

Date de première diffusion / Publication date : 11 mai 2020 /
May 11th 2020

Jean Pierre LOZA

Analyste Financier / Equity Analyst
jploza@genesta-finance.com
+ 33 1.45.63.68.87

**Quantum Genomics****Un nouveau financement et une innocuité rénale renforcée**

Malgré la crise sanitaire, Quantum, qui poursuit ses développements, annonce des résultats intermédiaires positifs pour 1QG4. Avec un nouveau financement, Quantum se trouve en bonne situation pour initier de nouveaux partenariats.

New funding and enhanced renal safety

Despite the health crisis, Quantum, which continues to develop, presents positive interim results for 1QG4 study. With a new funding, Quantum finds itself in a good position to enter new partnerships.

Recommendation

Closing Price 5/8/2020

Target Price

NS

3,21 €

NS

Quantum Genomics annonce des résultats 2019 en ligne, un nouveau financement, la poursuite de ses activités de recherche clinique et l'innocuité rénale du firibastat (résultats intermédiaires de 1QG4)

Après une année 2019 particulièrement active et prolifique (premier partenariat sur l'Amérique latine avec Biolab Sanus Farmaceutica, un laboratoire brésilien, initiation de l'étude de phase III : FRESH), Quantum Genomics a publié ses résultats annuels pour l'exercice 2019 en ligne avec nos hypothèses. Par ailleurs, Quantum Genomics annonce un nouveau financement avec Negma Group Ltd d'un montant initial de 8 m€. Malgré la crise sanitaire actuelle, Quantum s'efforce de poursuivre ses activités de recherche clinique.

En raison de la crise actuelle du COVID-19, nous suspendons temporairement nos opinions et nos objectifs de cours, cette situation rendant nos approches de valorisation techniquement critiquables (mise en œuvre WACC/Comparables).

Quantum Genomics announces online 2019 results, new funding, continued clinical research activities and renal safety of firibastat (interim results from 1QG4)

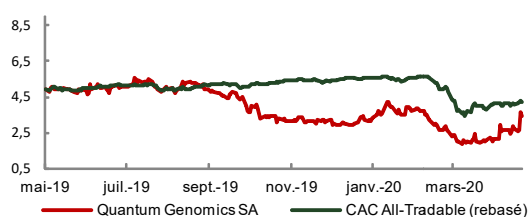
After a particularly active and prolific 2019 (first partnership in Latin America with Biolab Sanus Farmaceutica, a Brazilian laboratory, initiation of the phase III study: FRESH), Quantum Genomics published its annual results for the 2019 financial year in line with our assumptions. In addition, Quantum Genomics announces new financing with Negma Group Ltd for an initial amount of € 8m. Despite the current health crisis, Quantum is striving to continue its clinical research activities.

Due to the current COVID-19 crisis, we are suspending temporarily our opinions and our target prices on the stock, this situation making our valuation approaches technically open to criticism (WACC / Comparables implementation).

Data non updated due to COVID-19 impact

Performances

Absolute perf. 1 month 6 months 12 months
+ 57,4 % + 2,6 % -35,2 %

**Market data**

	ALQGC.PA / ALQGC.FP
Reuters / Bloomberg ticker	ALQGC.PA / ALQGC.FP
Market capitalisation (€m)	60,1 M€
Enterprise value (€m)	60,1 M€
Free Float	45,0 M€ (74,9 %)
Number of shares	18 730 226
Daily volume	264 224 €
Capital turnover rate (1 year)	45,7%
High (52 weeks)	5,55 €
Low (52 weeks)	1,88 €

Agenda

Q2 2020 : QGC001/1QG4 interim results
Q4 2020 : QGC001/2QG4 interim results

Ratios

	2017	2018	2019	2020E	2021E
VE / CA	NS	NS	NS	NS	4,0
VE / EBIT	NS	NS	NS	NS	15,6
VE / REX	NS	NS	NS	NS	16,0
P / E	NS	NS	NS	NS	NS
Gearing (%)	NS	NS	NS	NS	NS
Net debt/ EBITDA	1,8	1,1	1,1	0,5	-1,6
RCE (%)	NS	NS	NS	NS	NS

Current shareholding structure

Free float : 74.9 % ; Institutional investors 11.2 % ; Management : 7.8 % ; Tethys: 6.1%

Key figures

	2017	2018	2019	2020E	2021E
Revenues (M€)	0,0	0,0	0,0	13,7	15,5
Change (%)	-	-	-	-	-
EBITDA (M€)	-10,2	-13,3	-10,2	3,5	5,3
EBIT (M€)	-10,3	-13,6	-10,3	3,4	5,2
EBIT Margin (%)	NS	NS	NS	NS	NS
Net profit gp sh. (%)	-9,4	-12,0	-8,4	2,6	4,0
Net margin (%)	NS	NS	NS	NS	NS
EPS	-0,85	-1,09	-0,76	0,24	0,37

Refer to important warnings at the end of the document. For additional information on Genesta and its internal procedures, please consult the website www.genesta-finance.com.

Des résultats en accord

Quantum Genomics a communiqué ses résultats annuels 2019, le 26 mars dernier, faisant ressortir des produits d'exploitation à 0,4 m€ conduisant à EBITDA de -10,8 m€ (contre -10,2 m€ attendu) en amélioration de 21% par rapport à -13,6 m€ en 2018 : une évolution ponctuelle due notamment à la fin de l'étude NEW-HOPE. En effet, sur les prochaines années, l'EBITDA devrait encore se creuser notamment avec les études QUORUM en cours de finalisation ainsi que FRESH et l'étude QGC001/1QG4 dans l'insuffisance rénale sévère en cours d'initiation. Aussi, nous pensons que les charges opérationnelles en 2020 et 2021 devraient s'accroître respectivement de 33,2% et 10,6% avec des investissements en R&D en progression de 30% et de 15%. Avec un CIR de 1,5 m€ pour l'exercice, le résultat net s'établit à -9,1 m€ en amélioration de 24,4% par rapport à 2018 (-11,9 m€).

Une trésorerie en voie de renforcement

Au 31 décembre 2019, la trésorerie disponible de Quantum s'élevait à 11,2 m€ contre 14,2 m€ en 2018. Par ailleurs, au 31 décembre 2019, 22,3 m€ de la ligne de financement en fonds propres de Kepler de 24 m€ disponibles sur 3 ans, avaient été levés. Entre janvier 2020 et mars 2020, Quantum a donc soldé cette ligne de financement en émettant un nombre d'actions entre 550 000 et 650 000 actions nouvelles correspondant à ce solde, soit 1,7 m€. La société a aussi annoncé la mise en place d'un financement avec Negma Group pour un montant maximal de 8 m€ initialement renouvelable deux fois d'un commun accord pour atteindre un maximum de 24 m€. Octroyé en 4 échéances d'un montant de 2 m€ versées tous les 30 jours de bourse, ce prêt d'un montant total de 8 m€ sans intérêt est complété par l'émission de 5 millions de BSA au profit du Negma Group. L'impact dilutif de l'exercice des 5 millions de BSA devrait se situer autour des 21%.

Quantum au temps du Covid-19

Quantum a communiqué sur les effets de la pandémie de Covid-19 sur son activité de recherche clinique. La société gère aujourd'hui 3 études cliniques portant sur le firibastat : l'une pivot de phase III dans l'hypertension artérielle résistante au traitement dite FRESH, une autre de phase II (QUORUM) dans l'insuffisance cardiaque post infarctus du myocarde et une troisième dans l'insuffisance rénale sévère. Pour chacun de ces essais, Quantum Genomics a pris un certain nombre de mesures pour leur poursuite tout en essayant de limiter l'impact de leur interruption (analyse intermédiaire, modification des conditions de suivi, fourniture de stocks de sécurité, recrutement de nouveaux centres dans de nouveaux pays). De plus, la société poursuit sa recherche de nouveaux partenaires notamment en Asie pour le firibastat, notamment dans ses indications les plus avancées (hypertension résistante/difficile à traiter). Cette approche est à mettre en relation avec le fait que certaines franges de la population asiatique présentent des phénomènes de résistance aux antihypertenseurs. Eu égard à cette situation, il nous paraît pertinent de faire un point sur les rationnels de ces essais notamment l'étude QUORUM et l'étude QGC001/1QG4.

Absence d'effet sur la fonction rénale : premiers résultats de l'étude QGC001/1QG4

Annoncé en septembre dernier, cette étude a pour objectif de comparer la pharmacocinétique et la tolérance d'une prise unique de firibastat (500 mg) chez des patients insuffisants rénaux en phase terminale à celle de volontaires sains ainsi que son innocuité rénale. En effet, il est particulièrement important de comprendre les différentes cinétiques de disparition du produit notamment chez les individus dont les reins sont affectés car l'élimination rénale est un des moyens d'excrétion de la molécule.

Online results

Quantum Genomics communicated its 2019 annual results on March 26, showing operating revenues of € 0.4 m, leading to EBITDA of € -10.8 m (versus € - 10.2 m expected), up 21% from compared to € -13.6 m in 2018: a one-off change due in particular to the end of the NEW-HOPE study. Indeed, over the next few years, the EBITDA should further increase, with the QUORUM studies being finalized as well as FRESH and the QGC001/1QG4 study in severe renal insufficiency being initiated. Also, we believe that operating expenses in 2020 and 2021 should increase by 33.2% and 10.6% respectively with investments in R&D increasing by 30% and 15%. With a tax credit (CIR) of € 1.5 m for the year, net income stood at € -9.1 m, an improvement of 24.4% compared to 2018 (€ -11.9 m).

Cash in the process of strengthening

As of December 31, 2019, Quantum's available cash stood at € 11.2 m compared to € 14.2 m in 2018. In addition, as of December 31, 2019, € 22.3 m from the equity line of financing of € 24 m Kepler available over 3 years had been raised. Between January 2020 and March 2020, Quantum therefore closed this funding line by issuing several shares between 550,000 to 650,000 new shares corresponding to this balance, or € 1.7 m. The company also announced the establishment of financing with Negma Group for a maximum amount of € 8 m, initially renewable twice by mutual agreement for a maximum amount of € 24 m. Granted in 4 installments for an amount of € 2 m paid every 30 trading days, this loan of a total amount of € 8 m without interest is supplemented by the issuance of 5 million warrants for the benefit of the Negma Group. The dilutive impact of the exercise of 5 million warrants is expected to be around 21%.

Quantum at the time of Covid-19

Quantum communicated on the effects of the Covid-19 pandemic on its clinical research activity. The company currently manages 3 clinical studies on firibastat: one pivotal in phase III in hypertension resistant to treatment called FRESH, another in phase II (QUORUM) in heart failure post myocardial infarction and a third in severe renal failure. For each of these trials, Quantum Genomics has taken several steps to continue these trials while trying to limit the impact of their interruption (interim analysis, modification of monitoring conditions, provision of security stocks, recruitments of new centers in new countries). In addition, the company is continuing its quest for new partners, particularly in Asia for firibastat, especially in its most advanced indications (resistant hypertension / difficult to treat). This approach is to be linked to the fact that certain fringes of the Asian population exhibit phenomena of resistance to antihypertensive drugs. In view of this situation, it seems relevant to us to review the rationales of these trials, at least the QUORUM study and the study QGC001 / 1QG4.

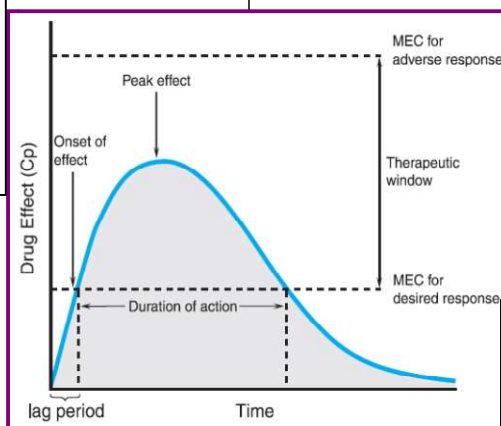
No effect on kidney function: first results of QGC001/1QG4 Study

Announced last September, this study which aims to compare the pharmacokinetics and tolerance of a single dose of firibastat (500 mg), in patients with end-stage renal dysfunction to the one of healthy volunteers, as well as its renal safety. Indeed, it is particularly important to understand the different kinetics of disappearance of the product, especially in individuals whose kidneys are affected because renal elimination is one of the means of excretion of the molecule.

Pour cela, 14 insuffisants rénaux terminaux (débit de filtration glomérulaire $< 15 \text{ ml/min/m}^2$) et 14 volontaires sains à la fonction rénale « normale » seront recrutés en France et en Hongrie, pour une étude rapide et courte. A ce jour, les 14 insuffisants rénaux (âge moyen : 46 ± 2 ans; débit de filtration glomérulaire (DFG) moyen de $12 \pm 3 \text{ ml/min/m}^2$) ont été recrutés et traités. Toutefois, seulement 50% des volontaires (6 sujets sains avec DFG moyen $99 \pm 2 \text{ ml/min/m}^2$) avaient terminé l'étude lors de la prise des mesures de confinement dans les différents pays, aussi le recrutement a été interrompu. Quantum a communiqué une analyse intermédiaire de cette étude montrant que le firibastat et ses métabolites étaient présents de manière plus prolongée dans le plasma des patients insuffisants rénaux que chez les patients sains. Ceci est à mettre en relation avec une élimination plus lente, d'où une exposition plus importante (AUC). Sur la courbe ci-dessous, l'aire en grisée représente l'aire sous la courbe (AUC) qui reflète la dose totale en circulation au sein de l'individu.

For this, 14 severe or terminal renal failure patients (glomerular filtration rate $< 15 \text{ ml/min/m}^2$) and 14 healthy volunteers with "normal" renal function will be recruited in France and Hungary, for a quick and short study. To date, 14 renal failure patients (mean age: 46 ± 2 years) with an average glomerular filtration rate (GFR) of $12 \pm 3 \text{ ml/min/m}^2$, were recruited and treated. However, only 50% of the volunteers (6 healthy subjects with average GFR $99 \pm 2 \text{ ml/min/m}^2$) had completed the study when taking containment measures in the different countries, so recruitment was interrupted. Quantum reported on the interim analysis of this study which shows that firibastat and its metabolites are more prolonged in patients with kidney disease than in healthy patients. This is to be related to a slower elimination. However, the peak plasma concentration Max (C Max) could be only slightly shifted, both in time (T Max) and in intensity. On the curve below, the shaded area represents the area under the curve (AUC) which reflects the total dose circulating within the individual.

Cette courbe représente la quantité de substance active dans le sang (la concentration plasmatique). La concentration du médicament s'accroît rapidement pour atteindre un maximum Cmax au Tmax (c'est la phase d'absorption) puis la concentration décroît jusqu'à « disparaître » (c'est la phase d'élimination).



This curve represents the amount of active substance in the blood (the plasma concentration). The concentration of the drug increases rapidly to reach a maximum C max at T max (this is the absorption phase) then the concentration decreases until it "disappears" (this is the elimination phase).

C'est donc une mesure de l'exposition de l'individu à la molécule. L'espace entre la concentration toxique (Ctox ou MCE for adverse response) et la C Min (MCE for desired response) correspond à l'intervalle thérapeutique où se situe la C Max. De fait, l'amplitude de cet intervalle thérapeutique devrait permettre d'ajuster les doses de firibastat pour les patients en IC et en HTA avec une maladie rénale concomitante.

Toutefois, le pic de concentration maximum (C Max) plasmatique pourrait n'être que légèrement déplacé, aussi bien temporellement (T Max) qu'en intensité.

Ces données nous semblent particulièrement importantes car elles renforcent la sécurité d'emploi du firibastat pour des patients présentant souvent des comorbidités associées.

Pertinence de l'essai 1QG4 dans la stratégie de Quantum

Les molécules antihypertensives de la pharmacopée sont toutes éliminées comme les autres médicaments, par le foie, les reins et le système digestif. Elle peuvent donc interagir avec ces organes, qui ne sont pas leurs cibles primaires et initiales. Ainsi, les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) sont, dans leur grande majorité, éliminés par le rein.

Les sartans ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) ont des modes d'élimination hétérogène, qui conduisent les praticiens à les examiner de manière individuelle en fonction des comorbidités des patients. En effet, selon les recommandations de la base de données publiques des médicaments, l'association de valsartan à des médicaments contenant de l'aliskirène ou un IEC peut être contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale modérée (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ou encore avec une insuffisance cardiaque. L'association d'ARA ou IEC avec un Inhibiteur de la rénine comme l'aliskirène est contre-indiquée pour les insuffisants rénaux à cause notamment de la double inhibition du système rénine angiotensine (SRA).

So it is a measure of the individual's exposure to the molecule. The space between the toxic concentration (Ctox or MCE for adverse response) and C Min (MCE for desired response) is the therapeutic range where C Max is located. In fact, the amplitude of this therapeutic interval should make it possible to adjust the doses of firibastat for patients with IC and hypertension (HTN) with concomitant renal disease.

However, the maximum plasma concentration peak (C Max) could be only slightly displaced, both in time (T Max) and in intensity.

These data seem particularly important to us because they reinforce the job security of firibastat for patients who often have associated comorbidities.

Relevance of the 1QG4 trial to the Quantum's strategy

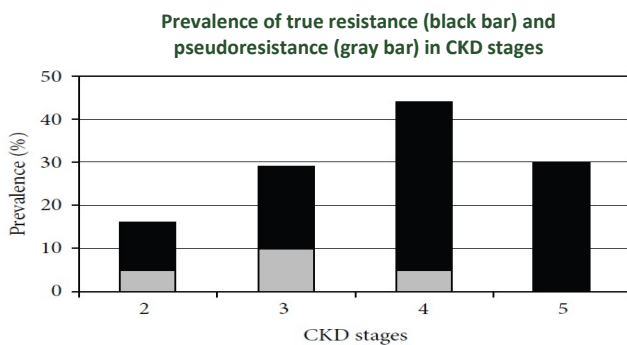
The antihypertensive molecules of the pharmacopoeia are like all other drugs eliminated by the liver, the kidney, and the digestive system. They can therefore interact with these organs, which are not their primary and initial targets. Thus, ACE inhibitors (Angiotensin Converting Enzyme inhibitors) are, for the most part, eliminated by the kidney.

The sartans or angiotensin II receptor antagonists (ARA2) have heterogeneous elimination modes, which lead practitioners to examine them individually according to the comorbidities of the patients. In fact, according to the recommendations of the public drug database, the combination of valsartan with drugs containing aliskiren or an ACE inhibitor may be contraindicated in patients with diabetes or moderate renal impairment (GFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), or with heart failure. The combination of ARA or ACE inhibitor with a renin inhibitor such as aliskiren is contraindicated for patients with renal impairment, in particular because of the double inhibition of the renin-angiotensin system (RAS).

Aussi le contrôle de la pression artérielle est-il essentiel chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique (IRC), mais plus encore, le traitement ne doit pas avoir des effets indésirables au niveau de la fonction rénale comme ont pu l'avoir certaines molécules de la classe des ARA2 (cf. valsartan ou Diovan®) ou encore des inhibiteurs de la rénine (aliskiren ou Rasilez®).

Potentiel de l'essai 1QG4 dans la stratégie de Quantum

Cet essai est important car il permet de confirmer l'innocuité rénale déjà observée dans l'étude NEW-HOPE. En effet, l'un des principaux résultats de cet essai a été de montrer que le firibastat ne dégradait pas la fonction rénale, y compris des insuffisants rénaux en phase terminale. Les liaisons entre HTA résistante et maladie rénale sont fortes. Si les études NHANES aux USA (National Health and Nutrition Examination Survey cohortes 2003–2008) et BP CARE en Europe ont estimé les pourcentages des hypertendus résistants au traitement à respectivement, 12,8% et 19,4%. La prévalence de l'HTA résistante est deux fois plus élevée chez les personnes atteintes d'IRC par rapport aux personnes sans maladie rénale. Dans l'étude du CRIC, 42% des 3 612 patients atteints d'une IRC établie avaient une HTA résistante au traitement. Comme le montre la figure ci-dessous, il existe une relation entre la prévalence de la HTA et la détérioration de la fonction rénale et entre la résistance de l'HTA et le stade de la pathologie rénale, selon une étude populationnelle suisse de la Swiss Salt Study.



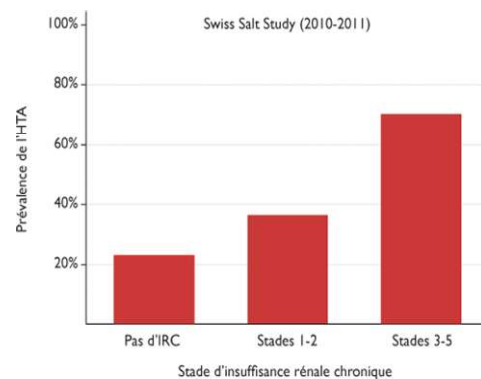
Source: Borrelli et al. Intern J Hyper 2013

L'insuffisance rénale chronique (IRC), due très souvent à une déficience de la filtration glomérulaire, a pour conséquence une perméabilité glomérulaire accrue et donc « des fuites » de composés normalement retenus (cf. les protéines : protéinurie). L'IRC a une prévalence de l'ordre de 2 à 12% de la population en Europe et aux Etats Unis. L'HTA pourrait être la cause directe de l'IR terminale observée chez 28% des dialysés. De même, une HTA est présente chez 70 à 80% des IRC. Cependant, d'autres statistiques font état d'HTA chez 85 à 95% des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. De plus, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (IC) *de novo* chez les patients en insuffisance rénale serait de l'ordre de 17 à 21%. À mesure que la gravité de l'IRC augmente, la prévalence de l'IC augmente également. On estime que 44% des patients sous hémodialyse sont atteints d'IC (10% avec une IC avec fraction d'éjection préservée, 13% ont avec fraction d'éjection réduite et 21% avec fraction d'éjection non spécifiée).

Indeed, blood pressure control is essential in patients with chronic kidney disease (CKD), but more importantly, treatment should not have any adverse effects on kidney function as some molecules of the ARA2 class may have had (see valsartan or Diovan®) or renin inhibitors (aliskiren or Rasilez®).

Potential of the 1QG4 trial to the Quantum's strategy

This trial is important because it confirms the kidney safety already observed in the NEW-HOPE study. Indeed, one of the main results of this trial has been to show that firibastat has no effect on kidney function. Indeed, the links between resistant HTN and kidney disease are strong. If the NHANES studies in the United States (cohorts of national health and nutrition surveys 2003-2008) and BP CARE in Europe estimated the percentages of hypertensive patients resistant to treatment at 12.8% and 19.4% respectively. Prevalence of resistant HTN is twice as high in people with CKD compared to people without kidney disease. In the CRIC study, 42% of 3,612 patients with established RCM had treatment-resistant HTN. As shown in the figure below, there is a relationship between the prevalence of HTN and the deterioration of renal function and between the resistance of hypertension and the stage of renal pathology, according to a Swiss population-based study of the Swiss Salt Study.



Chronic renal disease (CKD), very often due to a deficiency of the glomerular filtration results in increased glomerular permeability and therefore "leakage" of normally retained compounds (cf. proteins: proteinuria). CKD has a prevalence of 2 to 12% of the general population in Europe and the United States. HTN could be a direct cause of end-stage renal disease (ESRD) observed in 28% of dialysis patients. Similarly, HTN is present in 70 to 80% of CKDs. However, other statistics show HTN in 85% to 95% of patients with CKD. Also, the incidence of *de novo* heart failure (HF) in patients with kidney failure is estimated to be 17 to 21%. As the severity of CKD increases, the prevalence of HF also increases. It is estimated that 44% of hemodialysis patients have HF (10% with \neq HF with preserved ejection fraction, 13% with reduced ejection fraction and 21% with unspecified ejection fraction).

Un phénomène particulièrement inquiétant car la prévalence de l'IRC a régulièrement augmenté au cours des deux dernières décennies et représentait plus de 13% de la population américaine en 2004. En 2009, plus de 570 000 personnes aux États-Unis ont été classées comme atteintes d'insuffisance rénale au stade terminal, dont près de 400 000 dialysés et plus de 17 000 transplantés.

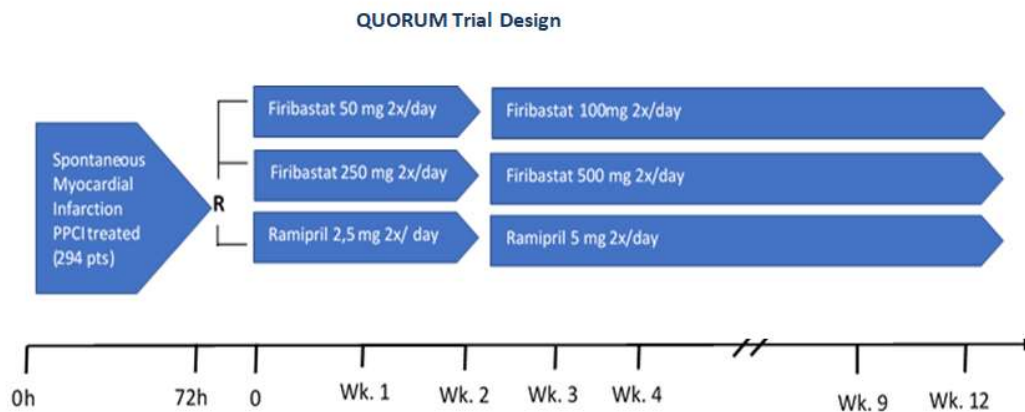
Etude QGC001/2QG4 (QUORUM)

Le recrutement pour l'essai clinique (QUORUM) dans l'insuffisance cardiaque (IC) se poursuit. QUORUM (QUantum Genomic QCG001 Or Ramipril after acUte Myocardial Infarction to prevent left ventricular dysfunction) est donc une étude multicentrique, multinationale, randomisée, en double aveugle avec un groupe contrôle actif. L'étude comprend 3 groupes parallèles : l'un recevant 100 mg de fribastat 2x/jour, l'autre du fribastat 500mg 2x/jour et l'autre 5mg de ramipril 2x/jour (groupe contrôle). Une partie des 294 sujets a été recrutée, inclus dans l'étude dans les 72 heures après un infarctus du myocarde et traités par angioplastie primaire, avec l'objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du fribastat par rapport au ramipril.

This is particularly worrying because the prevalence of CKD has risen steadily over the past two decades and was more than 13% of the American population in 2004. In 2009, more than 570,000 people in the United States were classified as affected end-stage renal failure, including nearly 400,000 dialysis patients and more than 17,000 transplant recipients.

Study QGC001 / 2QG4 (QUORUM)

Recruitment for the clinical trial (QUORUM) in heart failure (HF) continues. QUORUM (QUantum Genomic QCG001 Or Ramipril after acUte Myocardial Infarction to prevent left ventricular dysfunction) is therefore a multicenter, multinational, randomized, double-blind study with an active control group. The study included 3 parallel groups: one receiving 100 mg of fribastat 2x / day, the other receiving fribastat 500 mg 2x / day and the other receiving 5 mg of ramipril 2x / day (control group). Part of the 294 subjects were recruited, included in the study within 72 hours after a myocardial infarction and treated with primary angioplasty, with the aim of evaluating the efficacy and safety of fribastat compared to ramipril.



Le critère principal d'évaluation est l'évolution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), mesurée par IRM cardiaque après un traitement de 3 mois.

L'IC traduit l'incapacité du muscle cardiaque à assurer un débit de sang suffisant pour couvrir les besoins du corps en oxygène. Caractérisée par de multiples symptômes, l'IC est donc un syndrome clinique relativement commun, qui toucherait près de 2% de la population générale dans les pays développés (Dickstein et al., 2010). Cette proportion peut monter jusqu'à 6 à 10% chez les plus de 65 ans. La sévérité et le stade fonctionnel de l'IC sont « mesurés » par l'échelle de Classification de la New York Heart Association (NYHA) :

- stade I : pas de symptôme, ni de limitation de l'activité physique ordinaire ;
- stade II : limitation modeste de l'activité physique, mais peu de symptômes ;
- stade III : réduction marquée de l'activité physique, mais aggravation des symptômes et dysfonction cardiaque ;
- stade IV : limitation sévère avec symptômes présents même au repos.

En 2014, Ambrosy et al., estimait qu'il y avait 26 millions d'insuffisants cardiaques dont près de 5,7 millions aux US. Mais la progression particulièrement rapide de l'IC due notamment au vieillissement de la population pourrait conduire à plus de 8 millions d'insuffisants cardiaques aux USA en 2030, avec +46% pour la prévalence.

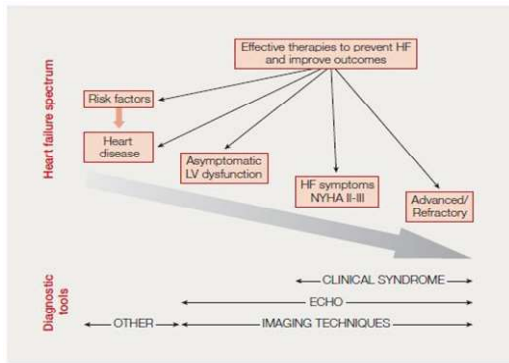
The efficacy primary endpoint is the evolution of the left ventricular ejection fraction (LVEF), measured by cardiac MRI after a 3-month treatment.

HF is the inability of the heart muscle to provide enough blood flow to cover the body's oxygen needs. Characterized by multiple symptoms, HF is a relatively common clinical syndrome, which affects almost 2% of the general population in developed countries (Dickstein et al., 2010). This proportion can go up to 6 to 10% in people over 65. The severity and functional status of the HF are "measured" by the New York Heart Association (NYHA) Classification Scale:

- stage I: no symptoms, no limitation of ordinary physical activity;
- stage II: modest limitation of physical activity, but ordinary activity leads to fatigue, palpitations, dyspnea;
- stage III: marked reduction in physical activity, but less physical activity than usual causes symptoms and objective signs of cardiac dysfunction;
- stage IV: severe limitation with symptoms present even at rest.

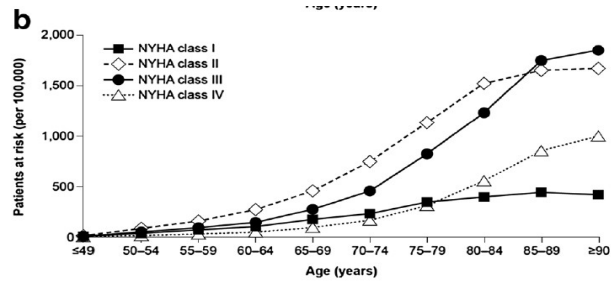
In 2014, Ambrosy et al., estimated that 26 million people suffer from HF, including nearly 5.7 million in the US. But the particularly rapid progression of HF due to aging of the population could lead to more than 8 million HF patients in the USA in 2030, with + 46% for the prevalence.

Progression of heart failure



Source : <https://www.medicographia.com/2012/02/the-heart-failure-epidemic/>

Population ventilation according NYHA classification in a German study



Source: Störk et al. Clin Res Cardiol., (2017)

Firibastat, Infarctus et Insuffisance cardiaque

Le firibastat a démontré chez des souris chez lesquelles on avait induit un infarctus du myocarde, son efficacité à prévenir le dysfonctionnement cardiaque en réduisant notamment l'hyperactivité de l'aminopeptidase A, tout en atténuant l'hypertrophie cardiaque et la fibrose.

Avec l'essai de phase IIb QUORUM, nous pensons que Quantum se trouve en situation avantageuse sur l'indication IC post Infarctus du myocarde. En effet, cette étude s'attache à suivre l'évolution de la fonction du ventricule gauche, siège de modifications morphologiques importantes pouvant conduire à une dégradation de la fonction cardiaque comparativement au ramipril. Ainsi l'étude FAST-MI (French registry of Acute ST or non-ST-elevation Myocardial Infarction) a montré que 37,5% des patients ayant eu un IM présentaient une IC et ceux-ci avaient 12,2% de chance de mourir contre 3,0% pour les patients dans IC lors de la première hospitalisation. A un an, ce taux passait à 26,6% contre 5,2%. Ces données montrent bien l'importance de réduire l'IC concomitante.

Récemment a émergé une nouvelle classe de molécules, les ARNi (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor) avec notamment l'Entresto® qui associe le sacubitril, un inhibiteur de la néprilysine, au valsartan, un bloqueur du récepteur de l'angiotensine. Ce médicament a été enregistré dans l'IC à FE réduite (Insuffisance cardiaque à Fraction d'Ejection réduite) en 2015 sur la base de l'étude PARADIGM-HF. Depuis Novartis, qui cherche à élargir les indications d'Entresto® a conduit plusieurs études : PANORAMA en conditions pédiatriques, PARAGON-HF pour l'IC à FE préservée. L'étude PARADISE-MI qui a été initiée par le géant suisse, afin de suivre la morbi-mortalité de l'Entresto dans l'IC post MI, est une étude différente dans sa conception de celle de Quantum. Ainsi, QUORUM s'attache à suivre l'évolution du dysfonctionnement morphologique du ventricule gauche.

Malgré la période incertaine due à la crise sanitaire, Quantum nous semble avoir notamment grâce au nouveau financement mis en place, mais bien au-delà intrinsèquement, la capacité de poursuivre son développement clinique, mais aussi ses activités business.

Les derniers résultats qui vont dans le sens d'une bonne tolérance et d'une innocuité rénale du firibastat confortent le profil clinique de la molécule et étendent son marché au sein de ses indications prioritaires.

Firibastat, Infarction and Heart Failure

The firibastat has demonstrated in mice for which myocardial infarction was induced, its effectiveness in preventing cardiac dysfunction by reducing the hyperactivity of aminopeptidase A, while attenuating cardiac hypertrophy and fibrosis.

With the phase IIb trial QUORUM, we think that Quantum is in an advantageous situation on the indication HF post Myocardial Infarction. In fact, this study aims to follow the evolution of the left ventricle, the site of significant morphological changes that can lead to a worsening of the cardiac function compared to ramipril. Thus the FAST-MI study (French registry of Acute ST or non-ST-elevation Myocardial Infarction) showed that 37.5% of patients with MI had CI and they had a 12.2% chance of die versus 3.0% for patients in IC upon first hospitalization. At one year, this rate fell to 26.6% against 5.2%. These data clearly show the importance of reducing concomitant CI.

Recently, a new class of molecules has emerged, Receptor Neprilysin Angiotensin inhibitor (RNAi) with Entresto®, which combines sacubitril, a neprilysin inhibitor with valsartan, an angiotensin receptor blocker. This drug was registered in HF rEF (Heart Failure with the reduced Ejection Fraction) in 2015 based on the PARADIGM-HF study. Since then Novartis, which seeks to broaden the indications for Entresto®, has conducted several studies: PANORAMA in pediatric conditions, PARAGON-HF for HF with preserved EF. The PARADISE-MI study which was initiated by the Swiss giant, to follow the morbidity and mortality of the Entresto in HF post MI, is a study different in its conception from that of Quantum. Thus, QUORUM endeavors to follow the evolution of the morphological dysfunction of the left ventricle.

Despite the uncertain period due to the health crisis, Quantum seems to us to have notably thanks to the new funding organized, but moreover intrinsically the capacity to pursue its clinical development, but also its business activities.

The latest results, which point towards good tolerance and renal safety of firibastat, confirm the clinical profile of the molecule and extend its market within its priority indications.

Important disclosures

Genesta Equity Research ratings and target prices definition

Genesta Equity Research stock market recommendations reflect the absolute change expected in the share price from a six to twelve-month perspective (in local currencies).

1. Strong buy	The absolute share price performance is expected to be at least +25 %
2. Buy	The absolute share price performance is expected to be comprised between +10 % and +25 %
3. Neutral	The absolute share price performance is expected to be comprised between +10 % et -10 %
4. Sell	The absolute share price underperformance is expected to be comprised between -10 % et -25 %
5. Strong Sell	The absolute share price underperformance is expected to be at least -25 %

Details of valuation methods used by Genesta Equity Research in target price calculations are available at www.genesta-finance.com.

Detection of potential conflicts of interest

The analyst. Genesta or any of its employees is a shareholder of the issuer	The issuer subject of this report is a shareholder of Genesta	Other financial interest between Genesta and the issuer	Genesta is a market maker or liquidity provider in financial instruments issued by this issuer	Genesta has received compensation for the production of this research report	Genesta has received compensation for another service than the production of this research report	This research report was sent to the issuer before its publication
No	No	No	No	Yes	No	No

As a consultant in Independent Equity Research as defined by the AMF within its 'Règlement Général', Genesta refers to the administrative and organizational terms defined by this organisation for its internal functioning, in particular in compliance with the best practices regarding the management of conflicts of interests. Genesta strict internal procedures define aspects which are applied to its Equity Research activity. Additional information may be obtained upon written request to Genesta as to these operating rules.

Rating and target price evolution throughout the last 12 months

Date of 1 st publication	Rating	Target Price
11 th May 2020	Equity Flash Suspended / Covid-19	Suspended / Covid-19
30 th January 2020	Equity Flash Strong Buy	€ 15.04
26 th November 2019	Equity Flash Strong Buy	€ 15.04
18 th June 2019	Equity Flash Strong Buy	€ 16.47
22 nd November 2018	Equity Flash Strong Buy	€ 12.15
5 th November 2018	Equity Flash Strong Buy	€ 10.85

Ratings distribution

Additional disclosures

The information herein is not complete and therefore cannot be considered as contractual.

This document is not and should not be construed as an offer to sell or the solicitation of an offer to purchase or subscribe for any investment. Only investors with sufficient knowledge and experience in financial and business matters to evaluate the relevant merits and risks should consider an investment in any issuer or market discussed herein. Neither Genesta nor any officer or employee of Genesta accepts any liability whatsoever for any direct or consequential loss arising from any use of this publication or its contents.

The information herein has been obtained from, and any opinions herein are based upon, sources believed reliable, but Genesta makes no representation as to its accuracy or completeness and it should not be relied upon as such. All opinions and estimates herein reflect the judgment of Genesta on the date of this report and are subject to change without notice.

This report is not directed to, or intended for distribution to or use by, any person or entity who is a citizen or resident of or located in any locality, state, country or other jurisdiction where such distribution, publication, availability or use would be contrary to law or regulation or which would subject Genesta to any registration or licensing requirement within such jurisdiction. In the United Kingdom, Genesta further advises that this Research is solely intended to be delivered persons who qualify as defined in Rule 11 (3) du 'Financial Services Act 1986 (Investment Advertisement) (Exemption) order 1997'. The distribution of this research report in the United States or its distribution to any citizen of the United States is forbidden.

Genesta may have concluded a contract with the issuer subject of this report in order to produce one or several research reports which were previously sent to the issuer. However, Genesta may produce research reports concerning this issuer in an independent way.

Copyright 2010 Genesta. All rights reserved.