

# LA LETTRE

# CARMAT

N° 8 – Juin 2016

## Le mot du directeur général



**Madame, Monsieur,  
Chers lecteurs,**

Je suis heureux de vous retrouver dans ce huitième numéro de la Lettre CARMAT\*.

Depuis la dernière édition, nous avons réalisé plusieurs développements importants et CARMAT se trouve aujourd'hui devant l'ultime étape de son développement avant la commercialisation de la prothèse, celle du marquage CE qui, en cas de succès, nous permettrait de proposer aux milliers de patients souffrant d'insuffisance cardiaque biventriculaire terminale une alternative viable à la transplantation.

Nous avons achevé avec succès une phase charnière, l'étude de faisabilité, durant laquelle notre prothèse a cumulé une durée de fonctionnement de 21 mois, dont plus d'un tiers en configuration portée à domicile. Je tiens à nouveau à remercier vivement nos quatre premiers patients et leurs familles pour avoir contribué grandement à l'avancement de ce projet médical d'avenir, dont le potentiel est de plus en plus tangible. En effet, ces longs mois d'observation et d'analyse portant sur des milliers de données issus des implantations ont permis de conclure que la bioprothèse CARMAT répond à ce stade de l'étude aux prérequis définis par le Professeur Carpentier et par nos ingénieurs. L'un des enseignements clés est la confirmation de la biocompatibilité de la prothèse. Cette qualité unique pour un dispositif implantable a par ailleurs été mise à l'honneur dans un article publié dans la prestigieuse revue « The Lancet » au mois de juillet 2015.

Nous sommes ainsi très confiants quant à la poursuite de l'évaluation du cœur CARMAT au cours de la prochaine étude pivot. Nous allons pouvoir démarrer cette nouvelle série d'implantations après la réception d'un avis favorable du comité de protection des patients et d'une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, qui évaluent actuellement notre protocole clinique. Nos équipes travaillent depuis plusieurs mois sur la bonne mise en place de cet essai dans plusieurs centres hospitaliers, comme vous pourrez le constater en lisant l'interview de

Sandrine Bénard, notre responsable clinique. Elle vous explique comment nous avons sélectionné les meilleurs centres pour effectuer les prochaines implantations.

Dans ce contexte, il nous a semblé intéressant de vous montrer que l'implantation d'un système aussi sophistiqué que le cœur CARMAT ne se limite pas à l'acte chirurgical lui-même. En effet, nous attachons la plus haute importance à la logistique de l'essai clinique et l'équipe de Bérénice Tchakgarian, notre responsable Support-Formation, veille à ce que tout soit parfaitement ordonné afin que les équipes hospitalières effectuent leur travail dans les meilleures conditions possibles. Vous pourrez juger de la qualité de cette action au travers de son interview.

Enfin, Piet Jansen, Directeur médical de CARMAT, vous présentera la démarche de certification CE initiée récemment avec DEKRA, l'organisme notifié que nous avons retenu. Il s'agit d'un processus d'investigation très large et très complet, qui prendra en compte les résultats cliniques de l'étude pivot, pour attester de la conformité de la prothèse aux exigences européennes, préalable indispensable pour commercialiser notre produit sur le marché européen.

Comme vous pouvez en juger par vous mêmes, les 12 derniers mois ont été marqués par un développement très intense de la société au niveau clinique et au niveau de la *supply chain*, sans oublier l'étape majeure de financement de l'entreprise réalisée avec succès en avril. Grâce à cette augmentation de capital de 50 M€, CARMAT s'est entourée d'actionnaires prestigieux et dotée d'une structure financière solide qui lui permet d'assurer son développement clinique et industriel pour préparer de manière optimale la future commercialisation de son cœur artificiel total.

Permettez-moi une nouvelle fois de vous présenter tous mes remerciements, au nom de toute l'équipe, pour votre fidélité et votre soutien envers CARMAT.

**Marcello Conviti**  
Directeur général

## Sommaire

Le mot du directeur général	P1
L'essai de faisabilité en chiffres	P1
Focus sur le marquage CE	P2
La qualification des centres	P2-3
La logistique de l'essai clinique	P3
CARMAT et la Bourse	P4
CARMAT dans la presse	P4
Agenda	P4
Les lecteurs ont la parole	P4

## L'essai de faisabilité en chiffres



21	centres hospitaliers formés (français et étrangers)
44	chirurgiens impliqués
26	centres impliqués dans la sélection des candidats
90	dossiers patients étudiés
4	histoires humaines exceptionnelles
21	mois de fonctionnement cumulé du système CARMAT
8	mois de support cumulé en configuration portée
82	millions de battements de cœur
200	giga-octets de données techniques recueillies
1	publication dans la prestigieuse revue cardiologique The Lancet

\* Les lecteurs sont invités à se référer à la Note de mise en garde présente dans les communiqués de la société



## FOCUS SUR LA CERTIFICATION DU DOSSIER DE MARQUAGE CE

**PIET JANSEN** | Directeur médical de CARMAT



### PAR RAPPORT À L'ASPECT CLINIQUE, LA DÉMARCHE DE CERTIFICATION POUR LE MARQUAGE CE SEMBLE ÊTRE PLUTÔT UNE FORMALITÉ. QUELLE EST SON IMPORTANCE ?

- Le marquage "CE" a été créé dans le cadre de la législation européenne. Il consiste à vérifier la conformité d'un dispositif aux exigences réglementaires imposées à son fabricant. L'évaluation de la conformité se fait en général en deux étapes, la 1<sup>ère</sup> concerne la phase de conception du dispositif et la 2<sup>ème</sup>, la phase de fabrication.

La démarche n'est pas une formalité – c'est plutôt un effort considérable qui mobilise toutes les équipes de CARMAT et qui permettra d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché du système CARMAT.

Bien entendu, l'aspect clinique est le plus visible pour l'extérieur. Il est naturellement très important, car il vise à démontrer la performance du cœur CARMAT telle qu'elle a été décrite dans sa phase de conception et à confirmer que les risques résiduels pour le patient sont acceptables par rapport au bénéfice médical apporté.

### POUVEZ-VOUS NOUS DÉTAILLER LES ÉTAPES CLÉS DE CETTE CERTIFICATION ?

Les étapes sont multiples et suivent une chronologie précise (cf. tableau ci-dessous). Tout débute par le descriptif détaillé du système CARMAT, mais également de la méthodologie et des plans des tests, incluant le plan d'évaluation clinique. Il faudra par la suite vérifier les spécifications par les tests de validation du système sur les bancs d'essai et de validation des logiciels. Les matériaux bioprothétique feront également partie de cet examen. L'une des parties clés sera l'analyse des risques de conception, de process et d'utilisation clinique de la prothèse. S'agissant du risque en utilisation clinique, nous avons par exemple préparé un questionnaire pour les patients dès les premières implantations pour recueillir leur retour d'expérience, éléments qui seront également examinés. Bien entendu, les données cliniques viendront chapter le dossier et apporter une preuve de sécurité et de performance de notre prothèse. Si par exemple notre dossier de conception définit le débit de la prothèse entre 3 et 9 litres en fonction de l'activité du patient, l'essai clinique va nous fournir les données réelles pour valider ce paramètre pour le dossier de marquage CE. Chaque paramètre doit être évalué avec précision pour qu'au final, CARMAT puisse déclarer que le rapport bénéfice/risque recherché a été atteint et que l'organisme notifié, DEKRA dans notre cas, puisse valider ces conclusions.

1	Information générale de la Société CARMAT et descriptif détaillé du système CARMAT TAH
2	Description de la méthodologie et des plans des tests, incluant le plan d'évaluation clinique
3	Vérification des spécifications, tests de validation du système (sur bancs d'essai) et validation des logiciels
4	Évaluation des matériaux bio prothétiques
5	Le process de fabrication incluant la stérilisation et les « controles in process », et évaluation du système qualité mis en place
6	Analyse des risques (conception, process et clinique (utilisation chez le patient))
7	Évaluation préclinique (biocompatibilité, banc d'essai, essais chez l'animal)
8	Évaluation clinique
9	L'assurance qualité complète (avec la certification ISO 13485)
10	Démonstration de la conformité aux exigences essentielles de la directive européenne 90/385

### POURQUOI AVEZ-VOUS CHOISI DEKRA POUR CETTE TÂCHE ?

- Les raisons qui nous ont conduits à opter pour DEKRA sont de deux sortes. Tout d'abord, DEKRA est le leader mondial des services de certification qui dispose d'une expertise forte dans le domaine des biomatériaux, ce qui est particulièrement approprié pour CARMAT, puisque notre prothèse contient des matériaux bio-prothétiques comme les membranes hybrides. Leurs équipes ont par exemple déjà certifié des valves biologiques pour donner un exemple de matériaux bio-prothétiques, ou des pacemakers pour ce qui est du domaine électronique. Ensuite, nous avons un historique de coopération réussie dans le cadre de la certification de notre système qualité selon les normes ISO 9001 et 13485. Par ailleurs, c'est la même personne chez DEKRA, expert des sociétés de cardiologie, qui est le coordinateur du processus CE.

### VOUS AVEZ UNE LONGUE EXPÉRIENCE DANS LE DOMAINE DU DISPOSITIF MÉDICAL. CE PROCESSUS DE CERTIFICATION EST-IL DIFFÉRENT CHEZ CARMAT ?

- J'ai conduit ce processus par le passé dans deux autres sociétés. On peut affirmer que la méthode ne diffère pas, mais, dans le cas de CARMAT, c'est la première fois qu'un dispositif aussi innovant et complexe va être évalué. Il n'existe pas de précédent auquel un organisme de certification puisse se référer. DEKRA a certes certifié des sociétés de dispositifs mécaniques, biologiques ou électroniques, mais jamais les 3 aspects en même temps...ce sera l'unique expérience apportée par CARMAT et c'est ce qui explique également l'ampleur de la tâche. L'ensemble de nos équipes sont impliquées, sous le pilotage de la Direction médicale que je dirige, et DEKRA va même auditer les sous-traitants de nos pièces critiques !

### LA VALIDITÉ DU MARQUAGE CE EST-ELLE ILLIMITÉE ? PORTE-T-ELLE UNIQUEMENT AUX PAYS EUROPÉENS ?

- Les certificats CE délivrés par les organismes notifiés sont généralement valables pour trois ou cinq ans et renouvelables régulièrement. La période de validité peut être d'un an uniquement pour certains dispositifs à haut risque, qui doivent être réévalués plus régulièrement. Cependant, la certification dépend du maintien de la certification du système de qualité ISO.
- S'agissant de la portée géographique, des procédures réglementaires d'enregistrement du dispositif permettent une commercialisation en dehors des pays européens, en se basant sur le dossier de marquage CE. Les organismes notifiés veillent à surveiller les dispositifs commercialisés et à maintenir des exigences qualité hautes à travers ces renouvellements de certification.



## FOCUS SUR LA QUALIFICATION DES CENTRES

**SANDRINE BÉNARD** | Responsable des affaires cliniques et réglementaires de CARMAT



### QUEL EST VOTRE RÔLE AU SEIN DE L'ÉQUIPE CARMAT ?

- Je suis en charge des affaires cliniques et réglementaires. La composante réglementaire englobe l'interaction avec les différentes autorités afin d'obtenir les autorisations nécessaires pour le démarrage des études tandis que la partie clinique correspond à la conduite de l'essai de la bioprothèse CARMAT sur l'homme et aux relations avec les centres d'implantation. A ce titre, nous définissons le protocole de l'étude qui doit être approuvé par les autorités et appliqué par l'ensemble des parties prenantes à l'essai afin de garantir sa validité et de maximiser les chances d'atteindre les objectifs fixés.



## QU'EST-CE QUI VOUS A MOTIVÉE POUR REJOINDRE LA SOCIÉTÉ ?

- J'ai travaillé précédemment pendant 10 ans dans le domaine de la recherche clinique chez LivaNova (ex-Sorin Group), un des leaders mondiaux de la fabrication de dispositifs pour les maladies cardio-vasculaires. Ma motivation principale pour rejoindre CARMAT a résidé dans le caractère unique du projet. Dès les premières lignes de l'annonce, j'ai pris ma décision. Je suis arrivée chez CARMAT au début de l'année 2013 et nous avons réalisé la première implantation humaine à la fin de cette même année. Vous pouvez donc juger par vous-mêmes de l'intensité de cette période...

## QUELLES ÉTAIENT VOS TÂCHES AVANT LES PREMIÈRES IMPLANTATIONS SUR L'HOMME ?

- J'ai tout d'abord pu constater que CARMAT était avant tout une société d'ingénierie à haute valeur technologique. L'une de mes premières missions a consisté en la sensibilisation des différentes équipes aux enjeux cliniques avec toute la composante éthique qu'elle comporte. Il a ensuite fallu créer l'équipe avec Piet Jansen, mon supérieur. Compte-tenu des enjeux et délais, nous nous sommes tout de suite entourés de personnes très qualifiées disposant d'ores et déjà de solides compétences en clinique afin que le groupe soit opérationnel le plus rapidement possible. Aujourd'hui, nous sommes 7 personnes, spécialisées dans la gestion de projets cliniques, la gestion de données médicales, la réglementation et le marquage CE.

## COMMENT SÉLECTIONNE-T-ON UN CENTRE D'IMPLANTATION EN FRANCE ?

- Concrètement, pour l'étude pivot, nous avons contacté plusieurs centres susceptibles d'être en mesure de réaliser ce type d'étude. Concernant la sélection, il y a des critères stricts tels que l'activité historique du centre (nombre de dispositifs d'assistance circulatoire implantés ...), l'expérience en matière de conduite d'essai clinique, la disponibilité et le potentiel en termes de

recrutement de patients (nombre de candidats présentés pour la première étude par exemple). Nous tenons également compte de critères plus subjectifs, comme la présence de leaders d'opinion qui vont constituer une caution scientifique pour le projet, mais également la motivation et l'enthousiasme des centres. Sur la base de ces critères, un « mapping » graphique est réalisé pour chaque centre afin de faciliter l'évaluation (cf. image ci-dessous). C'est de cette manière que nous avons dressé la liste des 10 centres français actuellement sélectionnés pour l'étude pivot.

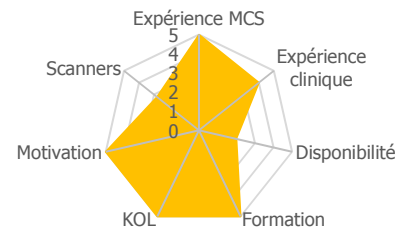
## QUID DE L'INTERNATIONAL ?

- Mener des essais cliniques à l'étranger est à mon sens un préalable incontournable pour le développement de CARMAT. Un projet d'une telle envergure doit être « exporté » dès la phase clinique, afin que les experts internationaux se familiarisent avec la prothèse et sa gestion quotidienne. Le partage d'expérience au-delà de nos frontières ne peut par ailleurs que bénéficier au projet et donc, indirectement, aux futurs patients.

## UN MOT DE CONCLUSION ?

- Travailler pour CARMAT, c'est aussi susciter la curiosité et l'enthousiasme de nos interlocuteurs. Les équipes CARMAT sont toujours bien accueillies dans les centres hospitaliers. Lors d'une récente visite, nous avons été amenés à présenter le projet dans un amphithéâtre rempli. Les médecins ont envie de prendre part à l'aventure. Ils en mesurent les risques et les avantages. Ce qui nous motive, c'est leur ferveur. Quand on parle de CARMAT à l'extérieur, les gens ont littéralement les yeux qui brillent.

### Exemple de mapping d'un centre



## FOCUS SUR LA LOGISTIQUE DE L'ESSAI CLINIQUE

**BÉRÉNICE TCHAKGARIAN** | Responsable Support-Formation de CARMAT



## POUVEZ-VOUS NOUS EN DIRE PLUS SUR VOS FONCTIONS AU SEIN DE CARMAT ?

- J'ai débuté ma carrière chez CARMAT en 2009 sur le projet de la compatibilité anatomique de la bioprothèse, comme je suis à la base spécialisée dans l'imagerie médicale. Ce projet ayant abouti avec succès, CARMAT m'a donné l'opportunité d'acquérir de nouvelles compétences et j'ai rejoint le pôle clinique de la société en 2013. Nous sommes aujourd'hui plusieurs ingénieurs cliniques à intervenir sur les différents centres de l'étude pour assurer ce qu'on appelle le « Support clinique ». Ce domaine comprend plusieurs compétences : la formation dispensée aux équipes hospitalières et aux patients, le suivi rapproché du patient après l'implantation, et enfin, la logistique qui assure la gestion globale du matériel médical.

## COMMENT INTERVENEZ-VOUS CONCRÈTEMENT DANS LE CADRE D'UN ESSAI CLINIQUE ?

- Quand un patient est susceptible d'être implanté, on se rend sur place, on suit la livraison du matériel, on contrôle sa réception par les équipes de pharmacie à l'hôpital. On est vraiment avec eux pour un accompagnement à 100% dès la veille de l'implantation. Il faut savoir que le matériel est constitué non seulement de prothèses (une pour l'implantation et une de secours), mais également d'une multitude d'accessoires : la console hôpital, les batteries, les contrôleurs et l'ancillaire d'implantation spécifiquement conçu par CARMAT... Notre équipe est ainsi présente sur place dès la livraison de l'équipement, puis au bloc opératoire pour répondre à toute question de l'équipe chirurgicale pendant l'opération et, enfin, nous restons quotidiennement au chevet du patient les jours qui suivent l'implantation, pour l'accompagner dans sa nouvelle vie avec la prothèse. Nous sommes en astreinte téléphonique 24h/24 - 7j/7, ce qui est très rassurant et très important tant pour le patient que pour les équipes hospitalières.

## VOS TÂCHES VONT-ELLES DEVENIR PLUS COMPLEXES DURANT LA PHASE PIVOT OU EN CAS D'ESSAIS À L'INTERNATIONAL ?

- En France, on peut activer la livraison dans l'heure qui suit la demande d'un centre et avoir le matériel sur place sous 5 heures.

A l'international, nos procédures ne changent pas fondamentalement. C'est toujours une question d'organisation et de réactivité, pour palier d'éventuels imprévus. Actuellement, pour la phase pivot, nous sommes en train d'étudier la mise en place des centres de stockage à des points stratégiques qui peuvent garantir une livraison du matériel complet en 5 heures à l'échelle européenne. Ces points logistiques, pour être qualifiés par CARMAT, devront respecter des conditions de stockage et de livraison strictes requises par la société.

## QUELS SONT LES IMPÉRATIFS À RESPECTER POUR TRANSPORTER UNE BIOPROTHÈSE CARMAT ?

- En effet, étant donné qu'il y a des éléments biologiques dans la prothèse, comme les membranes de péricarde bovin, les hôpitaux et les transporteurs doivent par exemple respecter une température de stockage située entre 10 et 25°C, éviter l'humidité... A cet effet, nous avons conçu des conteneurs tempérés qui ont subi des tests spécifiques pour résister aux vibrations et aux chutes. Cela peut sembler anecdotique, mais nos équipes sont allées jusqu'à définir précisément l'épaisseur de la mousse protectrice pour pouvoir qualifier et valider les valises de transport. C'était un vrai projet dans le projet, mais dans le cas d'un dispositif médical aussi complexe que le système CARMAT, chaque détail compte.



## Données boursières au 21 juin 2016

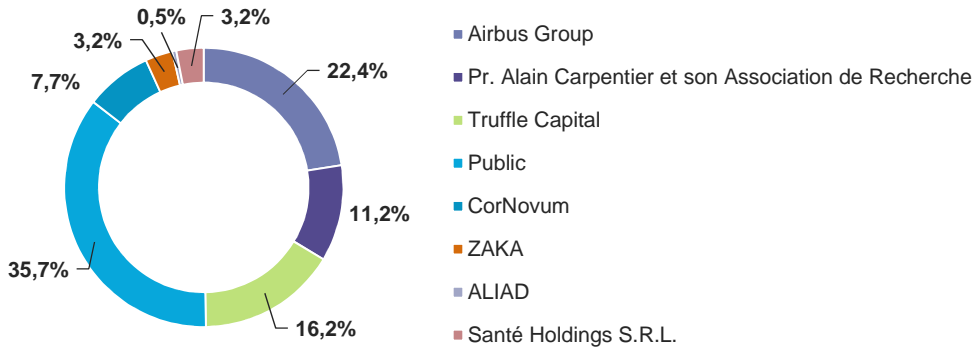
- Cours : **30,01 €**
- Plus haut : **182,85 €** (09/06/2011)
- Plus bas : **18,75 €** (prix d'introduction)
- Nombre d'actions : **5 942 093**
- Capitalisation boursière : **178,35 M€**
- Liquidité sur 12 mois : **3 695 titres / jour**

## Codes de l'action

- Libellé : CARMAT
- Mnémonique : ALCAR
- Code ISIN : FR0010907956



## Structure actionnariale au 21 juin 2016



## Les lecteurs ont la parole

### Pourquoi avez-vous décidé de réaliser une augmentation de capital réservée, non ouverte à tous les actionnaires ?

Avant de lancer cette augmentation de capital de 50 M€, la plus importante dans l'histoire de CARMAT, nous avons naturellement évalué différentes options. Nous avons finalement tranché en faveur d'une opération réservée pour plusieurs raisons. Tout d'abord, notre objectif premier a été de renforcer dans les meilleurs délais la structure financière de la société. Le critère temps était donc primordial, et nous avons pu sécuriser les engagements de souscription des investisseurs stratégiques de manière rapide. Ensuite, il y avait la notion de sécurité, pour éviter le risque qu'on aurait pris avec un appel public à l'épargne compte tenu

du contexte des marchés financiers à l'époque, au vu du montant important que nous souhaitons lever. Enfin, nous avons estimé que le profil hautement qualitatif des investisseurs qui ont manifesté leur intérêt d'entrer au capital de la société était particulièrement bénéfique pour sa stratégie de développement. Grâce à cette levée de fonds, nous nous sommes dotés d'une structure financière solide et entourés d'actionnaires de premier plan pour avancer avec sérénité vers notre objectif : le marquage CE de notre bioprothèse.

### Quand pensez-vous pouvoir démarrer l'étude Pivot ? Sera-t-elle menée uniquement en France ?

Tout comme l'essai de faisabilité, le démarrage de l'étude pivot nécessite, d'une part, un avis favorable du comité de protection des patients (CPP), et, d'autre part, une autorisation de la part de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Ce n'est que par la suite que nous allons pouvoir démarrer le recrutement des patients. Le protocole de l'étude continue à être évalué par ces deux organismes et nos échanges sont réguliers. Nous restons confiants quant au démarrage de l'étude selon le planning tel qu'il

a été présenté dans notre Document de référence 2015.

Les implantations à l'international font partie de notre stratégie clinique pour l'étude pivot depuis toujours. L'adoption de notre prothèse par les chirurgiens internationaux dépendra également du retour d'expérience des leaders d'opinion dans certains pays clés pour la chirurgie cardiaque et nous sommes d'ores et déjà en contact avec plusieurs centres européens importants.



## Contacts



**Benoît de la Motte**  
 Directeur administratif et financier  
 Tél. : 01 39 45 64 50  
 Email : contact@carmatsas.com  
 Web : www.carmatsa.com



**Dušan Orešanský**  
 Investor Relations & Strategic Communications  
 Tél : 01 44 71 94 94  
 Email : carmat@newcap.eu



Résultats semestriels 2016 :

**le 8 septembre 2016**



## CARMAT dans la Presse



6 juin 2016

« Pour mimer l'hémodynamique d'une circulation naturelle, les ingénieurs de CARMAT conçoivent un appareil qui reproduit le comportement d'un cœur naturel avec 2 ventricules séparés, 2 pompes pulsatiles, 4 valves, une membrane bioprothétique, l'électronique embarquée chargée de reproduire les régulations sympathiques et parasympathiques et la chambre de compliance intégrée. »



8 avril 2016

« CARMAT promet d'être l'une des plus grandes innovations en cardiologie pour pallier le manque de greffons. »



27 mars 2016

« Le monde entier se tourne alors vers une entreprise française : CARMAT. Créée en 2008 par le professeur Alain Carpentier, c'est elle qui a conçu cette prothèse révolutionnaire. Un exemple emblématique de l'innovation médicale "made in France". »



1<sup>er</sup> septembre 2015

« Première preuve de son caractère révolutionnaire : son hémocompatibilité est démontrée à ce stade. Le biomatériau utilisé se recouvre bel et bien au contact du sang circulant d'un film de protéines hémocompatibles. Son hémocompatibilité acquise et son mode de fonctionnement pulsatile permettent de minimiser la formation des caillots. C'est la principale problématique à laquelle sont confrontés d'autres systèmes d'assistance ventriculaire. »