

Le mot du directeur général



Madame, Monsieur,
Chers lecteurs,

Je suis ravi de vous retrouver à l'occasion de la sortie de la Lettre CARMAT*. Il ne s'agit plus uniquement de la lettre aux actionnaires, puisque nous souhaitons nous adresser à tous ceux qui suivent notre projet avec attention. Depuis la dernière édition, nous avons réalisé des avancées majeures qui soulignent l'engagement sans faille de toutes nos équipes pour faire évoluer notre projet unique.

D'un point de vue clinique, nous disposons aujourd'hui des données cumulées sur plus de 13 mois de fonctionnement de la prothèse chez des patients, dont je tiens à rappeler ici le courage. Comme dans tous les essais cliniques, mais plus particulièrement dans des essais des dispositifs médicaux extrêmement innovants comme notre cœur bioprothétique, l'engagement de ces personnes est essentiel pour faire avancer la science et proposer des solutions aux patients souffrant de la pathologie aussi grave que l'insuffisance cardiaque irréversible. Grâce aux implantations réalisées jusqu'à présent, nous avons pu valider à ce stade les fondamentaux de la prothèse qui répond en tout point au cahier des charges établi lors de sa conception, notamment en termes de compatibilité physiologique. Vous pourrez apprécier l'aspect novateur de notre prothèse par rapport aux systèmes d'assistance circulatoire existants dans l'interview du Pr. Pascal Leprince, Chef de service, Chirurgie Cardio-Vasculaire de la Pitié Salpêtrière, un des centres qui a vocation à participer à notre essai clinique et qui réalise plus de 20% des transplantations cardiaques en France.

Nous avons également renforcé notre structure organisationnelle, et ce tant au niveau fonctionnel que managérial. Pour sécuriser la montée en puissance progressive de notre

outil industriel, la direction des opérations a été structurée autour de 3 unités :

- Direction technique qui regroupe des expertises techniques et des spécialistes des différents métiers,
- Direction de la production chargée du cycle de fabrication complet incluant la production des sous-traitants,
- Direction du développement industriel, en charge des études d'amélioration du produit et des processus de fabrication et de la préparation des moyens industriels futurs.

Sur le plan managérial, nous avons créé deux postes clés pour anticiper notre développement futur :

- nomination de M. Benoît de la Motte au poste de Directeur administratif et financier,
- nomination de M. Eric Richez en tant que Directeur du développement, qui vous éclairera dans son interview sur notre stratégie d'accès au marché.

Enfin, nous vous proposons de découvrir les enjeux de la formation à l'utilisation du système CARMAT grâce à l'entretien de Jean-Christophe Perles, Chef de Projet Formation au sein de notre équipe, chargé de former toutes les parties prenantes dans des implantations humaines, y compris les patients.

Aujourd'hui, CARMAT est donc dotée d'une structure solide qui lui permet d'accompagner son développement clinique et préparer dans de bonnes conditions l'accès au marché.

Au nom de toute l'équipe, je souhaite vous remercier pour le soutien de longue date que vous témoignez à notre projet.

Marcello Conviti
Directeur général

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

Sommaire

Le mot du directeur général	p. 1
La 2 ^{ème} implantation en chiffres	p. 1
Faits marquants depuis janvier 2015	p. 1
Le point de vue du clinicien	p. 2
La stratégie d'accès au marché	p. 2 - 3
Le point sur la structuration des fonctions clés	p. 2 - 3
CARMAT et la Bourse	p. 4
CARMAT dans la presse	p. 4
Agenda	p. 4
Les lecteurs ont la parole	p. 4

La 2^{ème} implantation en chiffres



- 170** personnes formées au CHU de Nantes
- 7** personnes de CARMAT assurant le suivi et l'analyse des données cliniques et techniques recueillies 24/7
- 36** visites de suivi au CHU par l'équipe CARMAT pour suivre le patient
- 5** : durée, en heures, de l'opération réalisée par l'équipe du CHU de Nantes
- 8** : réveil du patient 8 heures seulement après l'opération
- 3** : démarrage d'une activité physique du patient 3 jours après l'implantation
- 9** mois de support avec la prothèse CARMAT
- 2 904** heures de fonctionnement des batteries sur la configuration portée
- 37** millions de battements de cœur
- 100 000** : l'espoir pour plus de 100 000 patients victimes de l'insuffisance cardiaque biventriculaire terminale chaque année

Faits marquants depuis janvier 2015

Janvier	Retour à domicile du 2 ^{ème} patient implanté CARMAT sélectionné dans le programme EUnetHTA SEED pour initier le dialogue préliminaire dans le processus de remboursement
Mars	Airbus Group rejoint le conseil d'administration de CARMAT
Avril	Implantation du cœur CARMAT chez un 3 ^{ème} patient à l'Hôpital européen Georges-Pompidou
Mai	Lancement de l'analyse des données de la 2 ^{ème} prothèse implantée CARMAT nomme Benoît de la Motte Directeur administratif et financier

Le point de vue du clinicien

Un entretien avec le Pr Pascal Leprince, Chef de service, Chirurgie Cardio-Vasculaire de la Pitié-Salpêtrière

Pouvez-vous nous décrire brièvement votre service au sein de la Pitié-Salpêtrière ?



Historiquement, le service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière a été créé en 1960 par le Pr Christian Cabrol auquel ont succédé les Pr Gandjbakhch et Pavie. L'activité annuelle est d'environ 2 100 patients opérés dont 1 400 sous circulation extra corporelle : pontages coronaires tout artériel, chirurgie de remplacement et de réparation valvulaire, chirurgie et traitement endovasculaire de l'aorte, TAVI*. Le service est par ailleurs leader dans le domaine de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avec un programme d'ECMO (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation*) unique au monde, 90 transplantations cardiaques par an et l'utilisation des différents systèmes d'assistance circulatoire temporaires et de longue durée, ainsi que du cœur artificiel total.

Qu'est-ce qui a été à l'origine de votre coopération avec CARMAT ?

Le service faisant partie des leaders internationaux dans le domaine de la transplantation cardiaque et de l'assistance circulatoire, nous sommes impliqués dans la majeure partie des protocoles cliniques liés aux innovations dans ces domaines. Au-delà de l'amitié qui nous unit avec un certain nombre de collègues qui sont impliqués dans cette aventure ainsi que du respect que nous avons pour le Pr Carpentier, nous avons donc une certaine légitimité et c'est pourquoi nous avons été heureux de répondre positivement lorsque notre collaboration a été proposée en espérant y apporter

l'expérience que nous avons acquis au cours de ces dernières années avec le cœur artificiel.

Quel est d'après vous l'apport de la technologie de CARMAT pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ?

La prothèse CARMAT est actuellement le seul cœur artificiel bioprothétique disponible pour l'implantation clinique. Au-delà de cette spécificité et vis-à-vis d'autres cœurs artificiels électriques qui ont existé ou qui sont en développement, CARMAT s'appuie sur un concept de biocompatibilité à deux niveaux : tout d'abord la surface interne est revêtue de péricarde ce qui devrait diminuer le risque thrombogénique et permettre de se passer d'anticoagulants. Ensuite, les capteurs qui analysent en permanence les pressions à l'intérieur des ventricules artificiels permettent une adaptation physiologique du fonctionnement de la prothèse.

L'étude de faisabilité étant déjà en cours, à quel moment vos équipes devraient-elles intervenir ? Etes-vous d'ores et déjà prêts pour réaliser ces implantations ?

Notre équipe a déjà rejoint le groupe des investigateurs. Nous participons donc à l'étude, non seulement en proposant des patients pour une implantation, mais aussi en discutant les autres dossiers proposés par d'autres équipes. Notre équipe (chirurgiens, anesthésistes-réanimateurs, cardiologues, infirmières de bloc opératoire et de réanimation, coordonnateur d'assistance circulatoire) a déjà suivi les différentes formations et nous sommes donc prêts à une potentielle implantation et à la gestion pré- et postopératoire du patient.

* Transcatheter Aortic Valve Implantation - l'implantation de valves cardiaques de façon non chirurgicale, par voie percutanée.

La stratégie d'accès au marché

Un entretien avec Eric Richez, Directeur du développement de CARMAT



Quel est votre rôle au sein de l'équipe CARMAT ?

Actuellement, mon rôle principal au sein de CARMAT est de collaborer étroitement avec le Directeur médical et son équipe afin d'aider à finaliser l'étude de faisabilité et d'identifier les marchés en amont de la commercialisation du produit. La partie clinique comprend également la sélection des meilleures équipes hospitalières et la favorisation du recrutement des patients, afin de maximiser le succès de cette phase en obtenant les résultats les plus solides. Plus largement, cette activité quotidienne s'inscrit

dans un cadre stratégique d'approche des marchés, qui implique l'analyse des contraintes réglementaires, des possibilités de remboursement ainsi que l'évaluation des leaders d'opinion et des centres hospitaliers selon les pays, à l'échelle européenne.

Quelle était votre principale motivation pour rejoindre la société ?

C'est une combinaison de plusieurs facteurs. Tout d'abord, le produit ! C'est un projet extraordinaire et enthousiasmant, qui répond à des besoins médicaux encore non couverts. CARMAT ambitionne de proposer une solution thérapeutique et économique crédible aux patients souffrant d'insuffisance

cardiaque et pour lesquels une greffe cardiaque est impossible. Ensuite, c'est l'équipe : autant le management, composé de personnes reconnues dans le secteur, que les équipes techniques, sont des gens passionnés par cette aventure humaine et il est particulièrement motivant de pouvoir y participer. Enfin, ayant travaillé jusque-là dans le secteur de l'assistance ventriculaire uniquement pour des entreprises américaines, notamment chez Thoratec, qui a créé ce nouveau champ thérapeutique, je suis fier d'apporter ma pierre à l'édifice d'une société française qui apporte une solution thérapeutique disruptive, basée sur les travaux de recherche du Pr Carpentier.

Focus sur la formation du patient et des équipes



Quel est précisément votre rôle au sein de l'équipe CARMAT ?

Je suis responsable des activités de formation à destination des équipes médicales et des patients. Ce programme se traduit, entre autres, par la mise en place d'une documentation permettant au patient et au personnel médical de comprendre les grands enjeux du dispositif, comme par exemple la manipulation de la prothèse et l'utilisation de son système portable. Cette documentation fait également état de plusieurs cas de figures et guide méthodologiquement le lecteur vers une résolution rapide et efficace d'un potentiel imprévu. Il s'agit d'une activité très importante au vu du nombre de personnes impliquées dans le projet. Nous effectuons également des séances de formation tant avec le patient qu'avec le personnel afin d'expliquer les modes d'utilisation de la bioprothèse, son système

d'alimentation et aussi de pouvoir répondre à leurs questions.

Comment êtes-vous arrivé au sein de la Société ?

Cela fait maintenant six ans que je collabore avec CARMAT. J'ai commencé l'aventure au sein de l'entreprise après deux années en tant que prestataire, et je fais partie de l'équipe interne depuis début 2011. Ma mission avec CARMAT a débuté avec les implantations 3D virtuelles (système de vérification de la compatibilité anatomique de la bioprothèse) et les essais sur animaux, et se poursuit aujourd'hui avec la formation des équipes médicales au sein d'établissements qui participent aux essais cliniques.

Il est aussi important de souligner le fait que nous travaillons en équipe. Toutes les parties prenantes doivent faire preuve d'énormément de rigueur et d'une osmose collaborative afin de pouvoir assurer



Manuel d'utilisation clinique

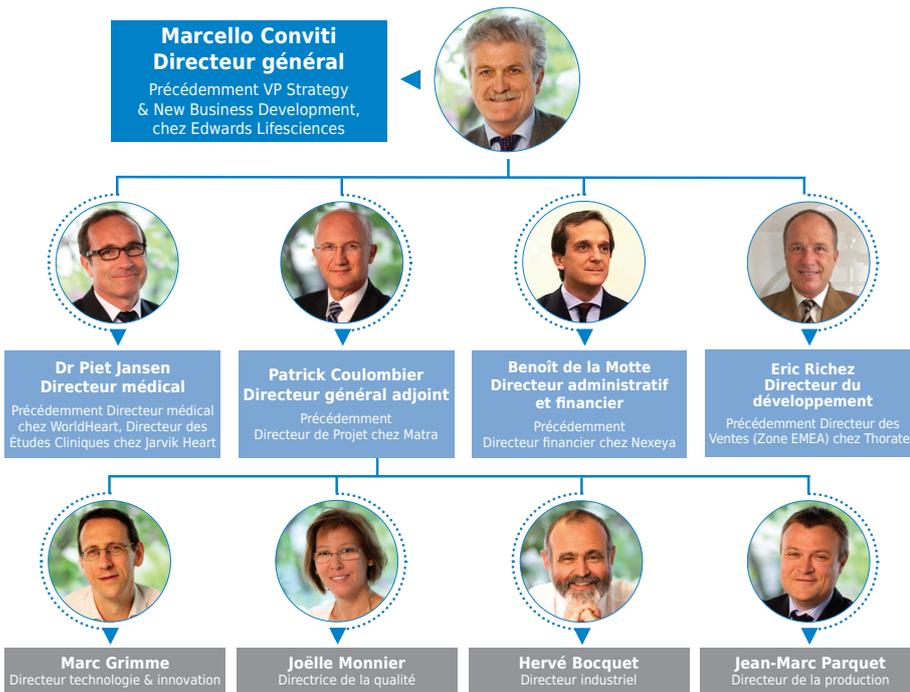
un suivi optimal de la formation du patient et du personnel médical. Je suis moi-même entouré de deux personnes qui m'assistent dans la conception des outils (manuel d'utilisation, fiches récapitulatives, livrets personnalisés, vidéos explicatives et autre matériel de formation) et dans la formation sur « le terrain ».

A quel moment le processus de formation a-t-il été initié chez CARMAT ?

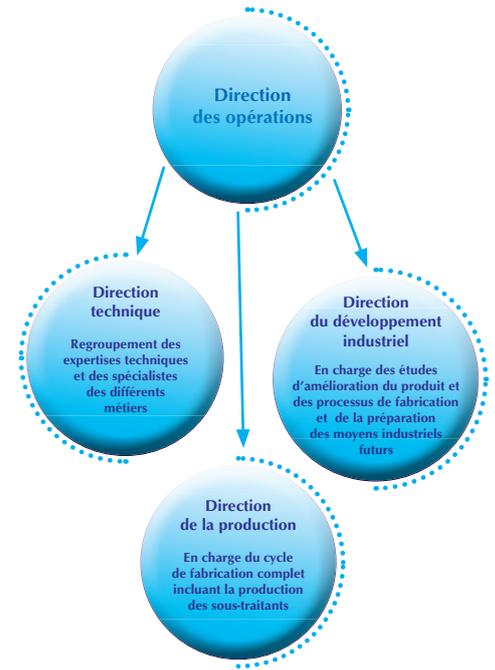
Il est important de noter la place centrale qu'occupe la formation au sein du projet CARMAT. Avant même de procéder à l'essai clinique, toute la documentation liée à la formation a dû être incluse dans le dossier préclinique sur lequel l'ANSM a donné son feu vert par la suite. Bien avant la première implantation, il était important de pouvoir identifier tous les cas de figure susceptibles de se manifester lors de l'opération ou de l'utilisation du dispositif. Les équipes médicales

Le point sur la structuration des fonctions clés CARMAT en ordre de marche pour les prochaines étapes

Une équipe managériale expérimentée



Opérations structurées en 3 divisions



Pouvez-vous nous décrire les principes de la stratégie d'accès au marché d'un dispositif médical ?

Ces principes sont en théorie clairs et simples : analyser étape par étape la concurrence, les contraintes et les opportunités réglementaires, identifier les besoins médico-économiques du marché et ainsi cibler les pays d'intérêt. Le critère médico-économique est particulièrement important dans des pays qui demandent un remboursement, comme la France. La finalité de cette stratégie est de proposer les produits qui arrivent sur le marché avec les données qui nous donneront la possibilité d'être remboursés.

En quoi cette stratégie est-elle particulière dans le cas de CARMAT ?

CARMAT est un cas particulier dans la mesure où son produit est demandé et attendu à la fois

par les patients, la communauté médicale et les agences de remboursement, parce qu'il répond à un besoin insatisfait. Compte tenu de ce besoin thérapeutique et grâce à notre travail avec les leaders d'opinion et les agences de remboursement à l'échelle européenne, nous avons été sélectionnés, avec seulement deux autres sociétés européennes du dispositif médical, pour participer au projet SEED. Ce programme permet d'initier, en parallèle des essais cliniques, un dialogue préliminaire sur le remboursement avec les agences européennes avant même de disposer du marquage CE. Dans la pratique, nous communiquons avec les agences afin d'essayer d'anticiper les informations dont elles ont besoin, puis dialoguons avec les médecins, avec comme objectif de minimiser le délai entre le marquage CE et le remboursement pour rendre ainsi notre technologie disponible dans les meilleures conditions.

Au-delà de l'aspect remboursement, nous recherchons également les bons partenaires commerciaux pour le futur, afin de tisser d'ores et déjà des liens en vue des partenariats à venir dans des pays où notre cœur bioprothétique serait distribué.

Quels marchés géographiques intéressent CARMAT en priorité ?

Le marché ciblé en priorité est clairement l'Europe dans sa globalité et nous regardons bien évidemment les États-Unis. Sur le vieux continent, notre point de départ est naturellement la France, où les autorités de santé sont très prudentes, avec pour objectif global d'obtenir un remboursement dans tous les pays en Europe et notamment en Allemagne, le plus gros marché dans le domaine cardiaque. Nous souhaitons rendre le cœur CARMAT accessible au plus grand nombre de patients.

hospitalières - un entretien avec Jean-Christophe Perles, Chef de Projet Formation

sont rigoureusement formées en amont et sont soumises à des tests de compétences qui visent à valider les acquis. En plus d'un manuel d'utilisation, nous fournissons également aux établissements et à leurs équipes des fiches personnalisées relatives à chaque fonction intervenant au sein de la procédure. La procédure pour le patient est, elle, différente : celle-ci porte majoritairement sur la manipulation de la console portable qui lui est fournie, à savoir la procédure de changement des batteries, la gestion des différentes alarmes, indicateurs etc. Le patient est formé après l'implantation, dès lors que son niveau d'indépendance est jugé satisfaisant, avant de rentrer à son domicile. Enfin, la formation est un processus continu puisque nous nous basons également sur une lecture empirique des étapes passées pour faire en sorte de perfectionner celles à venir.

Y-a-t-il eu des difficultés particulières à surmonter lors du passage d'une surveillance à l'hôpital à une surveillance à domicile ?

Plutôt que des difficultés, je parlerais de l'adaptation à un environnement différent. Nous prenons toutes les précautions nécessaires au bon fonctionnement de la bioprothèse et à la gestion optimale de tout éventuel imprévu. En plus d'une formation du patient au dispositif portable, nous entreprenons également la formation d'une personne de son entourage, proche quotidiennement, qui puisse répondre à un besoin d'assistance immédiat. Nous nous tenons également nous-mêmes à disposition du patient, pour ses interrogations d'une part, mais aussi pour assurer un suivi rigoureux de l'état de fonctionnement de la bioprothèse. Le programme de formation a été pensé pour minimiser le risque d'erreur de manipulation tout en assurant le confort et l'indépendance du patient.

Pouvez-vous nous donner un exemple de formation récemment effectuée au sein d'un établissement de soins ?

Bien sûr. L'un de nos plus grands chantiers de formation a eu lieu au sein du CHU de Nantes. Nous avons formé près de 200 personnes, et ce lorsque le personnel n'était pas en service afin de ne pas perturber le bon fonctionnement de l'hôpital. Nous avons effectué ce « stage » intensif de formation sous plusieurs formes. Dans un premier temps, nous avons formé une équipe chirurgicale et de suivi post-opératoire immédiat en réalisant des implantations animales. Une fois le patient implanté, nous formons l'intégralité du personnel (médecins, infirmiers, aides-soignants, kinés) du service de réanimation et des autres services de l'hôpital qui suivront le patient. Là encore, nous cherchons à constamment améliorer nos processus de formation, grâce notamment aux retours d'expérience du personnel et du patient. C'est donc un cycle d'apprentissage mutuel et continu, pour perfectionner la prise en charge des patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

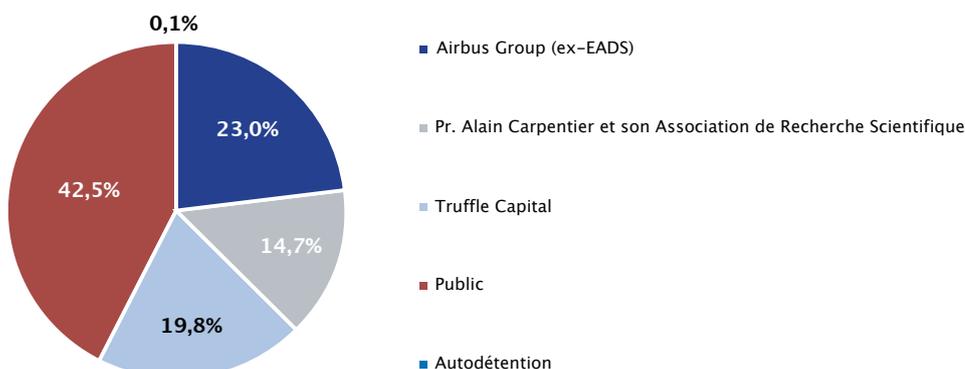
Cours : **64,00 €**
Nombre d'actions : **4 516 995**

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

ALCAR
LISTED
ALTERNEXT

Cap. boursière : **289 M€**
+ Haut : **78,99 €** (le 20 janvier 2015)
+ Bas : **63,20 €** (le 8 mai 2015)
Liquidité : **10 074 titres / jour** depuis le 1^{er} janvier 2015

Actionnariat au 1^{er} juin 2015



Les lecteurs ont la parole

Avez-vous résolu le problème technique constaté sur la 2^{ème} prothèse ? D'autres problèmes éventuels ont-ils été identifiés ?

Comme indiqué dans nos communiqués de presse qui ont suivi cet événement, les premières analyses ont montré que le fonctionnement de la prothèse s'est dégradé du fait d'un défaut de pilotage des moteurs conduisant à une diminution du volume de sang éjecté dans l'organisme. Les analyses de la prothèse se poursuivent, mais aucune autre anomalie n'a été détectée à ce stade. Nous avons des échanges réguliers avec l'ANSM et avons tenu trois réunions : une première pour expliquer la séquence des événements menant au décès du patient, une deuxième pour présenter les causes possibles de la dérive fonctionnelle de la prothèse et une troisième dont l'objectif était de discuter des solutions techniques envisageables. Il est important de souligner que les fondamentaux de conception du cœur CARMAT ne sont pas remis en cause. En effet, à ce stade, tous les paramètres liés à la compatibilité physiologique du système, à savoir l'hémocompatibilité et l'autorégulation, ont pu être confirmés grâce aux 3 premières implantations, ce qui est encourageant pour la suite de l'essai clinique.

Quand et où devrait avoir lieu la prochaine implantation ?

Il y a plusieurs paramètres qui conditionnent la reprise de l'essai et donc une nouvelle implantation. Tout d'abord, il s'agit d'adopter les mesures correctives adéquates. En ce moment, nos ingénieurs se penchent sur celles qui pourraient apporter une réponse efficace dans les meilleurs délais et assurer une sécurité maximum aux

patients. Ensuite, ces mesures techniques doivent faire l'objet d'un avis des deux comités de l'étude : le comité de protection des personnes d'une part et le comité de sécurité d'autre part. Bien entendu, pour éviter au maximum le décalage du calendrier clinique, les centres investigateurs continuent à étudier les dossiers des patients éligibles à l'implantation. En parallèle, CARMAT a également augmenté le nombre de centres en initiant la formation à Bordeaux, Toulouse et Strasbourg, portant ainsi à sept le nombre de centres français qui pourront participer à l'essai clinique.

Les équipes médicales ont-elles désormais plus de difficultés à recruter de nouveaux patients ?

Non. Il faut avoir à l'esprit le protocole clinique dans lequel s'inscrit notre essai, à savoir l'implantation de notre bioprothèse chez des patients non éligibles à la transplantation en phase terminale d'insuffisance cardiaque biventriculaire irréversible. Il s'agit des patients en état grave avec un pronostic vital engagé à très court terme, qui n'ont souvent que quelques jours ou, au mieux, quelques semaines de vie devant eux. Chaque jour supplémentaire est important tant pour eux que pour CARMAT, puisque cela nous permet d'obtenir des informations précieuses pour continuer à évoluer. L'un des enseignements majeurs jusqu'à présent était par exemple la capacité des équipes médicales à réimplanter rapidement une nouvelle prothèse, au moment des complications survenues chez le deuxième patient. Enfin, il est important de rappeler que l'exposition cumulative de 1 an et 2 mois sur les 3 premiers patients a conduit à une confirmation des fondamentaux de la prothèse, ce qui est rassurant pour les futurs patients.

Contacts

CARMAT

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

NewCap

Investor Relations & Strategic
Communications
Tél : 01 44 71 94 94
Email : carmat@newcap.fr

Résultats semestriels 2015 :
le 10 septembre 2015

CARMAT dans la presse

Le Journal du Dimanche

10 mai 2015

« À l'émotion de rencontrer un miraculé avait succédé l'incrédulité. Monsieur M. était ce papy ordinaire qui marchait d'un bon pas dans les couloirs du CHU où il descendait d'une traite une volée les marches, à peine essoufflé après deux heures de conversation à bâtons rompus. Face à lui, il fallait se pincer pour croire que dans son thorax ne battait pas un cœur comme le nôtre. « Ce cœur, c'est moi. Il est devenu moi », assurait-il. »

l'Humanité

4 mai 2015

« Un troisième cœur artificiel conçu par la société Carmat a été greffé avec succès à l'hôpital parisien Georges-Pompidou. »

investir

11 avril 2015

« Ce groupe (CARMAT nldr) qui offre aux patients sans espoir le plus extraordinaire des cadeaux : quelques mois de vie supplémentaires. »

Challenge^s

29 janvier 2015

« Le cœur Carmat est le seul appareil bio-ventriculaire, bio-prothétique qui évite la formation de caillots de sang - mimant totalement le cœur humain. En cela, il est une alternative durable à la greffe. »

Les Echos

26 janvier 2015

« Après la réussite de cette première étape décisive, CARMAT lancera son étude clinique pivot de plus grande envergure sur une vingtaine de patients, à échelle Européenne, pour obtenir le marquage CE à l'horizon 2016. »

THE WALL STREET JOURNAL.

19 janvier 2015

« CARMAT est au milieu d'essais cliniques visant à tester la sécurité de son dispositif, la première prothèse composée d'un mixe de matériaux organiques et synthétiques. Les prothèses de cœur artificiel sont présentes depuis un long moment, seulement ces dernières n'étaient jusqu'à maintenant utilisées que pour une durée temporaire avant qu'une transplantation ne puisse être effectuée. »