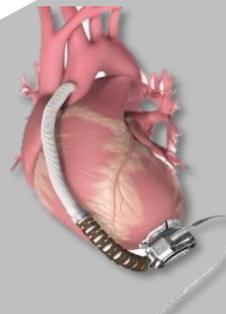


**Edwards**



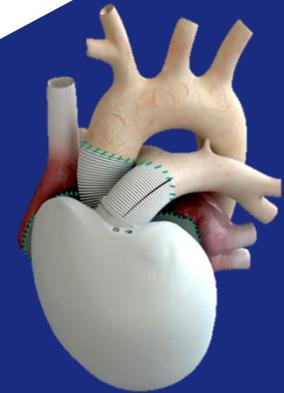
**AFIB / CRT-D**

**Structural Heart**



**VAD**

**CARMAT**



**BIVAD\***

Evolution NYHA →

**CARMAT**

# Le cœur CARMAT : un concentré de technologie



## Chaque cavité ventriculaire est séparée en 2 parties

- Une pour le sang
- Une pour le liquide d'activation

Liquide d'activation  
hydraulique



## 2 micropompes

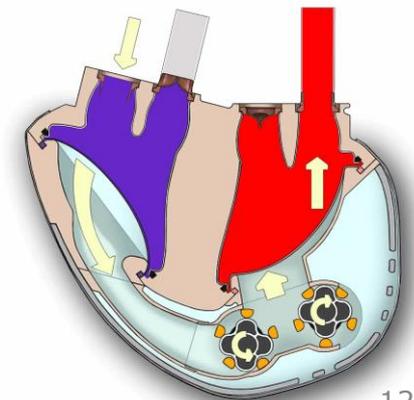
- Fournissent un débit pulsatile autorégulé à 3 types de capteurs et une électronique embarquée



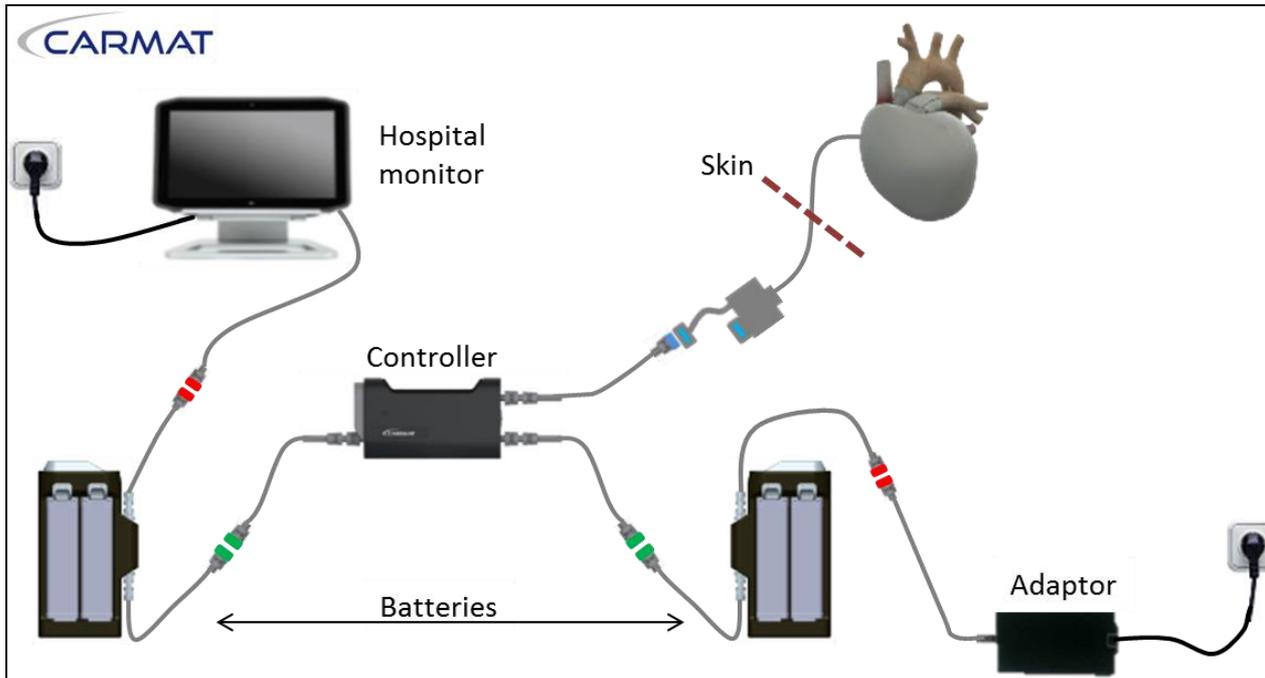
## 4 valves biologiques (Carpentier-Edwards®)

## 2 membranes hybrides

- Côté sang : péricarde bovin
- Côté pompe : polyuréthane



# Un système d'alimentation portable avancé

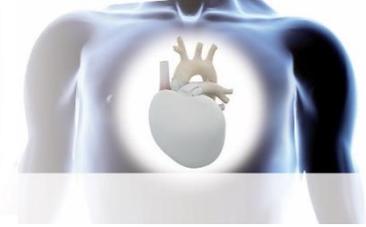


## Système portable

- \* Système de contrôle  
- moniteur + 2x2 batteries
- \* Poids total de 3 kg
- \* Autonomie de 4 heures avec 6 L/min



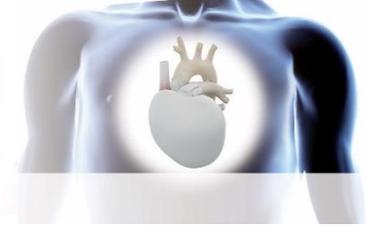
# Insuffisance cardiaque en phase terminale : la solution CARMAT



- Un véritable **substitut** à la greffe et une solution de **long terme** par rapport aux dispositifs d'assistance ventriculaire
- Une **implantation « simple » et reproductible**
- **100%** de succès de procédure opératoire
- Un **retour à la vie** pour des patients en phase terminale

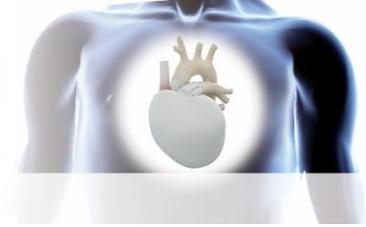
**Une solution unique : le seul cœur artificiel au monde,  
fort des expertises croisées du Professeur Carpentier  
et d'Airbus Group**

---



## Avancées cliniques du projet

*Pr. Christian LATREMOUILLE*



**CARMAT**

---



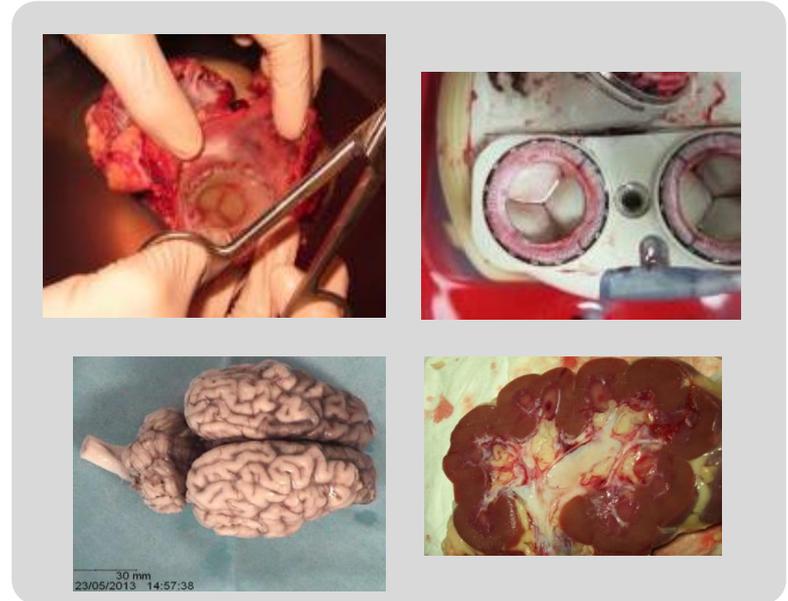
**Tests précliniques**

**CARMAT**

# Implantations sur des animaux (2012-2013)



- Support jusque 10 jours a 9 L/min
- Objectifs atteints:
  - Absence d'hémolyse
  - Absence de thrombose
  - Absence d'embolie cérébrale
  - Absence d'infarctus rénal
  - Prothèse capable de maintenir une perfusion des organes



**European Journal of Cardio-Thoracic Surgery Advance Access published February 25, 2015**

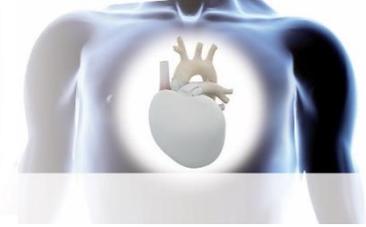
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery (2015) 1-8  
doi:10.1093/ejcts/ezv010

**ORIGINAL ARTICLE**

Cite this article as: Latrémouille C, Duveau D, Cholley B, Zilberstein L, Belbis G, Boughenou M-F et al. Animal studies with the Carmat bioprosthesis total artificial heart. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; doi:10.1093/ejcts/ezv010.

## **Animal studies with the Carmat bioprosthesis total artificial heart<sup>†</sup>**

Christian Latrémouille<sup>a,\*</sup>, Daniel Duveau<sup>b</sup>, Bernard Cholley<sup>c</sup>, Luca Zilberstein<sup>d</sup>, Guillaume Belbis<sup>d</sup>,  
Marie-Fazia Boughenou<sup>e</sup>, Denis Meleard<sup>e</sup>, Patrick Bruneval<sup>e</sup>, Clovis Adam<sup>f</sup>, Arthur Neuschwander<sup>f</sup>,  
Jean-Christophe Perles<sup>g</sup>, Piet Jansen<sup>g</sup> and Alain Carpentier<sup>e</sup>

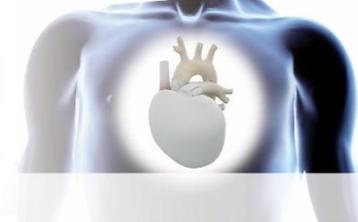


The logo for CARMAT, featuring the word "CARMAT" in a bold, blue, sans-serif font. To the left of the text is a grey, curved swoosh that starts under the 'C' and extends to the right, ending under the 'T'.



Expérience clinique

The CARMAT logo, consisting of the word "CARMAT" in a blue, sans-serif font, preceded by a grey, curved swoosh.



	<b>FIM Study (completed)</b>	<b>CE mark Study (enrolling)</b>
Nombre de patients	4	10-25
Critères de sélection	INTERMACS 1-2	Dépendant aux inotropes ou Index cardiaque $<2,0$ L/min/m <sup>2</sup>
Objectifs primaires	Survie à 30 jours	Survie à 180 jours ou transplanté avant 180 jours
Objectifs secondaires		Qualité de vie, récupération fonctionnelle 2 ans de suivi post- implantation

## Recommandation anticoagulation

- Héparine IV → Héparine SC (4-6m) → AVK
- Aspirine 75 mg

# Etude de faisabilité : confirmation d'hémocompatibilité acquise



## Protocole de l'étude de faisabilité

- Objectif : évaluer la sécurité et les performances du Cœur Artificiel Total Carmat sur 4 patients
- Population étudiée : patients atteints d'une insuffisance biventriculaire non réversible et non éligibles à la transplantation
- Critère de succès: survie du patient à 30 jours

## Confirmation des points clés

- 21 mois d'expérience atteinte
- 100% de succès de procédure
- 50% de survie à 6 mois
- Dispositif capable de produire des débits sanguins adéquats
- Compatibilité anatomique confirmée
- Aucune contrainte hémodynamique observée
- Retour des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> patients à leur domicile grâce au système portable
- Faibles niveaux d'anticoagulants tolérés

THE LANCET

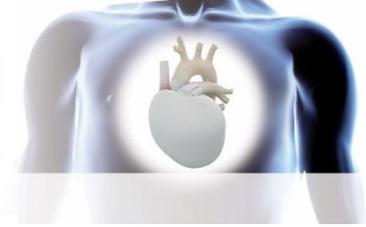
### First clinical use of a bioprosthetic total artificial heart: report of two cases

*Alain Carpentier, Christian Latrémouille, Bernard Cholley, David M Smadja, Jean-Christian Rousseil, Elodie Boissier, Jean-Noël Trachu, Jean-Pierre Guiffet, Michèle Treillat, Philippe Bizouarn, Denis Méléard, Marie-Fazia Baughenou, Olivier Porzio, Marc Grimmé, Antoine Capel, Piet Jansen, Albert Hogège, Michel Desnos, Jean-Noël Fabiani, Daniel Duveau*

#### Summary

**Background** The development of artificial hearts in patients with end-stage heart disease have been confronted with the major issues of thromboembolism or haemorrhage. Since valvular bioprostheses are associated with a low

# Vers le marquage CE : étude pivot, projet en cours

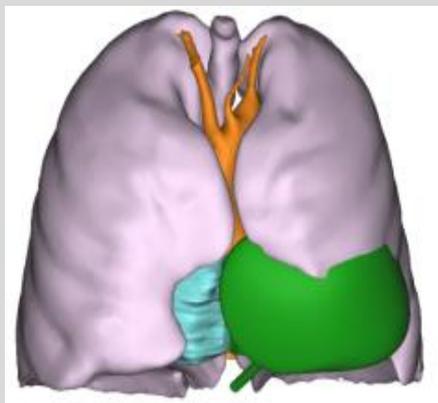
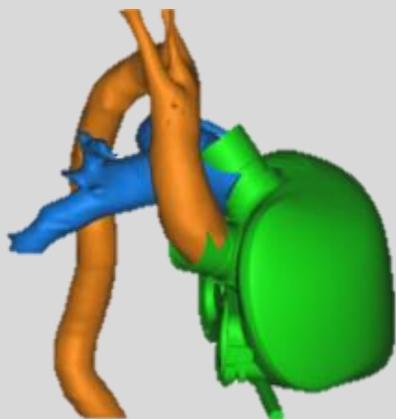
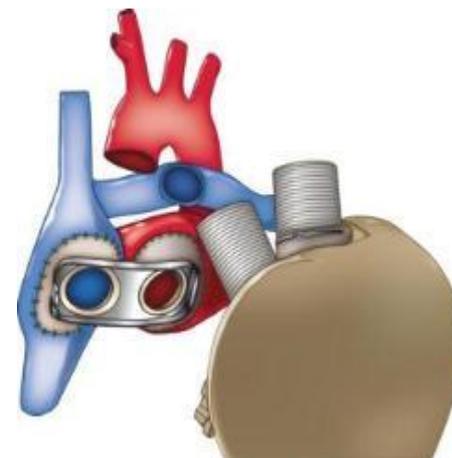
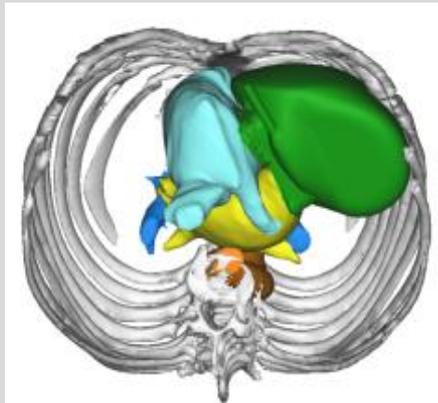
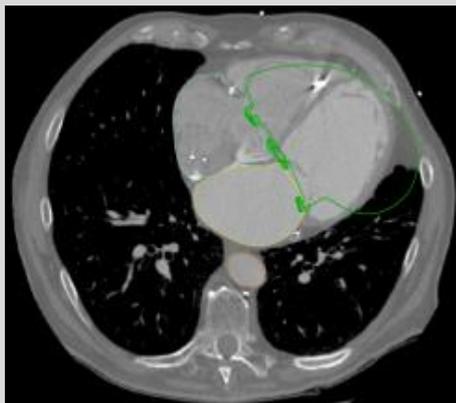


- Protocole de l'étude approuvée par le CPP (Comité de protection des personnes) et l'ANSM (Agence nationale de la Sécurité du médicament et des produits de santé)
- Première implantation réalisée
- Sélection et formation de centres cliniques en France et à l'étranger
- Nombre de patients entre 10 et 25
- Objectif primaire : 6 mois de survie
- Soumission du dossier clinique à DEKRA fin 2018

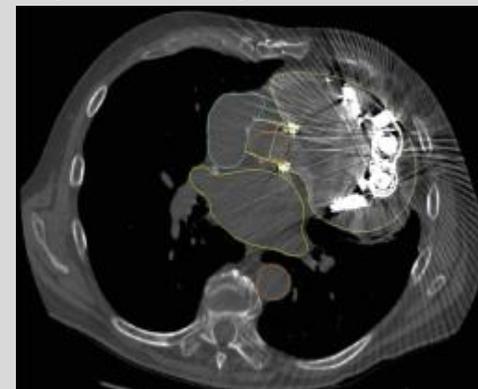
# Sélection du patient : évaluation 3D de la comptabilité anatomique



## Avant implantation

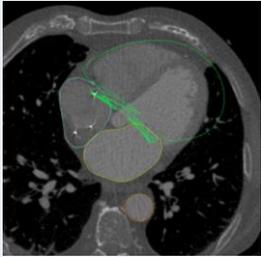
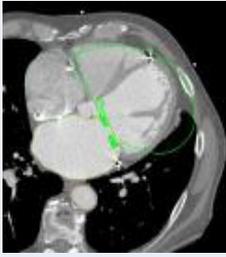
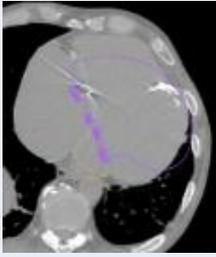
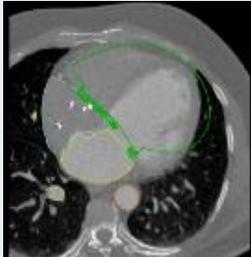
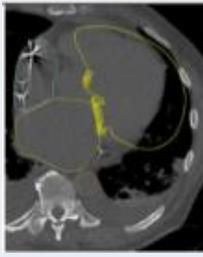


## Après implantation

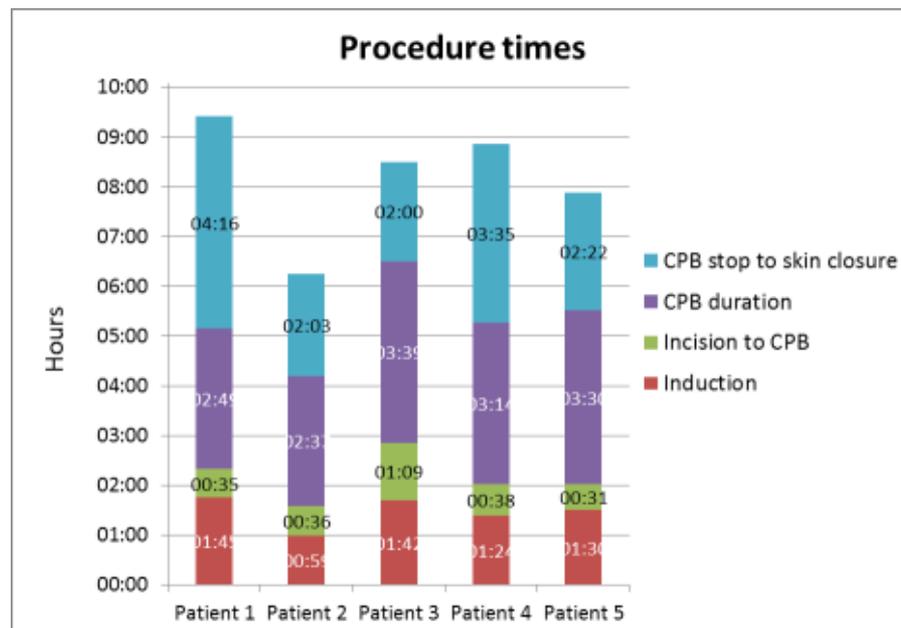
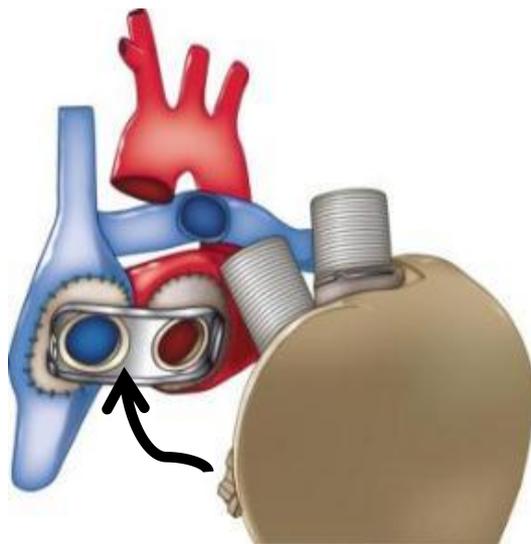
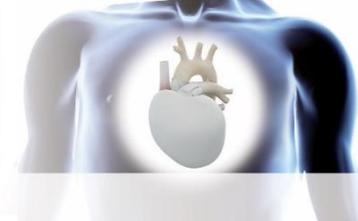


# Caractéristiques Patients

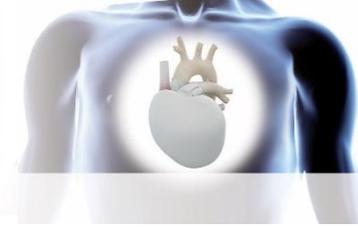


	Patient #1 (FIM)	Patient #2 (FIM)	Patient #3 (FIM)	Patient #4 (FIM)	Patient #5 (CE)
Age (années)	76	68	73	58	68
Sexe	H	H	H	H	H
Taille/Poids – BSA	184/76 – 1.97	180/69 – 1.85	186/59 – 1.75	180/94 – 2.17	180/80 – 2.0
Ethiologie	CMD (idiopathique)	CMD (ischémique)	CMD (ischémique)	CMD (idiopathique)	CMD (idiopathique)
Indication	DT	DT	DT	BTT	DT
Profil INTERMACS	2	2	2	1 (ECMO)	2
Débit/index cardiaque (l/min/m)(l/min/m <sup>2</sup> )	2.9/1.5	2.5/1.3	2.9/1.7	3.0/1.4	4.2/2.1
LVEF (%)	21	15	17	15	15
CVP (mmHg)	9	11	15	8	8
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	47	68	37	52	34
Bilirubine totale (µmol/l)	18	32	15	31	24
Comorbidités/historique	Fibrillation auriculaire	Hypertension systémique	Hypertension pulmonaire	Fibrillation auriculaire	Resynchronisation Mitraclip
Compatibilité anatomique					
<b>Date d'implantation</b>	<b>déc. 2013</b>	<b>août 2014</b>	<b>avril 2015</b>	<b>déc. 2015</b>	<b>août 2016</b>
<b>Durée de support</b>	<b>74 jours</b>	<b>270 jours</b>	<b>254 jours</b>	<b>20 jours</b>	<b>47 jours</b>

# Procédure d'implantation chirurgicale



# Suivi post-opératoire



## Patient #1 (FIM) - supported 74 days

- Re-ops for bleeding episodes; anticoagulation stopped at D24
- Respiratory failure, hemofiltration; neurologically intact, alert
- D74: device failure (structural defect in electronic component)



## Patient #2 (FIM) - supported 270 days

- Almost uneventful post-op course
- D150: discharged home; rehospitalized for congestion, anti-coag management
- D270: device failure (membrane sealing leakage → electronic damage)
- MOF despite successful pump exchange → pump stopped by clinician



## Patient #3 (FIM) - supported 254 days

- Re-op for tamponade
- D76: transfer to referring hospital; D145: discharged home
- Rehospitalized for congestion, asthenia, never recovered from cachexia
- D254: respiratory/renal failure → pump stopped by clinician

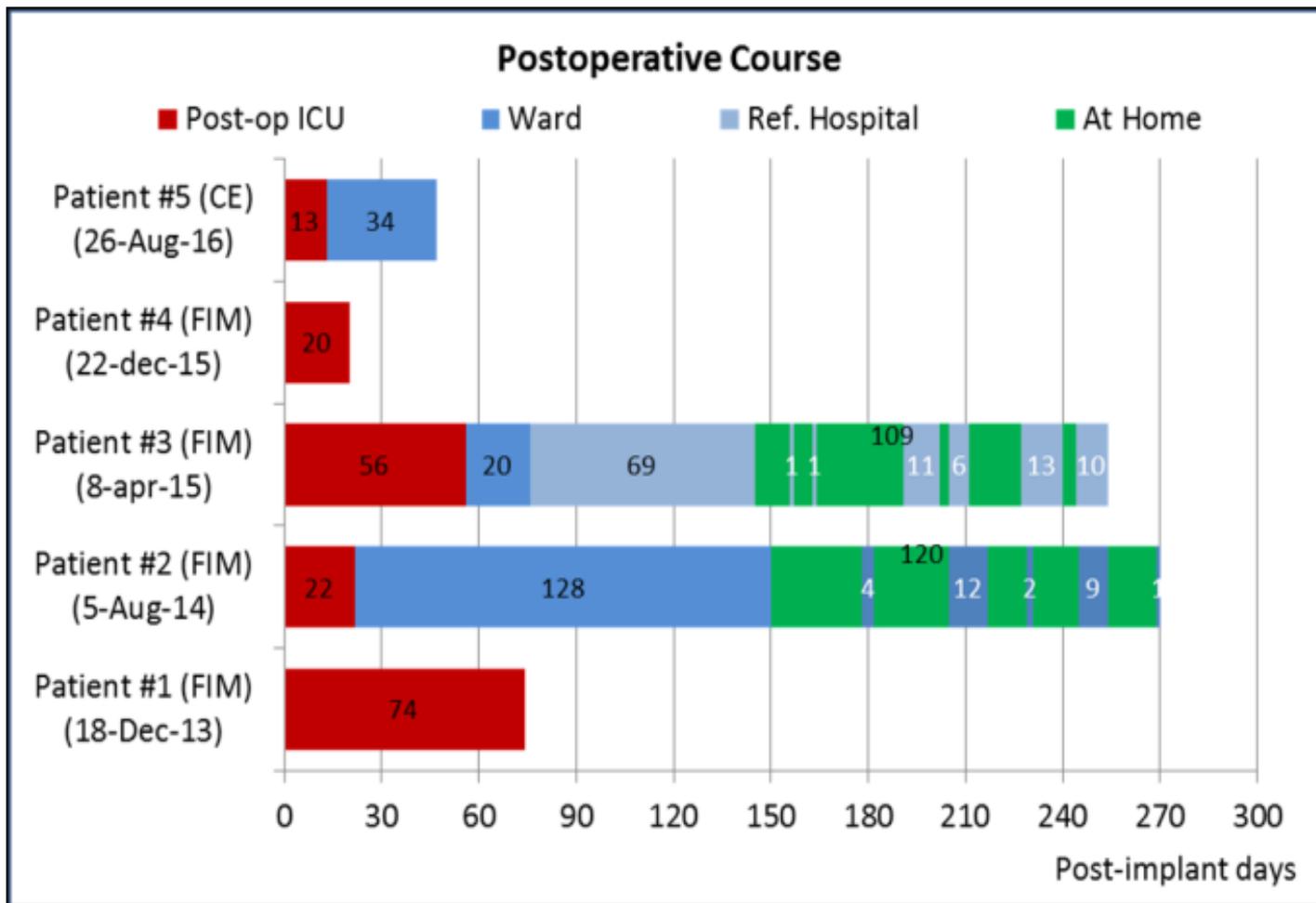
## Patient #4 (FIM) - supported 20 days

- D7: Accidental tracheal bleeding at reintubation - ECMO VV/VA
- Multiple reoperations for tamponade, bleeding; sternum left open
- D20: septic shock and MOF → pump stopped by clinician

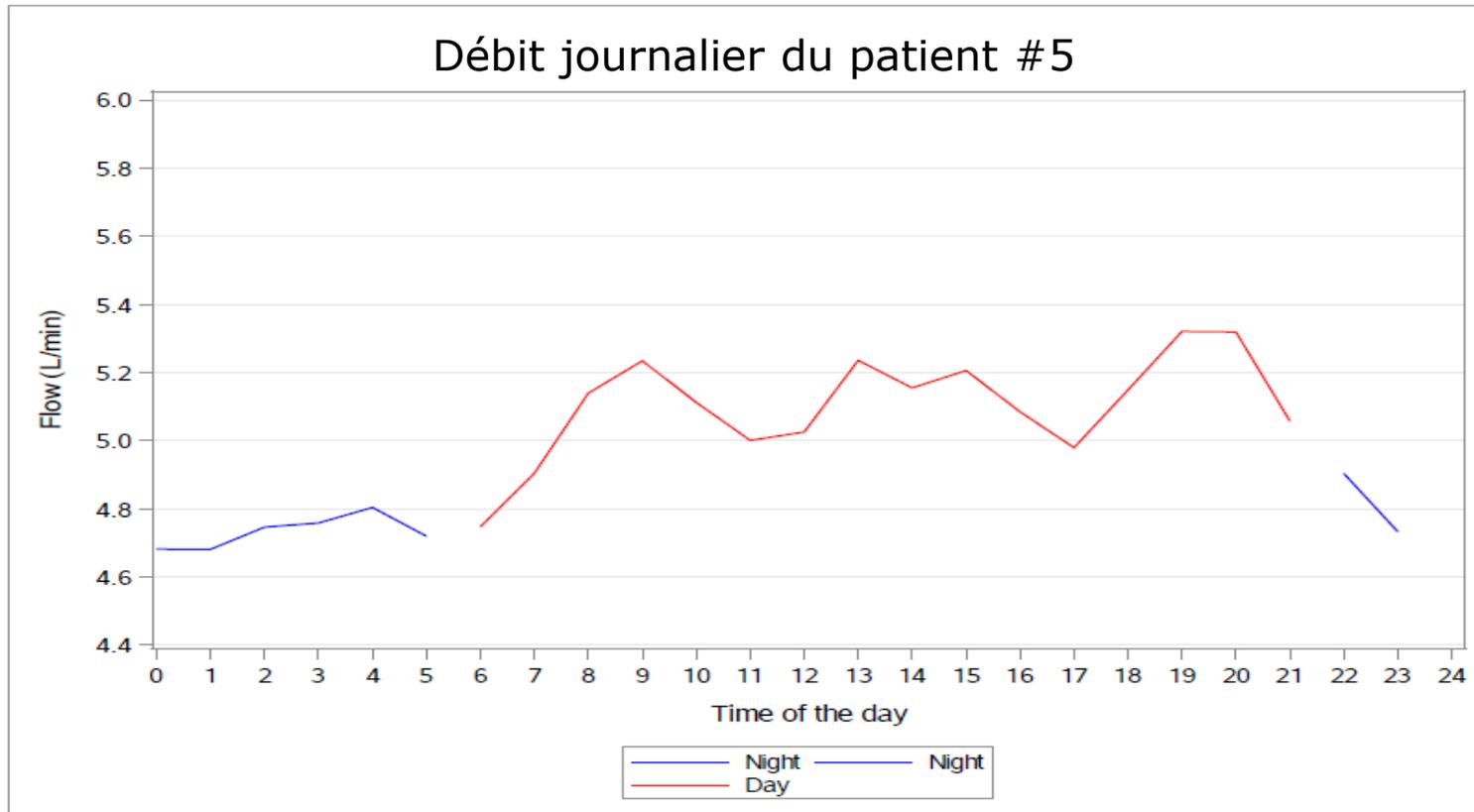
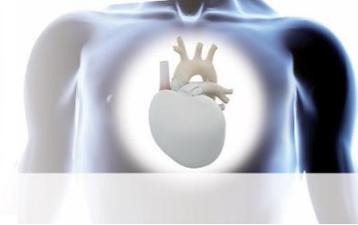
## Patient #5 (CE) - supported 47 days

- D0: extubated, spontaneous diuresis, organ function recovery
- D47: disconnected from power supply (battery mismanagement)

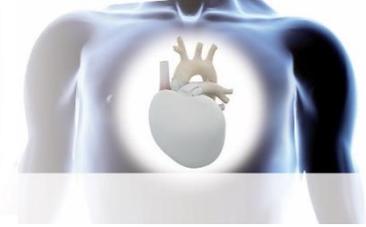
# Expérience post-opératoire



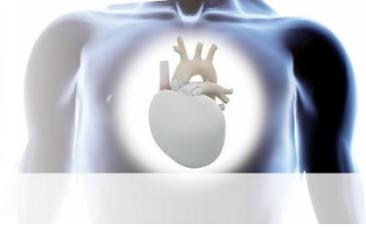
# Mode automatique : rythme circadien



# Synthèse de l'expérience clinique

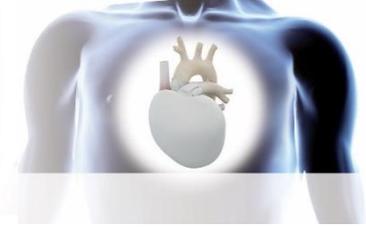


- 5/5 succès à l'implantation
- 4/5 cas >30 jours de survie
- 23 mois de support cumulé
- Absences de défaillance du dispositif sur les 3 derniers patients
  
- Dispositif capable de répondre au changement du retour veineux à travers la modification du débit
- Absence d'événement neurologique clinique
- Bonne tolérance à une faible anticoagulation
  
- Retour à domicile (7 mois cumulés)
- Le système permet l'autonomie du patient



# Comment aborder l'innovation de rupture ?

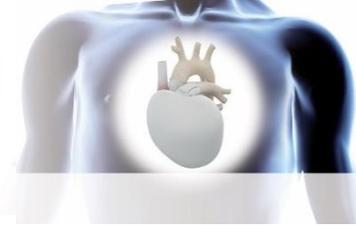
*Pr. Daniel DUVEAU*



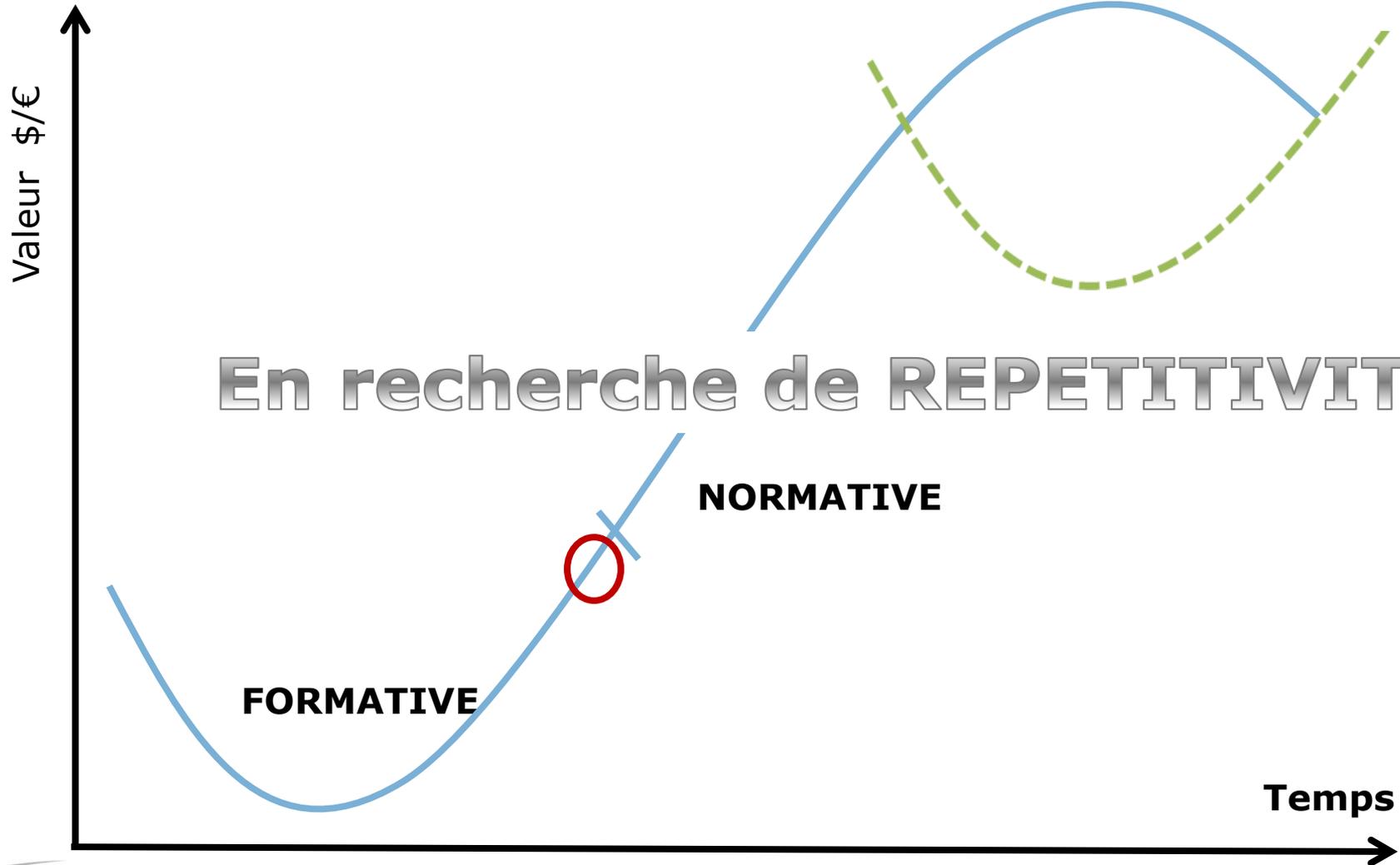
## Stratégie et perspectives

*Stéphane PIAT*

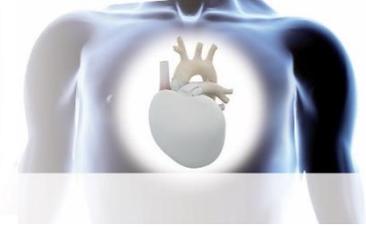
# Où en est CARMAT ?



**TRANSFORMATIVE**



# Etapas stratégiques du projet



- **2008** : création de CARMAT
- **2009** : aide Bpifrance (ex-OSEO) de 33 M€\*
- **2010** : introduction en bourse sur Alternext (levée 16 M€)
- **2011** :
  - ouverture du dossier auprès de l'ANSM
  - augmentation de capital de 29,3 M€
- **2012** : finalisation des essais sur animaux et formation des centres
- **2013** : 1<sup>ère</sup> implantation chez l'homme
- **2014 – début 2016** : preuve de concept dans de l'étude de faisabilité
  - 4 patients en phase terminale implantés avec succès
  - survie entre 2 et 9 mois
- **2016** :
  - levée de 50 M€ auprès d'investisseurs historiques et d'Aliad (Air Liquide), de CorNovum (Bpifrance et l'Etat) et des family offices de M. Pierre Bastid (ZAKA) et du Dr Antonino Ligresti (Santé Holdings)
  - initiation du processus de marquage CE
  - début de l'étude PIVOT

# Le processus de marquage CE a démarré



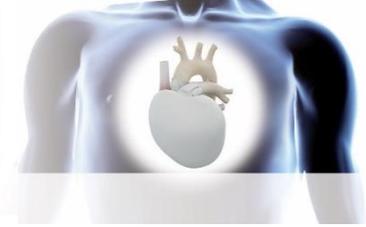
- CARMAT vise le **marquage CE** pour être en mesure de commercialiser la prothèse au cours des prochaines années
- Dans ce but, CARMAT soumet pour analyse et revue à un **organisme de certification, DEKRA**, les éléments d'un dossier comprenant :
  - **Une partie technique**
  - **Une partie clinique**
- DEKRA analyse et revoit les dossiers transmis par CARMAT, de façon à se prononcer sur le marquage CE au terme de son étude

# Où en sommes-nous aujourd'hui sur la partie technique ?



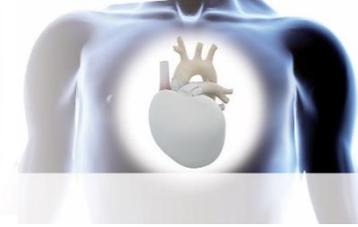
- Une **amélioration continue** des procédés de fabrication du cœur CARMAT en termes de productivité et de qualité :
  - Spécifications techniques
  - Analyse de risque
  - Plan de validation
  - Dossier de production
  - Stérilisation, logistique, test, validation...

# Où en sommes-nous aujourd'hui sur la partie clinique ?



- Comprend les **résultats cliniques** obtenus durant les phases d'essais précliniques, d'étude de faisabilité et d'étude Pivot
- L'étude Pivot est **momentanément** suspendue
  - Porte sur **10 à 25** patients avec un premier suivi à **180** jours
  - Le décès du 1<sup>er</sup> patient implanté en août 2016 n'est **pas lié au dysfonctionnement** de la prothèse
- **Collaboration avec l'ANSM** pour une reprise des essais cliniques **dès que possible**
  - Notamment sur l'accompagnement des patients afin de minimiser les risques en **post-opératoire**

# Principales données financières au 31.12.2016



## Structure financière

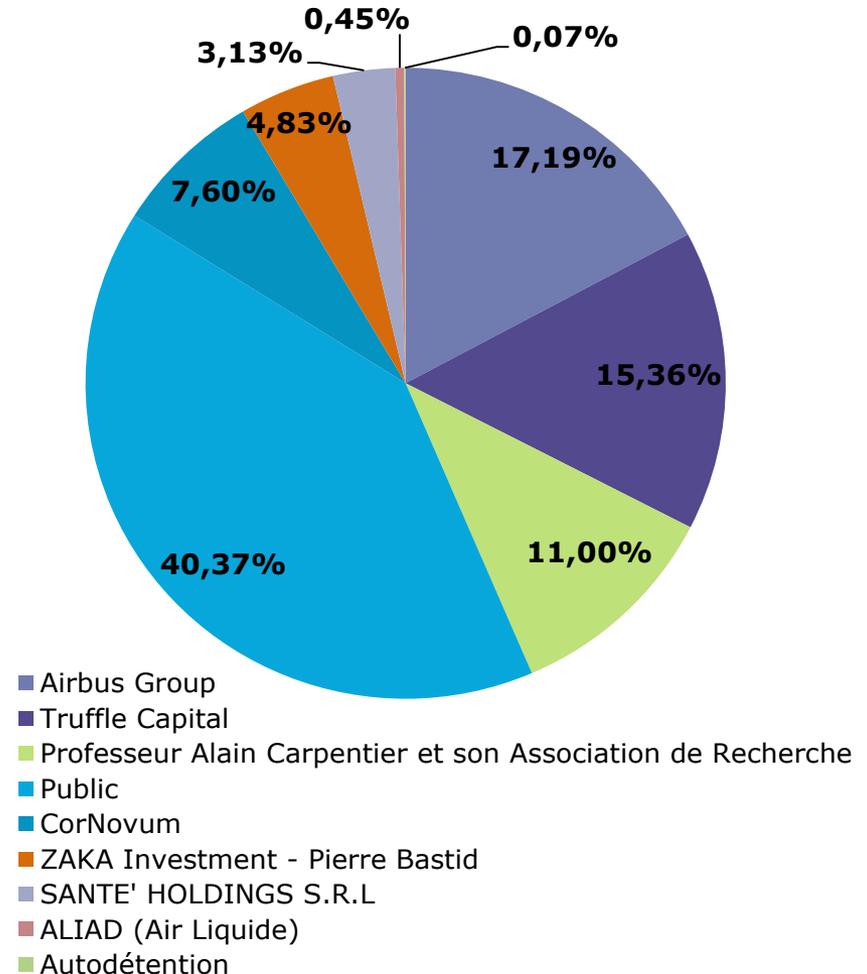
- Trésorerie et disponibilités : **31,2 M€**
- Ligne flexible en fonds propres : **38,1 M€**
- Crédit d'impôt recherche : **2,8 M€**

## Dépenses opérationnelles

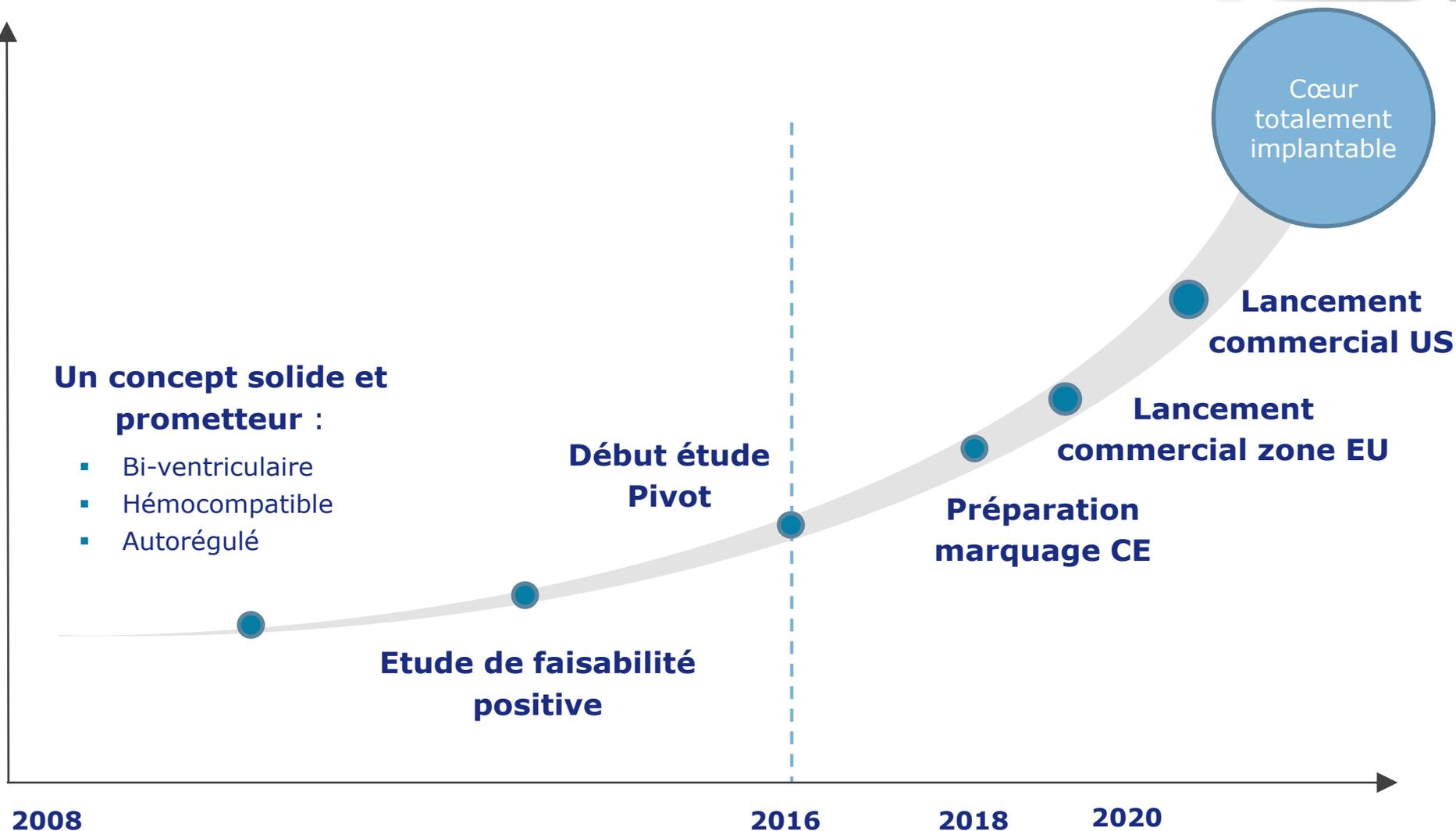
- **+26% à 24,8 M€** sous l'effet de :
  - travaux préparatifs de l'étude PIVOT (formation des équipes médicales, etc.)
  - processus de marquage CE initié avec DEKRA
  - poursuite du développement industriel

## Ressources financières permettant de soutenir le développement industriel et clinique en vue du Marquage CE

## Actionnariat\*



# Prochaines étapes



## Un concept solide et prometteur :

- Bi-ventriculaire
- Hémocompatible
- Autorégulé

Etude de faisabilité positive

Début étude Pivot

Préparation marquage CE

Lancement commercial zone EU

Lancement commercial US

Cœur totalement implantable

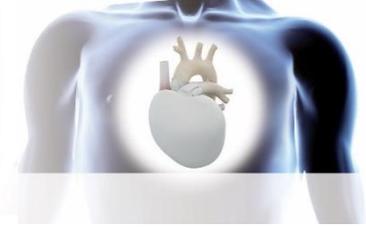
2008

2016

2018

2020

# Une société structurée pour la croissance

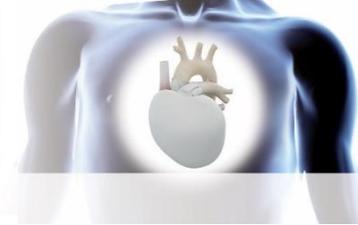


- Une **innovation de rupture** unique au monde
- Des **avancées notables** pour obtenir le **marquage CE**
- Le soutien d'**industriels et financiers de premier plan**, mais aussi d'**acteurs référents** dans le domaine de la cardiologie
- Un besoin de **votre collaboration à tous** pour que réussisse ce projet



Questions & réponses

# Sources



## Page 6

- <sup>1</sup> Rose, Gelijns, Moskowitz, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. NEJM. 345:1435-43, 2001.
- <sup>2</sup> Rogers, Butler, Lansman, et al. Chronic Mechanical Circulatory Support for Inotrope-Dependent Heart Failure Patients Who Are Not Transplant Candidates: Results of the INTrEPID Trial . J Am Coll Cardiol. 50:741-47, 2007.
- <sup>3</sup> Hershberger, Nauman, Walker, et al. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. J Card Fail. 22:616-24, 2003.
- <sup>4</sup> Gorodeski, Chu, Reese, et al. Prognosis on chronic dobutamine or milrinone infusions for stage D heart failure. Circ Heart Fail. 2:320-24, 2009.

## Page 9

- <sup>1</sup> ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. European Heart Journal (2008) 29, 2388–2442
- <sup>2</sup> Heart Disease and Stroke Statistics 2010 –American Heart Association 2011
- <sup>3</sup> Source : Société française de cardiologie

## Page 10

- <sup>1</sup> Potapov EV, et al. Tricuspid incompetence and geometry of the right ventricle as predictors of right ventricular function after implantation of a left ventricular assist device. J Heart Lung Transplant 2008;27:1275–81.
- <sup>2</sup> Dang NC, et al. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. J Heart Lung Transplant 2006;25:1-6.
- <sup>3</sup> Klotz S, et al. Pre-operative prediction of post-VAD implant mortality using easily accessible clinical parameters. J Heart Lung Transplant 2010;29:45-52.
- <sup>4</sup> Boyle AJ, et al. Predictors of poor RV function following LVAD implantation. J Heart Lung Transplant 2003;22:S205.
- <sup>5</sup> Hunt SA, Baker DW, Chin MH et als. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure), J Am Coll Cardiol, 2001;38:2101-13.
- <sup>6</sup> Stevenson LW. et al. The Journal of Heart and Lung Transplantation Volume 28, Issue 6 , Pages 535-541, June 2009
- <sup>7</sup> Intermacs Quaterly report Q2 2014 - [http://www.uab.edu/medicine/intermacs/images/Federal\\_Quarterly\\_Report/Federal\\_Partners\\_Report\\_2014\\_Q2.pdf](http://www.uab.edu/medicine/intermacs/images/Federal_Quarterly_Report/Federal_Partners_Report_2014_Q2.pdf)