

AU CŒUR DE LA TECHNOLOGIE

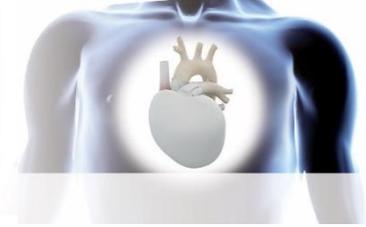
Réunion d'information

15 janvier 2019

Note de mise en garde



La présentation suivante et les informations qu'elle contient ne constituent 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 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 22 mars 2018 sous le numéro D.18-0169 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. Une innovation de rupture : le cœur artificiel physiologique
- II. Résultats intermédiaires de l'étude PIVOT
- III. Stratégie et perspectives



Stéphane Piat

Directeur général de CARMAT

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



Pr. Christian Latrémouille

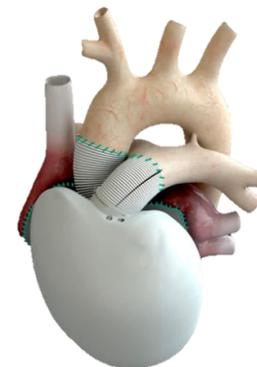
Chirurgien cardiaque à l'Hôpital européen Georges-Pompidou

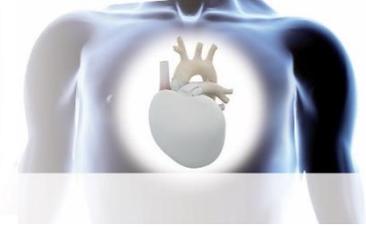
- Principal investigateur de l'étude de faisabilité du cœur bioprothétique CARMAT

CARMAT en bref



- **15 ans de R&D** (Airbus Group, Prof. Alain Carpentier)
- **2008** : création de CARMAT
- **2010** : introduction en bourse sur Euronext Growth (ex-Alternext)
- **2013** : 1^{ère} implantation chez l'homme
- **2014 - 2016** : preuve de concept dans l'étude de faisabilité
- **2016** : début de l'étude PIVOT
- **2017** : internationalisation de l'étude PIVOT
- **2018** : ouverture du site de **Bois-d'Arcy** et **environ 180** collaborateurs



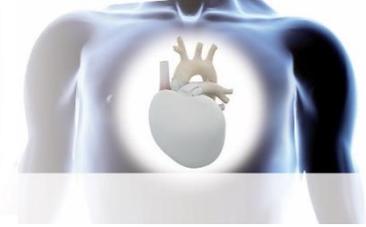


 **CARMAT**



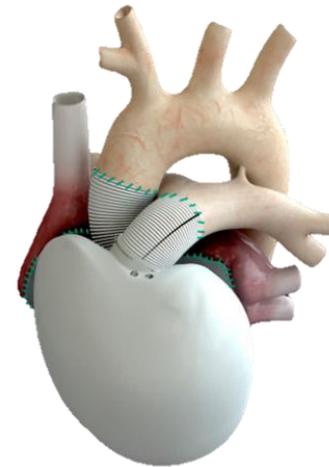
Une innovation de rupture :
le cœur artificiel physiologique

Une innovation de rupture pour traiter l'insuffisance cardiaque terminale



Vision

- Un cœur artificiel **physiologique** : une véritable alternative à la transplantation
- Faire de l'implantation de ce cœur une **opération chirurgicale courante**
- Conquérir un **marché mondial**



CARMAT, le cœur artificiel le plus avancé au monde

Le cœur artificiel total physiologique : la prochaine opportunité en cardiologie



GRANDS GROUPES



Medtronic

Johnson & Johnson

**Boston
Scientific**



Abbott

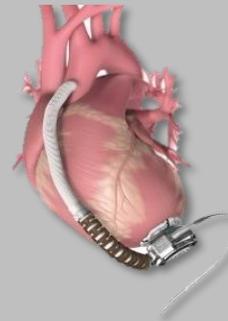


Edwards

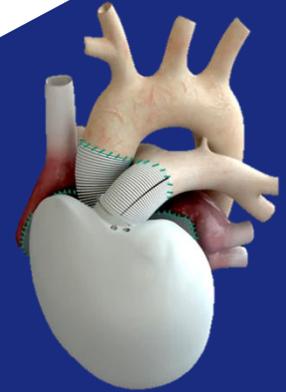


AFIB / CRT-D

Structural Heart



VAD



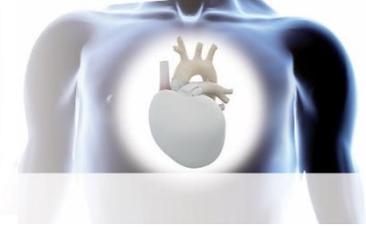
SynCardia

BIVAD*

Évolution NYHA

* BIVAD : Biventricular Assist Device - Assistance circulatoire biventriculaire





Avancées cliniques du projet

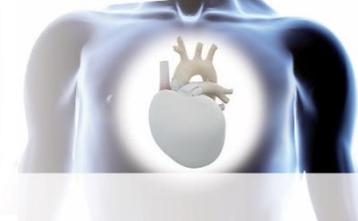
L'insuffisance cardiaque terminale



5 000 transplantations
cardiaques par an

Ne couvrant que **3%** des besoins

Entre **60** et **94%** de décès
à un an



Technologie disponible

LVAD / BIVAD / TAH* montrant de nombreuses limites

Besoin d'une nouvelle génération fiable

Respect de la physiologie des patients avec un système d'autorégulation et une amélioration de l'hémocompatibilité pour une meilleure qualité de vie

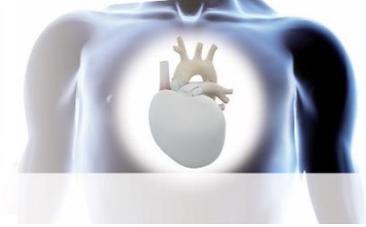
L'objectif du programme clinique

Valider ces hypothèses



	Etude de faisabilité (FIM) (réalisée)	Etude PIVOT (en cours)
Nombre de patients	4	~ 20
Critères de sélection	INTERMACS 1-2	<ul style="list-style-type: none">▪ Dépendant aux inotropes ou▪ Index cardiaque $<2,0$ L/min/m²
Objectifs primaires	Survie à 30 jours	<ul style="list-style-type: none">▪ Survie à 180 jours ou transplanté avant 180 jours
Objectifs secondaires		<ul style="list-style-type: none">▪ Qualité de vie, récupération fonctionnelle▪ 2 ans de suivi post-implantation

Etude PIVOT en cours

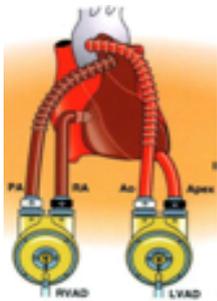


- Finalisation du recrutement de la 1^{ère} partie de l'étude
- Premier patient de la 2^{ème} partie de l'étude recruté
- Objectif de recrutement total : **20 patients**
- Objectif primaire de l'étude : **6 mois** de survie



Résultats de la 1^{ère} cohorte de l'étude PIVOT

- Taux de survie à 6 mois sur les premiers 10 patients : 70%
- Amélioration attendue avec la 2^{ème} cohorte de patients grâce à l'expérience acquise



Taux de survie à 6 mois	
CARMAT FIM	50%
CARMAT PIVOT (partie 1)	70%
SynCardia*	54% - 62%
BIVAD**	46% - 68%
LVAD***	90% - 92%

* Kirklín JK et al, J Heart Lung Transplant 2018;37:685-691. Arabia F et al, J Heart Lung Transplant, 2018;37:1304-1312

** Lavee J et al, J Heart Lung Transplant 2018;37:1399-1402. Arabia F et al, Ann Thorac Surg 2018;105:548-56

*** Strueber M et al. J Am Coll Cardiol 2011;57:1375-82. Netuka I et al, J Am Coll Cardiol 2015;66:2579-89

Confirmation des résultats de l'étude FIM



- Profil de sécurité à 6 mois sur 10 patients positif par rapport aux autres thérapies

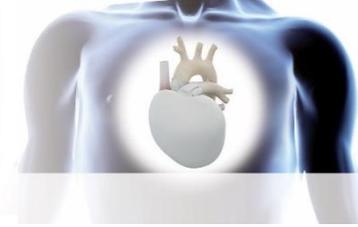
Evènements indésirables	Accident vasculaire cérébral	Saignement - réintervention	Saignement gastro-intestinal	Infection liée au câble percutané
CARMAT FIM	0%	75%	0%	0%
CARMAT PIVOT (partie 1)	0%	40%	0%	0%
SynCardia*	23%	41%	20%	22%
BIVAD**	7%	n/a	7%	7%
LVAD***	8%	14%	8%	10%

* Arabia F et al, J Heart Lung Transplant, 2018;37:1304-1312. Demondion P et al, Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Nov;44(5):843-8.

** Lavee J et al, J Heart Lung Transplant 2018;37:1399-1402

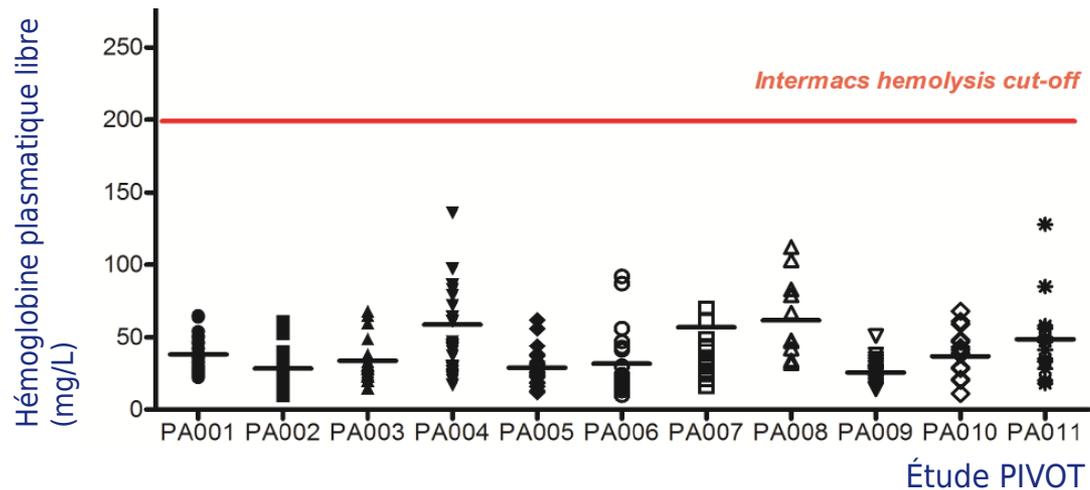
*** Netuka I et al, J Am Coll Cardiol 2015;66:2579-89

Absence d'hémolyse



- Facteurs provoquant l'hémolyse (rupture globules rouges) négligeables pour CARMAT
- Marqueur d'hémolyse (hémoglobine plasmatique libre) ↓↓ dans tous les patients

Facteur provoquant l'hémolyse présent	LVAD	SynCardia	CARMAT
Stress de cisaillement	++	+++	-
Matériel synthétique	+++	+++	+



Absence d'accident vasculaire cérébral



- CARMAT : hémocompatible par conception (matériel, fonctionnement)
- Régime d'anticoagulation léger
- Impact important sur la qualité de vie et la survie

	Recommandation anticoagulation	Accident vasculaire cérébral à 6 mois
CARMAT*	Héparine IV → Héparine SC Aspirine 75-100 mg	0%
SynCardia**	Héparine IV → warfarin INR 2.5-3.5 Aspirine 325 mg, dipyridamole	23%
BIVAD***	Héparine IV → warfarin INR 2.0-3.0 Aspirine 75-100 mg	7%
LVAD****	Héparine IV → warfarin INR 2.0-3.0 Aspirine 75-100 mg	8%

* Première cohorte de 10 patients

** Arabia F et al, J Heart Lung Transplant, 2018;37:1304-1312. Demondion P et al, Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Nov;44(5):843-8.

*** Lavee J et al, J Heart Lung Transplant 2018;37:1399-1402

**** Netuka I et al, J Am Coll Cardiol 2015;66:2579-89

Absence de saignement gastro-intestinal



Absence de saignement gastro-intestinal observé chez les patients CARMAT (première cohorte) grâce à :

- Flux pulsatile
- Hémocompatibilité
- Pas de stress de cisaillement
- Pas de défaillance « Von Willebrand »
- Pas de congestion veineuse
- Anticoagulation faible dose

Saignement gastro-intestinal à 6 mois

CARMAT*	0%
SynCardia**	20%
BIVAD / LVAD***	7%
LVAD****	8%

* Première cohorte de 10 patients

** Arabia F et al, J Heart Lung Transplant, 2018;37:1304-1312.

Demondion P et al, Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Nov;44(5):843-8.

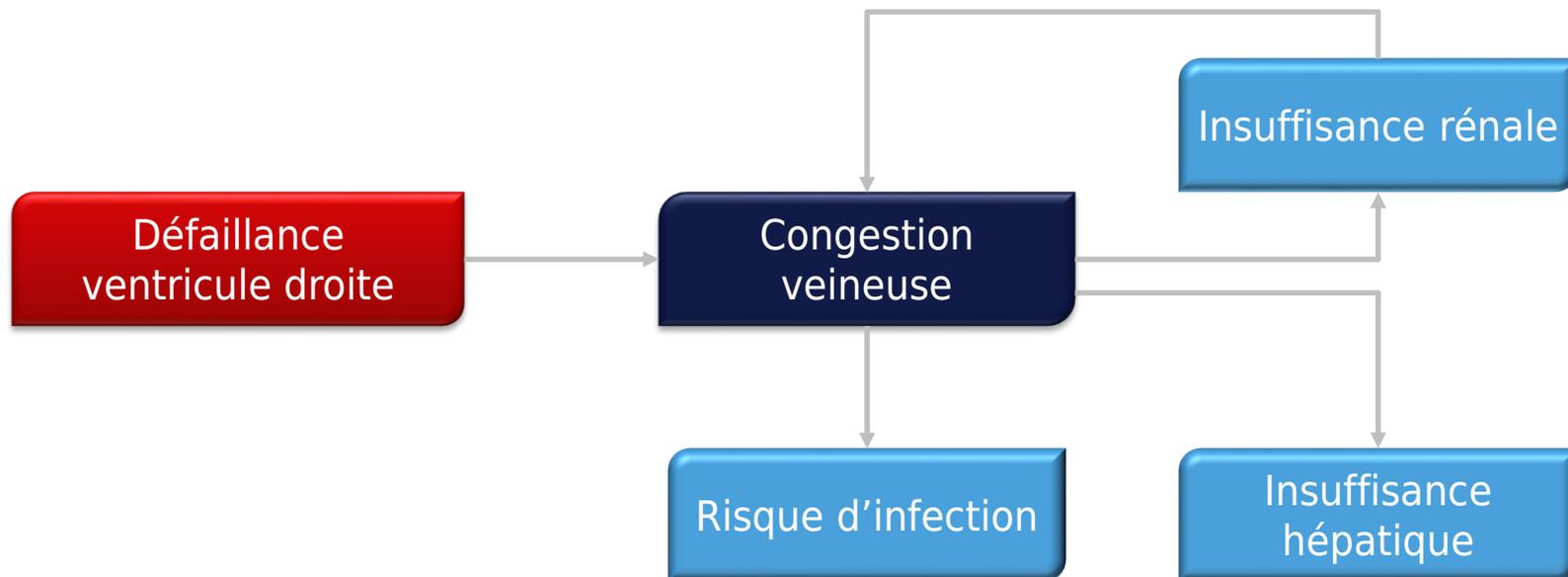
*** Lavee J et al, J Heart Lung Transplant 2018;37:1399-1402

**** Netuka I et al, J Am Coll Cardiol 2015;66:2579-89

LVAD : problème récurrent de défaillance du ventricule droit non-assisté



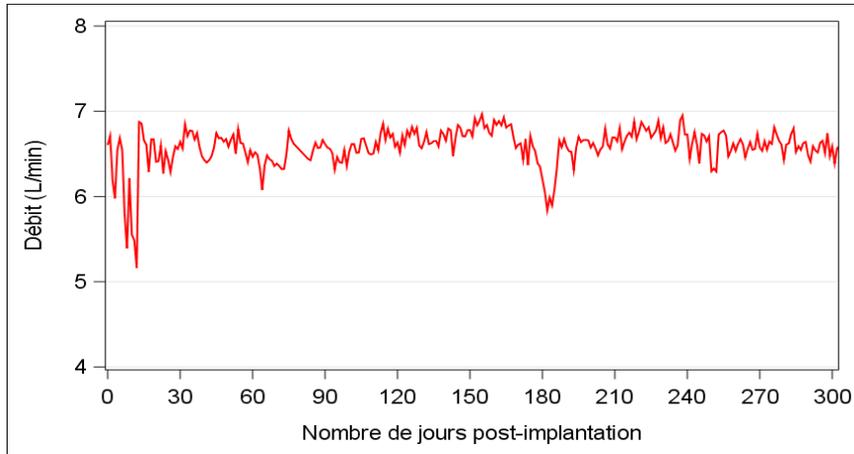
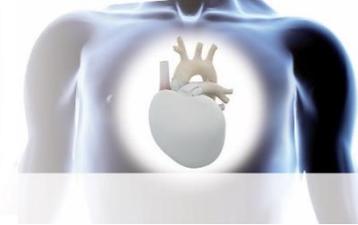
- Défaillance du ventricule droit chez les patients traités avec LVAD :
 - Incidence à 6 mois : 10%*
 - Incidence à 24 mois : 32%**
- Associée à d'autres événements indésirables : congestion, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, infection



* Netuka I et al, J Am Coll Cardiol 2015;66:2579-89

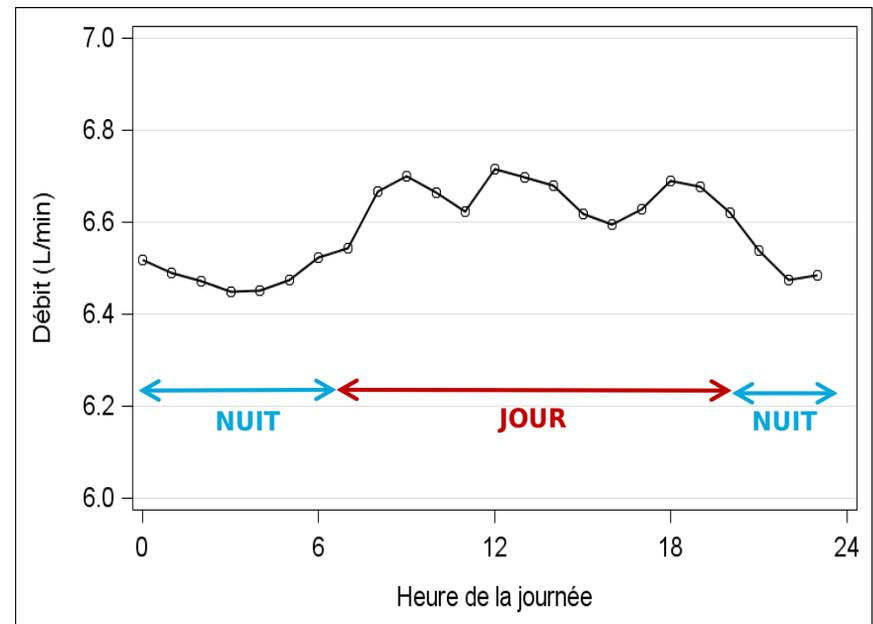
** Mehra MR et al; N Engl J Med. 2018;378:1386-95.

La prothèse continue de répliquer le comportement d'un cœur humain



Débit CARMAT *durant 10 mois de support*

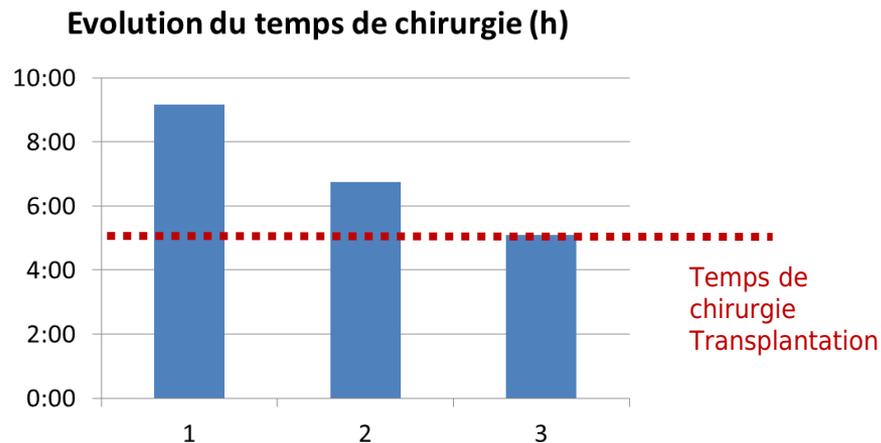
Cycle circadien *durant 10 mois de support*



Optimisation de l'expérience chirurgicale

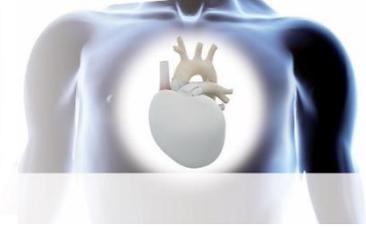


- Taux de succès de la procédure de 100%
- Réduction du temps de chirurgie avec l'expérience



- La transplantation cardiaque est possible après une implantation CARMAT : 3/3 réalisées avec succès
- Délais d'attente avec CARMAT avant greffe : entre 109 et 243 jours
- Pas d'adhérence des tissus autour de la prothèse CARMAT

Amélioration de la qualité de vie



Le dispositif améliore considérablement la qualité de vie du patient :

- Mobilité accrue
- Indépendance retrouvée
- Autonomie comparable avec LVAD

*Effort après
transplantation*

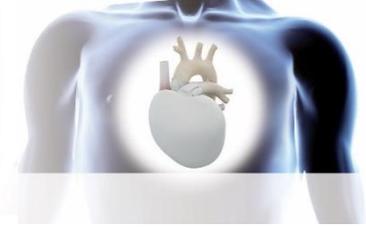


*Effort avec le cœur
CARMAT*



Consultation après transplantation





■ **Fonctionnement**

- Délais de récupération comparables à la norme pour les patients à haut risque
- Autorégulation physiologique de la prothèse l'adaptant à l'activité du patient

■ **Profil de sécurité favorable**

- Pas d'hémolyse, pas d'AVC, pas de saignement digestif dans le 1^{ère} cohorte

■ **Suivi**

- Survie à 6 mois 1^{ère} cohorte : 70%
- Pont à la greffe cardiaque exécuté avec succès

Sortie de réanimation

11 ± 6 jours

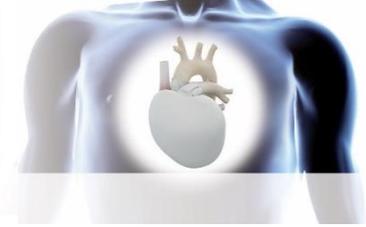
Retour à domicile

55 ± 11 jours

Durée de support cumulé

5 ans (11 patients)

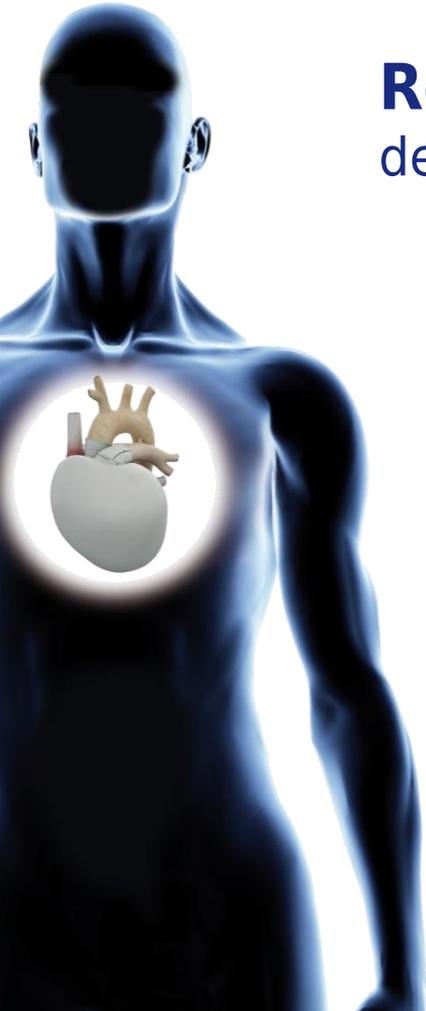
Conclusion



Résultats en progrès par rapport à l'étude de faisabilité

Validation des défis cliniques posés à la prothèse

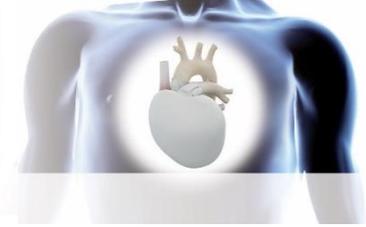
Étude clinique en cours, résultats encourageants dans l'attente de la conclusion de la cohorte 2





Stratégie et perspectives

Prochaines étapes de développement



- Poursuite de la transformation industrielle : transfert finalisé de Vélizy à Bois-d'Arcy
- Finalisation de l'étude PIVOT
- Obtention de l'autorisation FDA pour initier les implantations aux Etats-Unis dans le cadre d'une étude de faisabilité (*Early Feasibility Study* - EFS)
- Définition de la stratégie commerciale : préparation de la société à la commercialisation

L'ensemble des chantiers stratégiques est en bonne progression

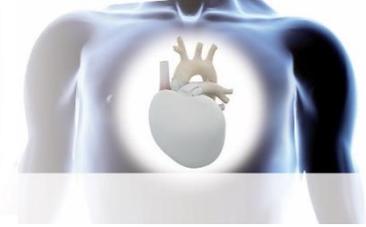
Finalisation de l'étude PIVOT



- **Recrutement** : 11/20 patients
- **Production** : suspendue durant le 4^{ème} trimestre 2018 pour prise en compte du retour d'expérience résultant de l'analyse des données collectées représentant plus de 20 ans de fonctionnement cumulé entre étude clinique et tests d'endurance sur bancs d'essais
- **Cette analyse a permis d'identifier des points d'amélioration** à apporter au processus de fabrication portant essentiellement sur le contrôle de l'intégrité et de la propreté du compartiment technique de la prothèse
- Ces améliorations ont été implémentées au-cours du 4^{ème} trimestre 2018 et la production a repris début 2019
- Validation en cours de centres supplémentaires dans 2 nouveaux pays européens

**L'objectif est de finaliser rapidement le recrutement
afin de soumettre le dossier de marquage CE début 2020**

Développement aux Etats-Unis



- **Soumission du dossier d'étude de faisabilité (EFS) en août 2018**
 - commentaires de la FDA en cours de traitement
 - consensus obtenu concernant le protocole de l'étude
- **Sélection des centres en cours**
 - institutions hautement classées dans le domaine (>100 cas/an)
- **Recrutement des comités scientifiques en cours**
- **Développement logistique en préparation**
- **Le plan reste de traiter les premiers patients en 2019**

Flexibilité financière renforcée

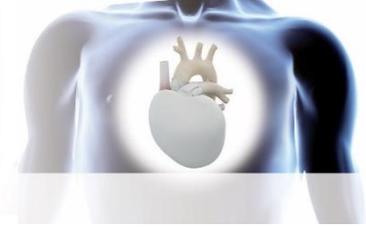


Structure financière au 31.12.2018

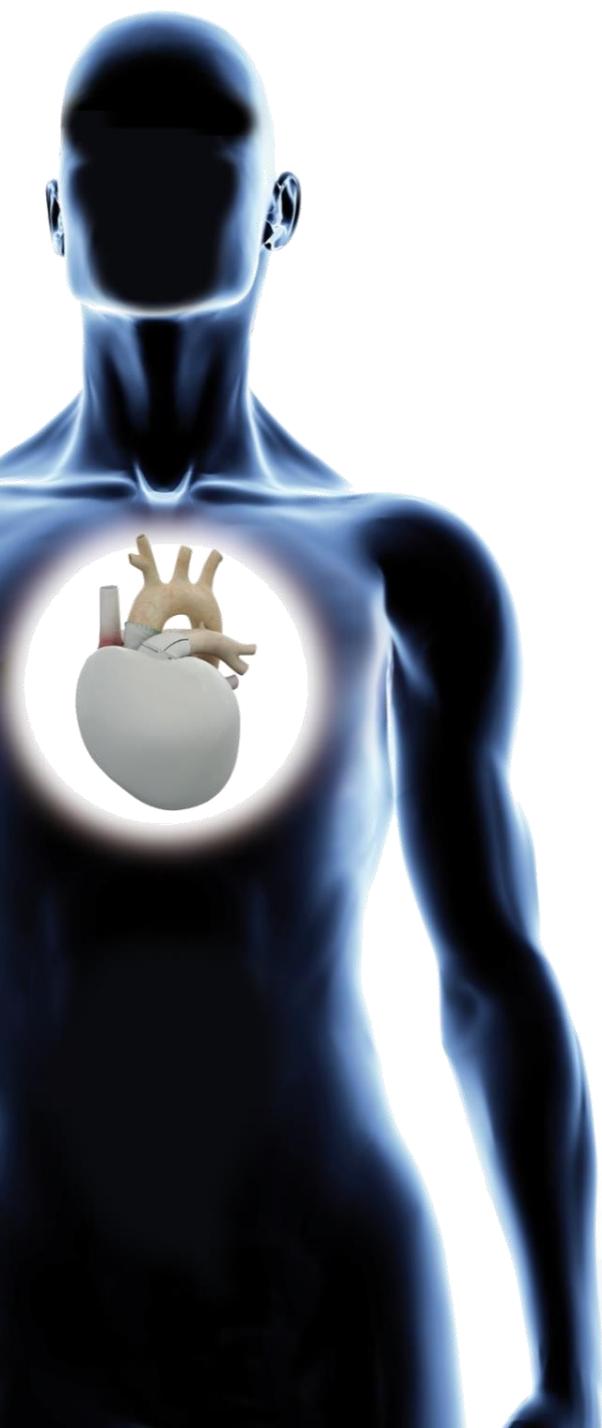
- Trésorerie et disponibilités : **25,2 M€**
- Prêt de **30 M€** de la part de la BEI
- Ligne optionnelle en fonds propres : **24,2 M€** de financement flexible dans le cadre d'un nouveau contrat avec Kepler Cheuvreux

Ressources financières permettant de soutenir le développement industriel et clinique et préparer la phase commerciale

CARMAT, une société structurée pour devenir le leader dans son domaine



- Une **innovation de rupture** unique au monde : 1^{er} cœur bioprothétique basé sur un fonctionnement physiologique
- Une réponse crédible à la problématique de **l'insuffisance cardiaque biventriculaire terminale**, une pathologie en constante progression
- Des **avancées notables** sur le plan clinique et technique pour **soumettre le dossier de marquage CE début 2020**
- Le soutien d'**industriels et de financiers de premier plan**, mais aussi d'**acteurs référents** en cardiologie
- Une **accélération du mouvement de transformation** vers une société industrielle et commerciale **pour devenir le leader dans son domaine**



 CARMAT

Merci !