

Date de première diffusion / Publication date : 18 juin 2019 / June 18th 2019

Quantum Genomics

Jean Pierre LOZA

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



A la recherche du bon partenaire

Grâce à sa position de trésorerie et à ses résultats cliniques, Quantum Genomics se trouve en position favorable pour discuter avec de grands laboratoires pharmaceutiques sur l'avenir du firibastat. Opinion Achat Fort avec un TP de 16,47 €.

Looking for the Good partner

Thanks to its cash position and clinical results, Quantum Genomics is in a good position to talk with leading pharmaceutical companies about the future of firibastat. Strong Buy Opinion with a price target of € 16.47.

| | |
|--------------------------------|---------------------------|
| Recommendation | 1. Strong Buy |
| Closing Price 6/14/2019 | 4,93 € |
| Target Price | 16,47 € (+234,1 %) |

Quantum Genomics en bonne position

Aujourd'hui, Quantum Genomics se trouve dans une situation particulièrement favorable pour poursuivre le développement de ses produits dans l'hypertension artérielle ainsi que dans l'insuffisance cardiaque et nouer rapidement un accord de partenariat avec un ou plusieurs industriels biopharmaceutiques. Plusieurs éléments confortent cette situation : la situation de trésorerie de la société, sa molécule phare : le firibastat (BAPAI), une nouvelle classe pharmaceutique, l'innovation proposée qui en régulant de manière centrale la production d'angiotensine III agit à trois niveaux distincts : la libération de vasopressine, la régulation du baroréflexe et de l'activité du nerf sympathique. Tout cela conforté par des résultats cliniques de l'essai NEW HOPE, qui ont démontré la pertinence du firibastat dans la régulation de la pression artérielle chez des patients difficiles-à-traiter (obésité, hypertension résistante ou sensible au sel). Nous maintenons notre opinion Achat Fort sur la valeur, avec un TP à 16,47 €.

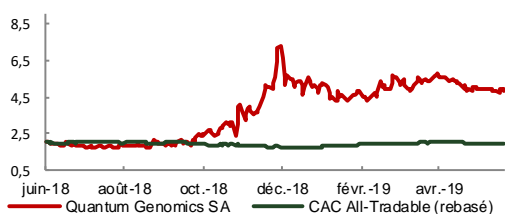
A Good Position for Quantum Genomics

Today, Quantum Genomics is in a particularly good position to continue developing its products in high blood pressure and heart failure and to quickly establish a partnership agreement with one or more biopharmaceutical companies. Several factors confirm this situation: the cash position of the company, its key molecule: firibastat (BAPAI), a new pharmaceutical class, the proposed innovation which by regulating in a central way the production of angiotensin III acts on three distinct levels: release of vasopressin, regulation of baroreflex and sympathetic nerve activity. All this is supported by the clinical results of the NEW HOPE trial, which demonstrated the relevance of firibastat in the regulation of blood pressure in difficult-to-treat patients (obesity, resistant or salt-sensitive hypertension).

We maintain our opinion Strong Buy on value, with a TP at € 16.47.

Performances

| | | | |
|----------------|---------|----------|-----------|
| Absolute perf. | 1 month | 6 months | 12 months |
| | +13,1 % | -71,6 % | -58,9 % |



Market data

| | |
|--------------------------------|---------------------|
| Reuters / Bloomberg ticker | ALQGC.PA / ALQGC.FP |
| Market capitalisation (€m) | 82,3 M€ |
| Enterprise value (€m) | 82,3 M€ |
| Free Float | 61,6 M€ (74,9 %) |
| Number of shares | 16 789 787 |
| Daily volume | 281 663 € |
| Capital turnover rate (1 year) | 33,2% |
| High (52 weeks) | 7,25 € |
| Low (52 weeks) | 1,70 € |

Agenda

Phase 2b in heart failure June 2019 (1st Patient)
Start Phase 3 in hypertension Q4 2019
Positive results extended release (PK/PD) Q2 2019

Ratios

| | 2017 | 2018 | 2019E | 2020E | 2021E |
|------------------|------|---------|---------|---------|---------|
| VE / CA | NS | NS | NS | NS | 2,3 |
| VE / EBIT | NS | NS | NS | NS | 3,2 |
| VE / REX | NS | NS | NS | NS | 3,2 |
| P / E | NS | NS | NS | NS | NS |
| Gearing (%) | NS | -252,4% | -234,5% | -126,2% | -126,2% |
| Net debt/ EBITDA | 1,8 | 1,1 | 1,1 | 0,5 | -0,2 |
| 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 | 2019E | 2020E | 2021E |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Revenues(M€) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 34,0 | 12,9 |
| Change (%) | - | - | - | - | - |
| EBITDA (M€) | -10,2 | -13,3 | -10,2 | 23,8 | 2,7 |
| EBIT (M€) | -10,3 | -13,6 | -10,3 | 23,7 | 2,6 |
| EBIT Margin (%) | NS | NS | NS | NS | NS |
| Net profit gp sh. (| -9,4 | -12,0 | -8,4 | 18,8 | 1,9 |
| Net margin (%) | NS | NS | NS | NS | NS |
| EPS | -0,85 | -1,09 | -0,76 | 1,71 | -1,7 |

Genesta is registered as a Financial Investment Advisor and is a member of CNCIF (ORIAS Number: 13000591).

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.

Intensification de la R&D et trésorerie en progression

Les résultats financiers de Quantum Genomics montrent une nette accélération des investissements en R&D durant l'année 2018, puisque la société a terminé son essai de phase IIb du firibastat dans l'hypertension artérielle. Les dépenses de R&D représentaient 75 % du total des charges d'exploitation. Le résultat d'exploitation est ainsi passé de -10,3 M€ en 2017 à -13,6 M€ en 2018. Le crédit d'impôt recherche représentait en 2018, 1,5 M€. Le résultat net ressort donc à -12,0 M€ contre -9,4 M€ en 2017.

Pour mémoire, la société dispose d'une ligne de financement en fonds propres de 24 M€ accordée par Kepler Cheuvreux, dont 14,9 M€ ont été utilisés au 31 12 2018. La trésorerie disponible de Quantum Genomics au 31 décembre 2018 était de 14,8 M€ contre 11,1 M€ au 31 décembre 2017. Une trésorerie, qui devrait permettre à Quantum Genomics de poursuivre ses développements jusqu'au second semestre 2020, période où les premiers résultats de l'étude QUORUM sur l'insuffisance cardiaque sortiront. La capacité résiduelle de 9,1 M€ au début 2019 de la ligne de financement en fonds propres ainsi que la position de trésorerie actuelle offrent une certaine « sérénité » à Quantum Genomics pour ses négociations avec de potentiels partenaires (big pharma, big biotech).

Pour cela, Quantum peut capitaliser sur :

- Une série de molécules, dont le firibastat est la première déclinaison, ayant un mécanisme d'action totalement novateur (BAPAls) ;
- Le firibastat, un « first-in-class » de la classe des inhibiteurs d'aminopeptidase A céphalique a montré une efficacité (phase IIb) dans l'hypertension difficile-à-traiter ;
- Une phase III dans l'hypertension résistante devrait débuter au second semestre 2019 ;
- Le firibastat devrait aussi démontrer son efficacité dans l'insuffisance cardiaque dans une phase IIb (QUORUM) pour laquelle le premier patient a été recruté début juin 2019 ;
- Une nouvelle formulation du firibastat qui satisfait aux exigences d'adhérence de traitement des patients hypertendus.

La pression sanguine et sa régulation

Plusieurs facteurs et organes jouent un rôle dans l'établissement de la pression artérielle d'un individu. Certes la contractilité et la fréquence cardiaques y jouent un rôle direct, tout comme la vasomotricité du système vasculaire périphérique, mais les contrôles neurohormonaux provenant des reins, via la sécrétion de rénine, et des glandes surrénales, via la sécrétion de noradrénaline et d'épinéphrine ne sont pas à négliger. En outre, l'importance du volume plasmatique, affecté à la fois par l'état liquidien, mais aussi par la charge en sodium, influent sur le maintien d'un état hypertensif. Là encore, les reins sont directement impliqués par leur capacité à fournir à la fois la natriurèse et la réduction du volume de liquide intravasculaire. Ces différents mécanismes expliquent aussi le nombre de classes thérapeutiques développées pour le traitement de l'hypertension : les β -bloqueurs qui agissent sur la contractibilité, les diurétiques qui réduisent sur le volume de liquide, les IEC et les ARAll qui régulent la production d'angiotensine activatrice de la vasomotricité des vaisseaux, les inhibiteurs calciques qui régulent la pression artérielle par relâchement musculaire au niveau des artères. Toutefois, il a été montré que le système nerveux central exerçait une influence sur plusieurs de ces médiateurs de l'hypertension.

De plus, il existe plusieurs mécanismes physiologiques pour contrôler aussi bien la pression sanguine que l'intégrité cardiaque et toute altération de cette homéostasie peut avoir des effets dévastateurs.

Intensification of R & D and net cash in progress

The financial results of Quantum Genomics show a clear acceleration of R & D investments in 2018, as the company has completed its firibastat phase IIb trial in hypertension. R & D expenses accounted for 75% of total operating expenses. The operating profit thus went from € -10.3M in 2017 to € -13.6M in 2018. The research tax credit amounted to € 1.5M in 2018. The net result is therefore € -12.0 M against € -9.4 M in 2017.

As a reminder, the company secured an equity line of financing of € 24 M granted by Kepler Cheuvreux, of which € 14.9 M was used at 12/31/2018. Quantum Genomics' available cash position at December 31, 2018 was € 14.8 M compared with € 11.1 M at December 31, 2017. This cash position should allow Quantum Genomics to continue its development until the second half of 2020, when the first results of the QUORUM study on heart failure will come out. The ability to draw nearly € 10 M on the equity financing line as well as the current cash position offer a certain "serenity" to Quantum Genomics for its negotiations with potential partners (big pharma, big biotech).

For this, Quantum can capitalize on:

- A set of molecules, whose firibastat is the first declination, with a totally innovative mechanism of action;
- The firibastat, a "first-in-class" of the class of brain aminopeptidase A inhibitors (BAPAls) has shown efficacy in a phase IIb for difficult-to-treat;
- A pivotal phase III in resistant hypertension will start in H2 2019;
- The firibastat should also demonstrate its effectiveness in heart failure in a phase IIb for which the first patient was recruited early June 2019
- A new formulation of firibastat that meets the adherence requirements of treatment of hypertensive patients.

Blood pressure and its regulation

Many factors and organs play a role in determining an individual's blood pressure. Although cardiac contractility and frequency play a direct role, as do vasomotion of the peripheral vascular system, the importance of neurohormonal controls from the kidneys, via renin secretion, and the adrenal glands, via the secretion of noradrenaline and epinephrine is not to be neglected. In addition, the importance of plasma volume, affected by both fluid status and sodium load, influences the maintenance of a hypertensive state. Again, the kidneys are directly involved in their ability to provide both natriuresis and intravascular fluid volume reduction. These different mechanisms also explain the number of therapeutic classes developed for the treatment of hypertension: β -blockers that act on contractibility, diuretics that reduce on the volume of liquid, ACE inhibitors and AIIIRAs that regulate the production of angiotensin activator of the vasomotion of the vessels, the calcium inhibitors that regulate the arterial pressure by muscular relaxation at the level of the arteries. However, it has been shown that the central nervous system exerts an influence on many of these mediators of hypertension.

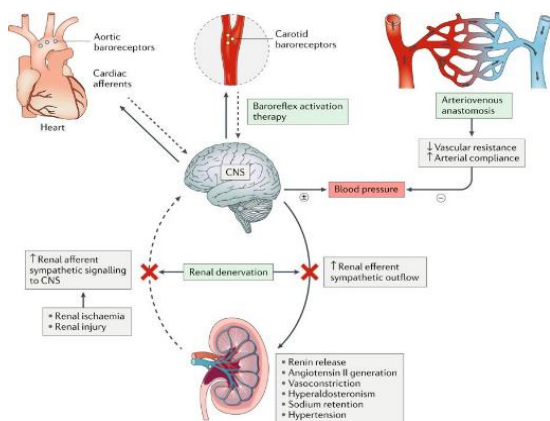
In addition, there are several physiological mechanisms to control both blood pressure and cardiac integrity, and any alteration of this homeostasis can have devastating effects such as the onset and development of high blood pressure or heart failure.

Parmi ces mécanismes biologiques on distinguera le système nerveux sympathique et le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.

Le Système Nerveux Sympathique : une hyperactivité préjudiciable dans l'HT et l'IC

En effet, la stimulation sympathique du système nerveux central (SNS), induit notamment par une augmentation de la contractilité cardiaque et de la fréquence cardiaque, ainsi qu'une augmentation de la résistance, de la constriction artérielle ou de la vasomotricité. Par ailleurs, la stimulation sympathique induit une réduction de la natriurèse et de la diurèse, avec une augmentation concomitante de la sécrétion de rénine. En fonctionnement normal, ces mécanismes permettent de prévenir l'hypotension en cas d'effondrement vasomoteur telle qu'une hémorragie ou de vasodilatation.

Activation du système neuro-hormonal dans les maladies cardiovasculaires (HT et IC). Activation of neurohormonal systems in CV diseases (hypertension and heart failure).



Source: Wei, et al, Nature Reviews Nephrology, 2018

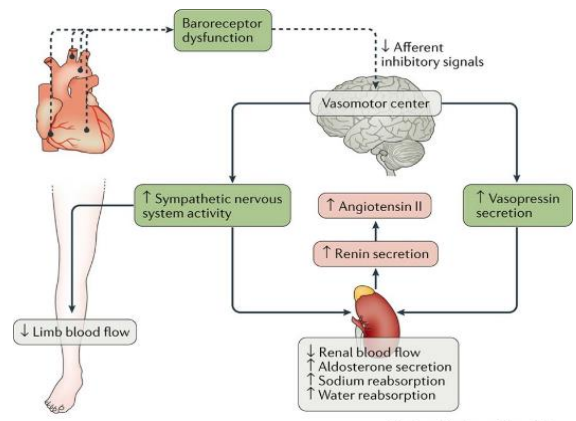
Plusieurs études soulignent le rôle essentiel joué par le SNS, dont l'activité s'accroît avec la gravité de la maladie et de ses symptômes. En effet, plusieurs organes cibles (rein, cœur, carotide, aorte) ainsi que les influx nerveux au départ et à l'arrivée de ces différents organes cibles jouent un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle. Si le SNS est initialement impliqué dans le maintien de l'équilibre tensionnel (homéostasie), tout dérèglement, notamment une activité sympathique basale plus élevée entraînera une excrétion de noradrénaline plus importante chez le patient hypertendu que chez le sujet normotendu.

De plus, l'hyperactivité sympathique observée participe à l'aggravation des symptômes des patients âgés, mais également des patients obèses, ceux atteints d'une résistance à l'insuline ou d'un syndrome métabolique, autant d'éléments qui sont fréquemment retrouvés chez les sujets qui présentent une hypertension artérielle résistante ou réfractaire. Plus particulièrement, les nerfs sympathiques rénaux jouent un rôle important dans la pathogenèse de l'hypertension, car le SNS envoie des informations dans deux directions, soit du rein en direction du cerveau, soit du cerveau vers les reins. Sous la sollicitation du cerveau, les fibres nerveuses rénales augmenteront l'activité du système rénine-angiotensine (libération de rénine, génération d'angiotensine II) et la rétention sodée, tout en réduisant le flux sanguin rénal. La transmission nerveuse sympathique vers le rein est augmentée chez les patients hypertendus, en particulier ceux avec une hypertension résistante. Le rein répondra en envoyant vers le cerveau des informations qui conduiront indirectement à favoriser l'athérosclérose, l'hypertrophie myocardique, l'insuffisance cardiaque et l'insulino-

These biological mechanisms include the sympathetic nervous system and the Renin-Angiotensin-Aldosterone system.

The Sympathetic Nervous System: a detrimental hyperactivity in HT and IC

In fact, sympathetic stimulation of the central nervous system (SNS) induced, in particular, an increase in cardiac contractility and heart rate, as well as an increase in resistance, arterial constriction or vasomotion. In addition, sympathetic stimulation induces a reduction in natriuresis and diuresis, with a concomitant increase in renin secretion. In the normal state of functioning, these mechanisms can prevent hypotension in case of vasomotor collapse, for example in the event of significant blood loss, or vasodilatation.



Source: Hartupée et Mann, Nature Review Cardiology, 2017

Several studies emphasize the essential role played by the SNS, whose activity increases with the severity of the disease and its symptoms. Indeed, several target organs (kidney, heart, carotid, aorta) and nerve impulses at the start and at the end of these different target organs play an essential role in the regulation of blood pressure. If the SNS is initially involved in the maintenance of blood pressure balance (homeostasis), any disruption, including higher basal sympathetic activity, will result in greater norepinephrine excretion in the hypertensive patient than in the normotensive patient.

In addition, the sympathetic hyperactivity observed contributes to the aggravation of the symptoms of elderly patients, but also of obese patients, those suffering from insulin resistance or a metabolic syndrome, all of which are frequently found. In subjects with resistant or refractory hypertension. More particularly, renal sympathetic nerves play an important role in the pathogenesis of hypertension, because the SNS sends information in two directions, from the kidney to the brain, or from the brain to the kidneys. Under the solicitation of the brain, renal nerve fibers will increase the activity of the renin-angiotensin system (renin release, angiotensin II generation) and sodium retention, while reducing renal blood flow. Sympathetic nerve transmission to the kidney is increased in hypertensive patients, particularly those with resistant hypertension. The kidney will respond by sending information to the brain that will indirectly lead to atherosclerosis, myocardial hypertrophy, heart failure and insulin resistance.

De même, le dysfonctionnement myocardique observé lors de l'infarctus induit un stress associé à une augmentation de l'activité neurohormonale. Les différents influx nerveux du système nerveux sympathique (SNS) en provenance et en direction du cœur et des reins (organes cibles) ainsi que des gros vaisseaux (aorte, carotide) induisent un mécanisme d'adaptation et de compensation en réponse à la réduction du rythme et du débit cardiaques. Si cette activation du SNS, dont l'objectif initial est de compenser la réduction d'activité du muscle cardiaque, est maintenue sur le moyen-long terme, elle contribue à l'intensification des manifestations cliniques et des dommages du myocarde. Par ailleurs, elle conduit à un remodelage cardiaque, qui comprend notamment des modifications du volume ventriculaire ainsi que de l'épaisseur et de la forme de la paroi du myocarde. Un certain nombre de traitements cherche en premier lieu à inverser ce remodelage, entraînant une amélioration progressive de la fonction cardiaque et, par conséquent, un meilleur pronostic.

Qui contrôle le SRAA aura un effet sur les maladies cardiovasculaires (MCV)

Au sein de ces systèmes biologiques, le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) périphérique, localisé principalement au niveau rénal, participe aussi à la régulation de la tension artérielle. L'angiotensine II (AG-II) produite en fin de chaîne métabolique a pour effet d'induire une vasoconstriction, en activant notamment la synthèse d'aldostérone. L'effet vasoconstricteur (réduction de la lumière des vaisseaux sanguins), la rétention aqueuse et sodée (accroissement du volume sanguin) associées à l'effet hypertenseur de l'aldostérone concourent à renforcer l'hypertension. Cette voie métabolique joue donc un rôle central dans le contrôle thérapeutique des MCV. Depuis une trentaine d'années, elle a fait l'objet d'un grand nombre de découverte de nouveaux traitements.

C'est pourquoi la pharmacopée antihypertensive actuelle cible de multiples points d'entrée du SRAA avec notamment les inhibiteurs de la rénine (IR), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes de récepteurs AT1 (ARA ou *sartan*).

Mais cet arsenal thérapeutique n'est aujourd'hui pas totalement satisfaisant notamment en termes d'efficacité contre des hypertensions résistantes ou réfractaires au traitement ou pour des insuffisances cardiaques consécutives à des infarctus du myocarde souvent caractérisé par des troubles du ventricule gauche. De plus, durant les dernières dix années, l'innovation thérapeutique s'est principalement concentrée sur des combinaisons à dose fixe associant entre elles des molécules des classes thérapeutiques traitant l'hypertension artérielle i.e. des IR, des IEC, des ARAII avec des bloqueurs de canaux calciques (BCC), des diurétiques ou des β -bloquants. C'est pourquoi l'émergence d'une nouvelle classe de composés touchant une cible différente avec un mécanisme thérapeutique là aussi différent apparaît comme une innovation majeure dans le champ thérapeutique antihypertenseur ou dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

Similarly, myocardial dysfunction during infarction induces stress associated with an increase in neurohormonal activity. The various nerve impulses of the sympathetic nervous system (SNS) from and towards the heart and the kidneys (target organs) as well as the large vessels (aorta, carotid) induce a mechanism of adaptation and compensation in response to the reduction of cardiac rhythm and flow. If this activation of the SNS, whose initial objective is to compensate for the reduction of activity of the heart muscle, is maintained over the medium-long term, it contributes to the intensification of clinical manifestations and myocardial damage. In addition, it leads to cardiac remodeling, which includes changes in ventricular volume and the thickness and shape of the myocardial wall. A number of treatments seek first to reverse this remodeling, resulting in a gradual improvement in cardiac function and, therefore, a better prognosis.

Who's controlling the RAAS will influence cardiovascular disease (CVD)

Within these biological systems, the peripheral Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS), located mainly at the renal level, also contributes to the regulation of blood pressure. Angiotensin II (AG-II) produced at the end of the metabolic chain has the effect of inducing vasoconstriction, notably by activating the synthesis of aldosterone. The vasoconstrictor effect (reduction of the light of the blood vessels), the aqueous and sodic retention (increase of the blood volume) associated with the hypertensive effect of the aldosterone contribute to reinforce the hypertension. This metabolic pathway therefore plays a central role in the therapeutic control of CVD. For thirty years, she has been the subject of a large number of discoveries of new treatments.

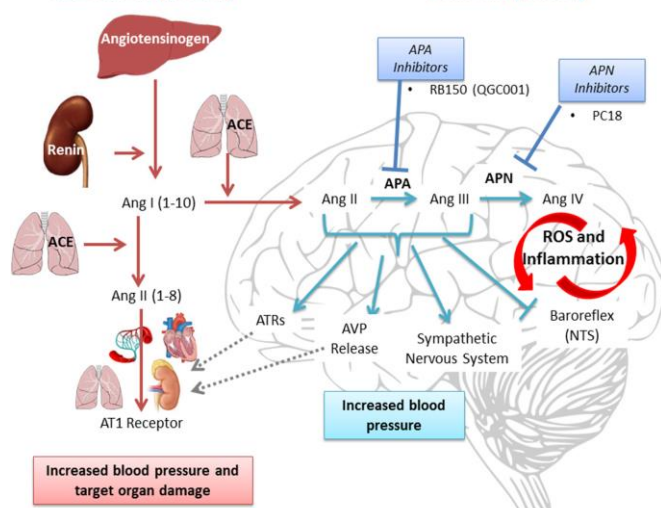
This is why the current antihypertensive pharmacopoeia targets multiple RAAS entry points including renin inhibitors (RTIs), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), AT1 receptor antagonists (ARBs or *sartan*).

However, this therapeutic arsenal is not entirely satisfactory today, particularly in terms of efficacy against resistant or treatment-resistant hypertension or for cardiac insufficiency consecutive to myocardial infarction often characterized by left ventricular disorders. In addition, during the last ten years, therapeutic innovation has mainly focused on fixed-dose combinations associating molecules of the therapeutic classes treating arterial hypertension i.e. IR, ACE, ARB with calcium channel blocking agents (CCB), diuretics or β -blockers. This is why the emergence of a new class of compounds with a different target with a different therapeutic mechanism appears as a major innovation in the antihypertensive therapeutic field or in the treatment of heart failure.

Le fribastat : molécule « first-in-class » innovante adaptée à l'HT et l'IC

Le fribastat, en ciblant le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) central situé dans le cerveau, est une innovation majeure. Et ce pour plusieurs raisons : 1) C'est une nouvelle cible thérapeutique, l'aminopeptidase A impliquée dans le SRAA central ; 2) un nouveau mécanisme d'action central distinct du SRAA périphérique ; 3) une action démontrée sur l'hypertension artérielle difficile-à-traiter ; 4) enfin à la différence du SRAA périphérique localisé principalement dans le rein, l'intermédiaire actif du SRAA cérébral est l'angiotensine III différente de l'AG-II. En inhibant l'aminopeptidase A, la conversion AG-II en AG-III n'a plus lieu. L'AG-III ne peut plus se fixer sur les récepteurs AT1, la pression artérielle baisse mécaniquement. Par ailleurs, les premiers essais cliniques ont montré que le fribastat ne jouait pas seulement sur la cascade SRAA cérébral, mais avait aussi une action sur les trois organes cibles en charge de la régulation de la pression artérielle : le cœur, les reins et les vaisseaux.

SRA périphérique et central Classical and Brain RAS



Source : Oparil et Schmieder, Cir Res 2015

Le fribastat agit donc sur les trois composantes temporelles de régulation de la pression artérielle : a) le court terme avec une régulation du baroréflexe et le SNS ; b) le moyen terme avec le SNS ; c) le long terme avec l'action sur la vasopressine.

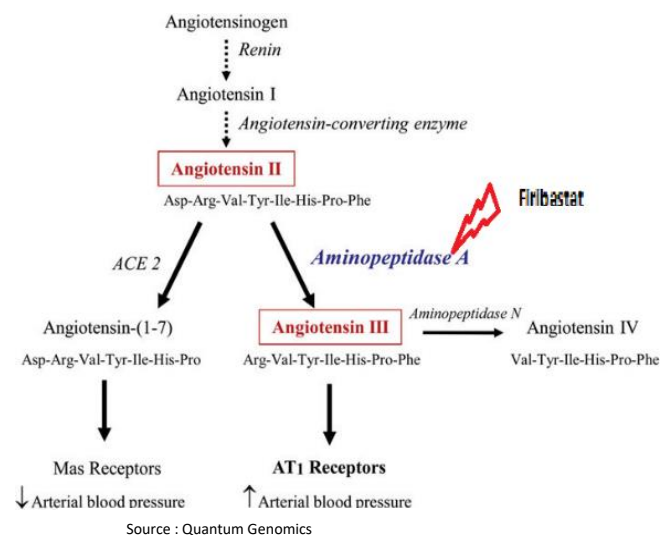
En effet, le fribastat augmente la réactivité du baroréflexe artériel qui joue un rôle majeur dans le contrôle à court terme tensionnel grâce notamment à la modulation de l'activité nerveuse sympathique cardiaque au niveau des zones responsables de la contractilité cardiaque (sinus) et de l'activité nerveuse sympathique vasculaire (barorécepteurs aortiques et carotidiens). Par ailleurs, le fribastat agit aussi en réduisant l'activation du système sympathique qui a pour conséquence de réduire la contractibilité des vaisseaux qui fait baisser la tension. Enfin le fribastat agit aussi sur l'excrétion de vasopressine, une hormone hypophysaire antidiurétique ayant des propriétés vasoconstrictrices.

Le fribastat présente donc un profil d'action particulièrement intéressant du fait de la multiplicité des mécanismes ciblés. Par ailleurs, lors d'insuffisance cardiaque aigue postérieure à une infarctus du myocarde, il a été montré dans des modèles précliniques murins que le fribastat en agissant sur l'hyperactivité sympathique, pouvait réduire le dysfonctionnement de du ventricule gauche tout en améliorant l'éjection (chasse du sang vers la périphérie). Dans ces modèles, le fribastat a présenté une efficacité au moins équivalente à celle du losartan (un ARAlI) tout en ayant moins d'effets hypotenseurs ou de dysfonctionnements rénaux.

The fribastat: innovative "first-in-class" molecule suitable for HT and IC

The fribastat, targeting the central Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) located in the brain is a major innovation. And this for several reasons: 1) A new therapeutic target, the aminopeptidase A involved in the central RAAS; 2) A new central mechanism of action separate from the peripheral RAAS; 3) A demonstrated action on difficult-to-treat arterial hypertension; 4) Finally, unlike peripheral RAAS located mainly in the kidney, the active intermediate of cerebral RAAS is angiotensin III different from AG-II. By inhibiting Aminopeptidase, A, conversion AG-II to AG-III no longer occurs. The AG-III can no longer bind to the AT1 receptors, the arterial pressure drops mechanically. Moreover, the first clinical trials showed that fribastat did not only play on the cerebral RAAS cascade, but also had an action on the three target organs in charge of the regulation of blood pressure: the heart, the kidneys and the vessels.

Mécanisme d'action du fribastat Mechanism of Action of fribastat



Source : Quantum Genomics

The fribastat thus acts on the three temporal components of regulation of the arterial pressure: a) the short term with a baroreflex regulation and the SNS; b) the medium term with the SNS; c) long-term with action on vasopressin.

Indeed, the fribastat increases the reactivity of the arterial baroreflex which plays a major role in the short-term tension control thanks to the modulation of cardiac sympathetic nerve activity in the zones responsible for cardiac contractility (sinus) and the sympathetic vascular nerve activity (aortic and carotid baroreceptors). Moreover, the fribastat also acts by reducing the activation of the sympathetic system which has the effect of reducing the contractibility of the vessels which has the effect of lowering the tension. Finally, fribastat also acts on the excretion of vasopressin, an antidiuretic pituitary hormone with vasoconstrictor properties.

The fribastat therefore has a particularly interesting action profile because of the multiplicity of targeted mechanisms. Moreover, in acute cardiac failure after myocardial infarction, it has been shown in mouse preclinical models that fribastat, acting on sympathetic hyperactivity, can reduce dysfunction of the left ventricle while improving ejection. (hunting of blood towards the periphery). In these models, the fribastat showed efficacy at least equivalent to that of losartan (an ARAlI) while having less hypotensive effects or renal dysfunctions.

En route vers le partenariat dans des indications essentielles (HTr et IC post-IM)

Quantum Genomics se trouve dans une configuration particulièrement positive pour nouer rapidement une collaboration avec un ou plusieurs industriels de la biopharmacie. En effet, la société cible deux indications cardiovasculaires majeures : l’hypertension artérielle résistante (HTr) et l’insuffisance cardiaque post-infarctus du myocarde (IC Post-MI). Bien que dans ces indications, les consensus thérapeutiques et les standards de soins aient évolué, il demeure toutefois de besoins médicaux importants et non satisfaits. En effet, près de 150 millions de patients hypertendus seraient résistants aux traitements à travers le monde. Près de 50 % des insuffisances cardiaques chroniques sont d’origine ischémique (Infarctus du myocarde).

1. L’hypertension artérielle résistante (HTr)

Une hypertension artérielle est définie comme résistante lorsqu’elle ne peut être contrôlée (pression artérielle <140/90 mm Hg) chez des patients ayant une trithérapie antihypertensive comportant un diurétique. Toutefois, il convient d’affiner la définition de l’hypertension résistante en distinguant :

- L’hypertension résistante, pour laquelle l’objectif de contrôle de la pression artérielle < 140/90 mm Hg n’est pas atteint avec au moins 3 médicaments anti-hypertenseurs en dosage optimal dont un diurétique ;
- L’hypertension résistante contrôlée, où les patients atteignent l’objectif (<140/90 mm Hg) avec des doses optimales d’au moins 4 médicaments anti-hypertenseurs dont un diurétique ;
- L’hypertension réfractaire, caractérisée par le fait que les patients n’atteignent pas les objectifs (<140/90 mm Hg), même avec des doses optimales d’au moins 4 médicaments anti-hypertenseurs dont un diurétique.

Ready for partnership in key indications (HTr and post-IM IC)

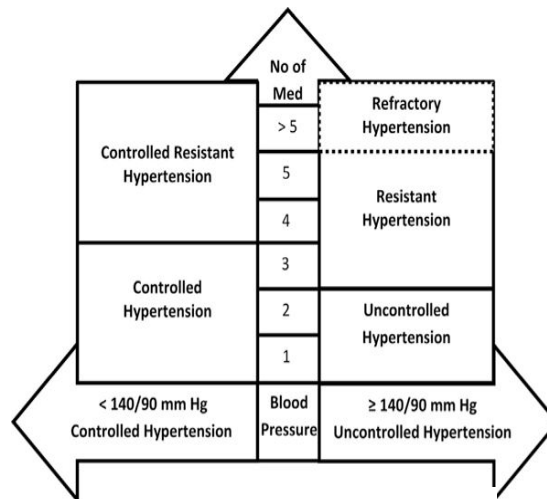
Quantum Genomics is in a particularly positive configuration to quickly establish a collaboration with one or more biopharmaceutical companies. Indeed, the company targets two major cardiovascular indications: resistant hypertension (HTr) and heart failure post-myocardial infarction (IC Post-MI). Although in these indications, therapeutic consensus and standards of care have evolved, there are still significant and unmet medical needs. In fact, nearly 150 million hypertensive patients would be resistant to treatment worldwide. Nearly 50% of chronic heart failure are of ischemic origin (myocardial infarction).

1. Resistant Hypertension (rHT)

Hypertension is defined as resistant when it cannot be controlled (blood pressure <140/90 mmHg) in patients with triple antihypertensive therapy with a diuretic. However, it is necessary to refine the definition of resistant hypertension by distinguishing:

- Resistant hypertension, for which the objective of control of the blood pressure < 140/90 mm Hg is not reached with at least 3 antihypertensive drugs in optimal dosage including a diuretic;
- Controlled resistant hypertension, where patients reach the goal (< 140/90 mm Hg) with optimal doses of at least 4 antihypertensive drugs including a diuretic;
- Refractory hypertension, characterized by the fact that the patients do not reach the objectives (< 140/90 mm Hg), even with optimal doses of at least 4 antihypertensive drugs including a diuretic.

**Hypertension classification based on blood pressure control and number of antihypertensive medications (No of Med).
Classification de l’hypertension basée sur le contrôle de la PA et le nombre de médicaments antihypertenseurs.**



Source : Siddiqui et al. Can J Cardiol, 2016

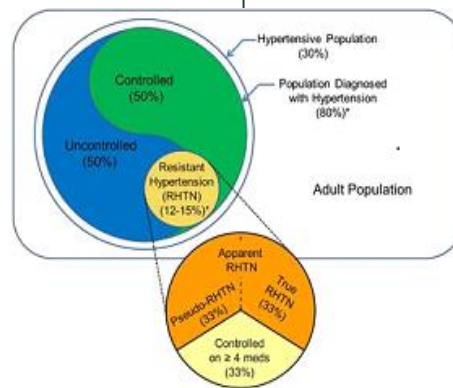
La trithérapie hypertensive s’appuie sur, outre le diurétique thiazidique, un antagoniste du SRA (ARA II ou IEC) et un inhibiteur calcique. Une mauvaise observance doit être systématiquement recherchée afin de poser le diagnostic de résistance. De même, tout facteur favorisant l’émergence et la consolidation d’une résistance aux traitements antihypertenseurs doit être recherché (excès de sel, alcool, dépression, thérapie vasopressive). Le vieillissement de la population, l’incidence accrue de l’obésité et du diabète au sein de la population générale sont autant de facteurs, qui accroissent la prévalence des hypertension résistances ou réfractaires.

Hypertensive triple therapy relies on, in addition to the thiazide diuretic, an ARS antagonist (ARA II or IEC) and a calcium channel blocker. Poor compliance should be systematically sought in order to make the diagnosis of resistance. Similarly, any factor favoring the emergence and consolidation of resistance to antihypertensive treatments must be sought (excess salt, alcohol, depression, vasopressive therapy). The aging of the population, the increased incidence of obesity and diabetes in the general population are all factors that increase the prevalence of resistant or refractory hypertension.

Selon certaines sources (registres, centres spécialisés, ou études rétrospectives d'essais clinique), le taux d'hypertendus résistants aux traitements serait de près de 30 %. Lorsque l'HTr est confirmée, il est parfois nécessaire d'introduire un quatrième antihypertenseur, qui pourra être en première intention un antagoniste des minéralocorticoïdes (spironolactone, éplérénone) ou en deuxième intention un β -bloquant si une contre-indication ou problèmes d'excrétion rénale (élévation de l'excrétion de potassium, diminution de l'excrétion de sodium...)

According some sources (registries, specialized centers, or retrospective clinical trial studies) the treatment-resistant hypertension rate of nearly 30%. When rHT is confirmed, it is sometimes necessary to introduce a fourth antihypertensive drug, which may be first-line mineralocorticoid antagonist (spironolactone, eplerenone) or second line a β -blocker if a contraindication or problems of renal excretion (elevation of potassium excretion, decreased sodium excretion ...)

Marché de l'hypertension artérielle Hypertension Market



Source: Judd & Calhoun, Journal of Human Hypertension, 2014

Toutefois, cette grande disparité dans la prévalence est due à la difficulté à définir, puis à qualifier l'hypertension résistante. La grande majorité des travaux et études estiment la prévalence de la HTr à 14,8 % au sein de la population des hypertendus traités et de 12,5 % de l'ensemble des hypertendus (Journal of Human Hypertension, 2014). Ainsi aux Etats-Unis, la prévalence serait entre 8 et 12 %, soit entre 5,76 - 8,62 millions de patients sur les 72 millions d'hypertendus traités. Différentes études ont montré que les patients ayant une hypertension résistante étaient majoritairement des hommes, de plus de 55 ans, très souvent afro-américains, présentant un indice de masse corporelle élevé voire une obésité associée ou non à un diabète et/ou une maladie chronique rénale modérée à sévère. Une population qui présente donc des risques accrus de comorbidités cardiovasculaires par rapport aux patients hypertendus non résistants. Par ailleurs, le 7^{ème} comité national américain pour la prévention, la détection, l'évaluation et le traitement de tension sanguine (JCN7) fixa, sur la base de la décision de 2008 de l'American Heart Association (AHA), les seuils d'une pression artérielle contrôlée < 140/90 mm Hg pour les patients non diabétiques et à < 130/80 mm Hg pour les patients avec une comorbidité associée du type diabète ou maladie rénale. En 2018, l'AHA a modifié le cadre du contrôle tensionnel de l'hypertension résistante en abaissant l'objectif tensionnel à < 130/80 mm Hg, ce qui aurait pour effet d'accroître le nombre de résistants de près d'un million (cf. travaux de Carey et al.)

2. L'insuffisance cardiaque post-infarctus du myocarde (IC post-IM)

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome clinique complexe qui peut être défini comme une anomalie de la structure ou de la fonction cardiaque conduisant à une défaillance du cœur à livrer l'oxygène à un débit en rapport avec les exigences du métabolisme des tissus. La prévalence de l'IC dans la population générale est de l'ordre de 1 à 2 %, et s'élève à ≥ 10 % après l'âge de 70 ans. La maladie coronarienne, notamment l'infarctus du myocarde aigu, est la cause la plus fréquente d'IC responsable dans environ 2/3 des cas d'une dysfonction systolique (contraction pour l'expulsion du sang hors du cœur vers les artères). L'hypertension et le diabète sont aussi des facteurs contributifs à l'IC. L'incidence de l'IC chez les patients hospitalisés avec un infarctus du myocarde varie de 14 à 36 % selon les études.

It is certainly this difficulty to really define and then qualify the resistant hypertension, which explains the great disparity between the rates of resistant hypertensives in the population. However, most studies and studies estimate the prevalence of HTr at 14.8% in the population of treated hypertensives and 12.5% of all hypertensives (Journal of Human Hypertension, 2014). Thus, in the United States, the prevalence is between 8 and 12%, or between 5.76 and 8.62 million patients out of the 72 million treated hypertensives. Various studies have shown that patients with resistant hypertension are predominantly men, over 55, very often African-Americans, with a high body mass index or obesity, with or without diabetes and / or chronic disease. moderate to severe renal This population therefore presents increased risks of cardiovascular comorbidities compared to non-resistant hypertensive patients. In addition, the 7th US National Committee for the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of Blood Pressure (JCN7), based on the 2008 American Heart Association (AHA) decision, set thresholds for controlled blood pressure < 140/90 mm Hg for non-diabetic patients and < 130/80 mm Hg for patients with comorbidity-related diabetes or kidney disease. In 2018, the AHA modified the framework for blood pressure control of resistant hypertension by lowering the blood pressure target to < 130/80 mm Hg, which would increase the number of resistant patients by nearly one million (see works by Carey et al.).

2. Heart failure post myocardial infarction (post-MI IC)

Heart failure (CHF) is a complex clinical syndrome that can be defined as an abnormal cardiac structure or function leading to heart failure to deliver oxygen at a rate related to the demands of tissue metabolism. The prevalence of HF in the general population is in the order of 1 to 2% and rises to ≥ 10 % after the age of 70. Coronary artery disease, including acute myocardial infarction, is the most common cause of CR in about 2/3 of cases of systolic dysfunction (contraction for the expulsion of blood from the heart to the arteries). Hypertension and diabetes are also contributing factors to CI. The incidence of IC among hospitalized patients with myocardial infarction varies from 14 to 36% depending on the studies.

Il y a beaucoup d'autres causes pour une IC à fraction d'éjection du ventricule gauche diminuée (FEVGd) comme l'infection virale, l'abus d'alcool, la chimiothérapie et une cardiomyopathie dilatée idiopathique. Au moins la moitié des patients insuffisants cardiaques ont une FEVG diminuée. Car si l'IC à FEVG diminuée est la forme la mieux comprise du point de vue physiopathologie et la mieux étudiée du point de vue du traitement, les patients avec une IC à FEVG préservée ont toutefois un meilleur pronostic que ceux avec une FEVGd. De plus, si l'angioplastie coronaire transluminale percutanée a conduit à des améliorations dans le pronostic de survie après l'infarctus du myocarde aigu, son impact sur l'évolution du patient et de l'insuffisance cardiaque est aujourd'hui très débattu. Par ailleurs, malgré l'apparition des alternatives thérapeutiques qui améliorent la survie comme les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les β -bloquants, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA-II) ou encore les antagonistes des récepteurs de minéralocorticoïdes (ARM), l'IC avec FEVG réduite présente une mortalité élevée puisque 50 % des patients dans les 5 ans suivants le diagnostic.

3. HTr et IC : des marchés mondiaux en croissance

On estime aujourd'hui qu'il y aurait près d'un milliard de personnes atteintes d'hypertension dans le monde et en 2025, ce nombre d'hypertendus à l'échelle mondiale devrait atteindre de 1,56 milliard (<https://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/hypertension/>). Ainsi, aux Etats-Unis, environ un adulte sur trois aurait une pression artérielle élevée, soit environ 75 millions de personnes. Seule la moitié (54 %) de ces 75 millions de personnes ont une tension artérielle sous contrôle. Toutes les prédictions estiment que la population de patients hypertendus devrait continuer à augmenter jusqu'en 2050, en raison notamment du vieillissement général de la population mondiale mais aussi certains progrès des traitements des maladies cardiovasculaires, qui permettent aux patients déjà diagnostiqués de vivre plus longtemps. Les traitements de première ligne incluent bien souvent soit des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), soit des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou encore des diurétiques qui sont très souvent donnés en première ligne de traitement. Selon une étude du cabinet Décision Resource sur les parts de marché des traitements de l'hypertension de 2009 à 2019, la part de marché des thérapies combinées des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) (IEC et ARA-II) et des CCB augmenterait de 6 % en 2009 à 27 % en 2019.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS/WHO), il y aurait 32,4 millions d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux dans le monde chaque année. Cette pathologie serait la cause première et principale de près de 22,8 % (7,4 millions) des décès dus à des maladies cardiovasculaires. Mais, l'évolution des technologies médicales notamment l'angiographie coronaire primaire (Primary Percutaneous Coronary Intervention, PPCI) permettent de réduire de manière significative le nombre de décès. Ainsi, aux USA simplement, on considère qu'il y aurait près de 90 000 de ces angiographies annuellement. Ces procédures auraient donc entraîné une réduction importante de la mortalité des patients hospitalisés après un incident coronarien passant de 20 % à la fin des années 80 à près de 5 à 7 % aujourd'hui.

There are many other causes for decreased left ventricular ejection fraction (FEVGd) IC such as viral infection, alcohol abuse, chemotherapy, and idiopathic dilated cardiomyopathy. At least half of patients with heart failure have a decreased LVEF. Although decreased LVEF is the best understood form of pathophysiology and is best studied from a treatment perspective, patients with preserved LVEF have a better prognosis than those with FEVGd. Moreover, if percutaneous transluminal coronary angioplasty has led to improvements in the prognosis of survival after acute myocardial infarction, its impact on the patient's evolution and heart failure is now much debated. Moreover, despite the emergence of therapeutic alternatives that improve survival, such as angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, β -blockers, angiotensin-receptor antagonists (ARBs), or Mineralocorticoid receptor (MRA) antagonists, IC with reduced LVEF has high mortality since 50% of patients within 5 years of diagnosis.

3. HTr and IC: Growing global markets

It is estimated today that there are nearly a billion people with hypertension in the world and in 2025, this number of hypertensives worldwide is expected to reach 1.56 billion (<https://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/hypertension/>). In the United States, about one in three adults has high blood pressure, about 75 million people. Only half (54%) of these 75 million people have blood pressure under control. All predictions suggest that the population of hypertensive patients should continue to increase until 2050, notably because of the general aging of the world's population and also thanks to some progress in the treatment of cardiovascular diseases, which allows already diagnosed patients to live longer. long time. First-line treatments often include either angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor antagonists (ARBs) or diuretics, which are often given as first-line drugs. treatment line. According to a Decision Resource's study of the market share of hypertension treatments from 2009 to 2019, the market share of combined renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (SRAA) (ACE & ARB) and CWBs would increase from 6% in 2009 to 27% in 2019.

According to the World Health Organization (WHO / WHO), there are 32.4 million myocardial infarctions and strokes worldwide each year. This pathology is believed to be the primary and leading cause of nearly 22.8% (7.4 million) of deaths due to cardiovascular disease. However, the evolution of medical technologies, such as Primary Percutaneous Coronary Intervention (PPCI), can significantly reduce the number of deaths. So, in the US simply, it is estimated that there would be nearly 90,000 of these angiograms annually. These procedures would have resulted in a significant reduction in in-hospital mortality after a coronary event, from 20% in the late 1980s to almost 5% to 7% today.

Toutefois, malgré ce succès, l'infarctus du myocarde demeure la cause principale d'apparition de l'insuffisance cardiaque. On estime que l'incidence d'une IC après un IM se situe entre 14 et 36 %. Cet écart est principalement dû aux différentes définitions de l'IC mise en exergue par les différentes échelles de classification (Killip de stade II à IV pour la clinique ou New York Heart Association (NYAH) de stade II à IV pour la fonctionnalité ou AHA). De plus, plusieurs études comme GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), STEMI (non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction) ou encore FAST-MI (French Registry of Acute ST elevation Myocardial Infarction), ont montré qu'à l'admission, entre 13 à 37 % des patients en infarctus du myocarde présentaient déjà une insuffisance cardiaque préalable.

Et les prédictions actuelles font état d'un accroissement important durant les prochaines années passant de 5,1 millions d'insuffisants cardiaques en 2012 à plus de 8 millions en 2030, une croissance portée principalement par le vieillissement de la population ainsi que l'épidémie d'obésité observée. De plus, les coûts induits par la pathologie tendent à devenir insupportables pour les systèmes de santé de 20,1 milliards de dollars (2012) à 53,1 milliards de dollars prévus en 2030. La prévalence élevée, le coût de la pathologie et la mortalité au sein de la population, combinés aux besoins médicaux patentés soulignent encore plus le besoin d'approches thérapeutiques alternatives.

En route vers le partenariat : des résultats cliniques exceptionnels dans les HT difficile-à-traiter

1. L'excellence des résultats de NEW HOPE prépare à...

Les résultats de NEW-HOPE ont montré que le firibastat réduisait de manière statistiquement significative la pression artérielle dans une population d'hypertendue à haut risque cardiovasculaire. En effet, après huit semaines de traitement par le firibastat, la pression systolique a baissé de 9,7 mm Hg chez des patients présentant une pression initiale élevée (154 mm Hg). De même, la pression artérielle diastolique était elle aussi réduite de 4,3 mm Hg. Ces résultats ont été obtenus sur une population de 256 patients en excès de poids (IMC > 25kg / m²) et dont l'hypertension artérielle était difficile à traiter. Par ailleurs, le firibastat a démontré des résultats supérieurs sur la population afro-américaine (réduction de 10,5 mm Hg contre « seulement » 9,1 dans la population caucasienne) ainsi que sur la population obèse (IMC > 30kg / m²), pour laquelle la pression systolique a été réduite de 10,4 mm Hg. Ainsi, le firibastat représente une alternative thérapeutique pour des populations ayant des hypertensions difficiles à traiter réfractaires ou résistantes (population obèse, population d'origine africaine ou asiatique...).

However, despite this success, myocardial infarction remains the leading cause of heart failure. It is estimated that the incidence of CI after MI is between 14% and 36%. This variation is mainly due to the different definitions of IC highlighted by the different classification scales (Killip clinical classification of stage II to IV or a functional classification (New York Heart Association) stage II to IV or AHA classification). In addition, several studies such as GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), STEMI (non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction) and FAST-MI (French Registry of Acute ST Elevation Myocardial Infarction), have shown that admission, between 13 to 37% of patients with myocardial infarction already had pre-existing cardiac insufficiency.

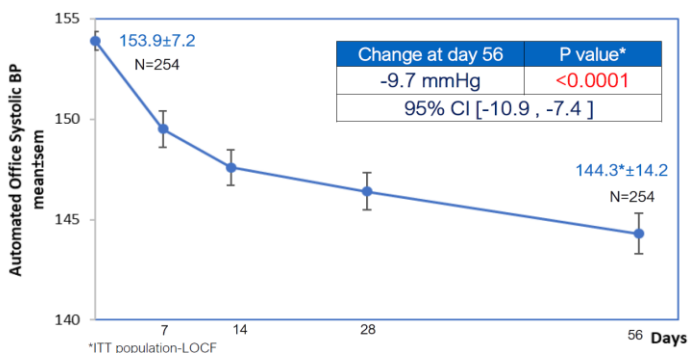
And current predictions show a significant increase in the coming years, from 5.1 million heart failure in 2012 to more than 8 million in 2030, a growth driven mainly by the aging of the population and the epidemic observed obesity. In addition, the costs induced by the pathology tend to become unbearable for health systems from \$ 20.1 billion (2012) to \$ 53.1 billion expected in 2030. High prevalence, cost of pathology and mortality within the population, combined with patented medical needs further highlight the need for alternative therapeutic approaches.

Ready for partnership: outstanding clinical results in difficult-to-treat HT

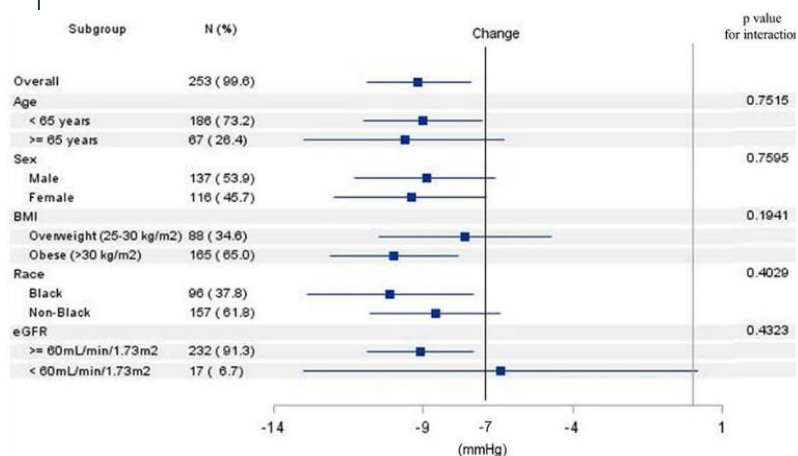
1. The excellent results of NEW HOPE prepare to ...

NEW-HOPE results showed that firibastat significantly reduced blood pressure in a hypertensive population at high cardiovascular risk. In fact, after eight weeks of treatment with firibastat, the systolic pressure dropped by 9.7 mmHg in patients with a high initial pressure (154 mm Hg). Similarly, diastolic blood pressure was also reduced by 4.3 mm Hg by treatment. These results were obtained in a population of 256 patients with excess weight (BMI > 25kg / m²) whose arterial hypertension was difficult to treat. In addition, firibastat demonstrated superior results in the Afro-American population (reduction of 10.5 mmHg versus "only" 9.1 in the Caucasian population) and in the obese population (BMI > 30kg / m²), for which systolic pressure was reduced by 10.4 mm Hg. Thus, the firibastat represents a therapeutic alternative for populations with difficult to treat refractory or resistant hypertension (obese population, population of African or Asian origin ...).

NEW-HOPE Overall results



NEW-HOPE: Efficacy in ethnic subgroups



2. ...un essai pivot de phase III dans l'hypertension artérielle résistante pour 2019

Au second semestre 2019, Quantum Genomics a débuté un essai clinique pivot de phase III dans l'hypertension artérielle résistante. Un essai qui devrait confirmer les résultats de l'essai NEW HOPE et réduire de manière significative la pression artérielle (systolique et diastolique) chez des patients définis comme résistants à leur traitement. Il intègre un nombre de patients supérieur à celui de NEW HOPE (> 256 patients). Selon le benchmark (cf. d'autres essais de phase III dans l'hypertension résistante, notamment l'essai PRECISION d'Idorsia ou l'essai DORADO-AC-EX de Gilead) que nous avons pu observer : un nombre de patients de l'ordre de 600 apporterait une puissance statistique satisfaisante pour démontrer l'efficacité du firibastat à réduire la pression artérielle chez des patients présentant une HTN résistante.

En route vers le partenariat : l'insuffisance cardiaque

1. Des résultats préliminaires encourageants : en préclinique et ...

Scientifiquement, des données récentes postulent que l'IC pourrait être considérée comme consécutive à un déséquilibre neuro-hormonal impliquant deux systèmes : le système de peptides dit natriurétiques et le système RAA (Rénine Angiotensine Aldostérone), souvent associé à une hyperactivité du système sympathique. Il avait été montré que l'inhibition de l'angiotensine III centrale par le firibastat réduisait l'hyperactivité sympathique et améliorait le dysfonctionnement ventriculaire gauche, l'une des causes essentielles de l'insuffisance cardiaque post IM. Depuis, plusieurs travaux scientifiques sur des modèles expérimentaux précliniques ont conforté l'utilisation du firibastat dans l'IC. Ainsi, l'institut du Cœur d'Ottawa a montré, avec le Collège de France, que le firibastat par administration orale était aussi efficace que le losartan, un antagoniste des récepteurs de type I de l'angiotensine II (ARAI) choisi comme traitement de référence. De plus, contrairement au losartan, le firibastat ne provoque pas de phénomène d'hypotension, ni de dégradation de la fonction rénale. Par ailleurs, Llorens-Cortes et al. ont montré que le firibastat administré par voie orale pendant 4 à 8 semaines chez la souris dans les 48 heures consécutives à un infarctus du myocarde (IM) était au moins aussi efficace que l'énalapril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I. L'énalapril a été approuvé pour la prévention et le traitement de l'IC. Selon l'article publié dans le « Journal of Molecular and Cellular Cardiology », le firibastat en normalisant l'hyperactivité de l'aminopeptidase A, réduirait l'hypertrophie et la fibrose cardiaques, prévenant ainsi le dysfonctionnement cardiaque observé post-IM.

2. ... une première étude clinique qui démontre la sécurité d'emploi ...

Ces données ont conduit Quantum Genomics à réaliser un premier essai de phase IIa (QUID-HF) dans l'insuffisance cardiaque (IC). L'essai QUID-HF, une phase IIa randomisée, à double bras et double aveugle, contrôlée avec placebo, multicentrique (20 CHU) et paneuropéenne (8 pays), cherchait à démontrer la tolérance et l'efficacité du QGC001 dans l'amélioration de la symptomatologie de l'insuffisance cardiaque en suivant un marqueur biologique, le NT-proBNP. Cette étude avait pour objectif d'inclure 75 patients ayant une IC évolutive avec une fraction d'éjection altérée. Même si, l'essai QUID-HF, a été arrêté prématurément pour des questions de critères de recrutement trop restrictifs, la bonne tolérance observée a permis d'envisager le lancement d'une phase IIb chez des patients post-infarctus du myocarde.

2. ... a pivotal phase III trial in resistant hypertension for 2019

In the second half of 2019, Quantum Genomics began a Phase III pivotal clinical trial in resistant hypertension. This trial will confirm the results of the NEW HOPE trial and significantly reduce blood pressure (systolic and diastolic) in patients defined as resistant to their treatment. This trial should include more patients than NEW HOPE (>256 patients). According to the benchmark (see other Phase III trials in resistant hypertension, including the Idorsia PRECISION trial or the Gilead DORADO-AC-EX trial), we observed that: the number of 600 patients would provide sufficient statistical power to demonstrate the effectiveness of firibastat in reducing blood pressure in patients with resistant HTN.

On the road to partnership: heart failure

1. Encouraging preliminary results: in preclinical and ...

Scientifically, recent data postulates that IC could be considered today as a result of a neuro-hormonal imbalance involving two systems: the so-called natriuretic peptide system and the RAA system (Renin Angiotensin Aldosterone), often associated with hyperactivity nice system. Inhibition of central angiotensin III by firibastat had been shown to reduce sympathetic hyperactivity and improve left ventricular dysfunction, one of the leading causes of post-MI heart failure. Since then, several scientific works on preclinical experimental models have confirmed the use of firibastat in IC. Thus, the Heart Institute of Ottawa showed, with the Collège de France, that firibastat in oral administration, was as effective as losartan, an angiotensin II type I receptor antagonist (ARAI) chosen as a reference treatment. In addition, unlike losartan, firibastat does not cause hypotension or deterioration of renal function. Moreover, Llorens-Cortes et al. showed that orally administered firibastat for 4 to 8 weeks in mice within 48 hours of myocardial infarction (MI) was at least as effective as enalapril, an angiotensin converting enzyme inhibitor. angiotensin I. Enalapril has been approved for the prevention and treatment of heart failure. According to the article published in the "Journal of Molecular and Cellular Cardiology", the firibastat by normalizing the hyperactivity of aminopeptidase A, would reduce cardiac hypertrophy and fibrosis, thus preventing post-MI observed cardiac dysfunction.

2. ... a first study with the criteria of recruitment too drastic which ...

These data led Quantum Genomics to conduct a first phase IIa (QUID-HF) trial in heart failure (CHF). The QUID-HF, a randomized, double-arm, double-blind, placebo-controlled, multicenter (20 CHU) and pan-European (8-country) trial, sought to demonstrate the safety and efficacy of QGC001 in improving of the symptomatology of heart failure by following a biological marker, NT-proBNP. This study included 75 patients with progressive IC with an altered ejection fraction. Although, the QUID-HF trial, terminated prematurely due to overly restrictive recruitment a phase IIa study in heart failure (CH) had been amended to increase patient recruitment, the good tolerance observed now makes it possible to consider a phase IIb.

Car les patients, qui survivent à un infarctus du myocarde aigu, souffrent au cours de l'évolution de la pathologie d'un remodelage cardiaque souvent associé à une insuffisance cardiaque.

3. ... conduit à un essai clinique de phase IIb (QUORUM) au T2 2019

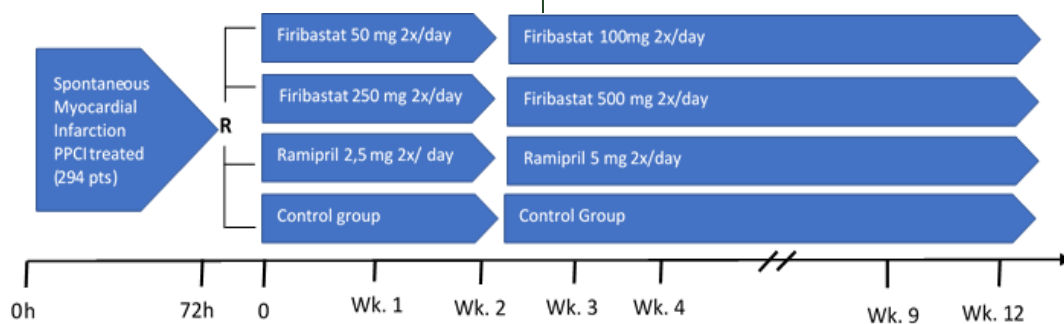
Cette étude, QUORUM (QUantum Genomics QGC001 Or Ramipril after acUte Myocardial Infarction to prevent left ventricular dysfunction), permettra d'évaluer l'efficacité et la tolérance du fribastat par rapport au ramipril, chez les patients à fraction d'éjection réduite après un infarctus aigu du myocarde (IAM). Un premier patient a été recruté le 6 juin dernier. QUORUM est donc une étude multicentrique, multinationale, randomisée, menée en double aveugle, avec 3 groupes parallèles et un groupe contrôle. L'essai clinique recrutera environ 290 patients, inclus dans les 72 h après un infarctus aigu du myocarde, traités par angioplastie primaire et avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite. Les patients seront randomisés 72 h après l'infarctus pour recevoir soit une faible dose de fribastat (50 mg 2x par jour durant 2 semaines, puis 100 mg 2x par jour durant 10 semaines), soit une dose standard de fribastat (250 mg 2x par jour durant 2 semaines, puis 500 mg 2x par jour durant 10 semaines) ou de ramipril (2,50 mg 2x par jour durant 2 semaines, puis 5 mg 2x par jour durant 10 semaines).

Because patients who survive an acute myocardial infarction, suffer during the course of the pathology of cardiac remodeling often associated with heart failure.

3. ... leads to a Phase IIb clinical trial (QUORUM) in Q2 2019

This study, QUORUM (QUantum Genomics QGC001 or Ramipril after AcuTe Myocardial Infarction to prevent left ventricular dysfunction), will evaluate the efficacy and safety of fribastat compared to Ramipril, in patients with reduced ejection fraction after infarction. acute myocardial infarction (AMI). The first patient has been recruited in June 6th. QUORUM will therefore be a multicenter, multinational, randomized, double blind study with 3 parallel groups and a control group. The clinical trial is expected to recruit approximately 290 patients, included within 72 hours after acute myocardial infarction, treated with primary angioplasty and with a reduced left ventricular ejection fraction. Patients will be randomized 72 hours after infarction to receive either a low dose of fribastat (50 mg twice daily for 2 weeks, then 100 mg twice daily for 10 weeks), or a standard dose of fribastat (250 mg twice daily). for 2 weeks, then 500 mg twice daily for 10 weeks) or ramipril (2.50 mg twice daily for 2 weeks, then 5 mg twice daily for 10 weeks).

QUORUM Trial Design



Le critère d'évaluation primaire de cet essai est donc l'évolution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (systole : chasse du sang hors du cœur vers la périphérie) mesurée par IRM cardiaque après 3 mois de traitements. L'IRM cardiaque permet d'apprécier plusieurs choses, notamment les dimensions du ventricule gauche (VG) ainsi que la normalisation de la fraction d'éjection. Elle permet aussi de suivre le remodelage inverse du VG i.e. à la suite du stress induit par l'infarctus du myocarde, le cœur va entrer dans un processus de transformation morphologique : le remodelage, un ensemble de modifications géométriques, structurales, cellulaires et moléculaires, qui auront pour conséquence un changement de taille et de géométrie du VG. Les autres paramètres comprennent les événements cardiaques, l'état fonctionnel, la tolérance et les variations des biomarqueurs cardiaques.

L'étude de Quantum est l'un des premières études prospectives de l'effet d'une molécule sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche. De plus, le remodelage du VG est donc aujourd'hui reconnu comme un élément important de la progression de l'IC (marqueur de risque) et pourrait de fait être considéré comme une cible thérapeutique ou un « surrogate » marqueur (critère de jugement intermédiaire). En effet, l'impact des β -bloquants, le standard de soins de l'IC à fraction d'éjection réduite, n'a pas été étudié spécifiquement sur la FEVG.

The primary endpoint of this trial is therefore the evolution of the left ventricular ejection fraction (systole: flush of blood from the heart to the periphery) as measured by cardiac MRI after 3 months of treatment. Cardiac MRI allows you to appreciate several things, including the size of the left ventricle (LV) as well as the normalization of the ejection fraction. It also allows to follow the inverse remodeling of the VG i.e. following the stress induced by the myocardial infarction, the heart will enter a process of morphological transformation: the remodeling, a set of geometric, structural, cellular and molecular modifications, which will result in a change in size and geometry of the VG. Other parameters include cardiac events, functional status, tolerance and changes in cardiac biomarkers.

The Quantum study is one of the first prospective studies of the effect of a molecule on the left ventricular excretion fraction. In addition, remodeling of LV is now recognized as an important element of the progression of the IC (risk marker) and could indeed be considered as a therapeutic target or a "surrogate" marker (intermediate judgment criterion). Indeed, the impact of β -blockers, the standard of care of IC with reduced ejection fraction, has not been studied specifically on the LVEF.

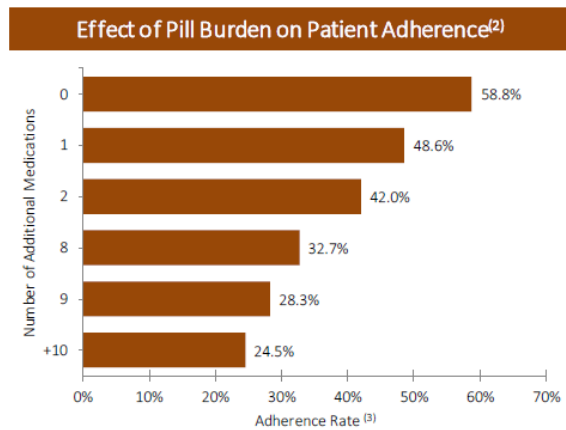
Préparer les traitements de demain...

L'observance thérapeutique, plus encore que dans d'autres pathologies, est un problème pour les patients hypertendus. En effet, pour qu'un traitement influe sur cette pathologie chronique, il doit être très bien suivi et l'implication des patients dans la gestion de leur traitement sur le long cours est essentielle pour le contrôle de l'hypertension. Toutefois, l'accumulation des cachets ou des pilules aurait un effet inversement proportionnel sur l'observance.

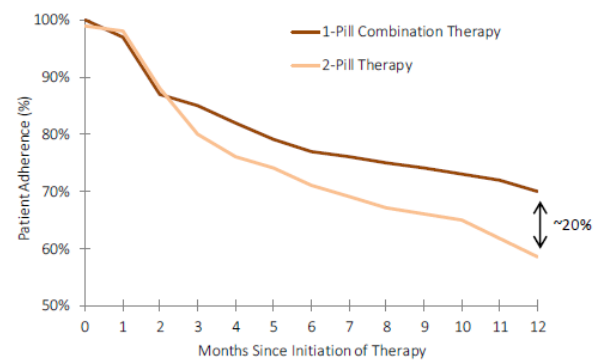
Preparing tomorrow's treatments...

Therapeutic compliance, even more than in other pathologies, is a problem for hypertensive patients. Indeed, for a treatment to affect this chronic pathology, it must be very well followed and the involvement of patients in the management of their treatment over the long term is essential for the control of hypertension. However, the accumulation of tablets or pills would have an inversely proportional effect on adherence.

Observance thérapeutique et accumulation de médicaments Therapeutic compliance and pill stacking



Simplified Medication Regimen Improves Adherence⁽⁴⁾



Source : Marina Biotech, Benner et al. ACC 2006, Dezi Manag Care 2000

On sait par de nombreux travaux scientifiques, comme les travaux de Dezi et al. le montrent : l'observance thérapeutique est un problème majeur du traitement des hypertensions, mais aussi de l'atteinte des objectifs de contrôle fixés. Un problème encore plus important pour le contrôle de l'hypertension résistante, au décours de laquelle le patient augmente de manière continue le nombre de pilules ou de cachets. Comme on peut le voir sur la figure précédente, l'observance initiale est de l'ordre de 58,8 % et décroît de près de 10 points à l'ajout de la première molécule (48,6 %). Ainsi si les patients présentent, comme c'est souvent le cas, des affections associées à leur hypertension (diabète, cholestérol élevé...), chaque pilule rajoutée au traitement initial fait chuter l'observance globale aux traitements. Donc la demande aussi bien des patients que du corps médical pour des posologies adaptées notamment aux comorbidités observées dans le cas des hypertension difficile-à-traiter. Une méta-analyse récente a montré que la réduction de la pression artérielle liée à l'utilisation combinée de deux médicaments est environ cinq fois plus que le double de la dose d'un médicament

We know from many scientific works, like the works of Dezi et al. show it: the therapeutic observance is a major problem of the treatment of the hypertensions, but also of the achievement of the objectives of control fixed. An even more important problem for the control of resistant hypertension, in the course of which the patient continuously increases the number of pills or tablets. As can be seen in the previous figure, the initial observance is of the order of 58.8% and decreases by nearly 10 points when the first molecule is added (48.6%). Thus, if patients present, as is often the case, conditions associated with their hypertension (diabetes, high cholesterol ...), each pill added to the initial treatment reduces the overall compliance to treatment. Thus, the demand of both patients and the medical profession for dosages adapted in particular to the comorbidities observed in the case of hard-to-treat hypertension. A recent meta-analysis has shown that the reduction in blood pressure associated with the combined use of two drugs is approximately five times more than twice the dose of a drug

... Either with controlled release (QGC001)

Quantum Genomics has finalized the recruitment of the 12 healthy subjects of its 1QG3 study. This open-label, five-period, open-label, monocentric (NCT03714685) study to evaluate the pharmacokinetic and tolerability parameters of controlled-release firibastat tablets for a daily dose compares the single administration of controlled-release tablets and release capsules. immediately (see NEW HOPE study). Indeed, therapeutic compliance is a central problem in many diseases and even more so in cardiovascular diseases. It is the search for the improvement of this therapeutic observance that has led to the development of fixed dose combinations (CDF). It turns out that the vast majority of drugs registered in recent years with regulatory agencies have been CDFs (see Rasilez HCT, Lotrel™ or Entresto combining Sacubitril and Valsartan).

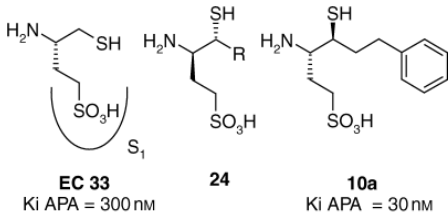
...Soit avec une libération contrôlée (firibastat)

Dans cette optique, Quantum Genomics a finalisé le recrutement des 12 sujets sains de son étude 1QG3. Cette étude (NCT03714685) monocentrique, non-randomisée ouverte avec une séquence fixe de cinq périodes pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques et de tolérance de comprimés de firibastat à libération contrôlée pour une prise journalière compare l'administration unique de comprimés à libération contrôlée et de gélules à libération immédiate (cf. étude NEW HOPE). En effet, l'observance thérapeutique est un problème central dans de nombreuses pathologies et encore plus dans les maladies cardiovasculaires. C'est la recherche de l'amélioration de cette observance thérapeutique qui a entraîné le développement des combinaisons à doses fixes (CDF). Il s'avère que la grande majorité des médicaments enregistrés durant les dernières années auprès des agences réglementaires ont été des CDF (cf. Rasilez HCT, Lotrel™ ou Entresto associant Sacubitril et Valsartan).

...Soit avec une molécule de seconde génération (QGC006)

Quantum Genomics a développé un inhibiteur d'aminopeptidase A cérébrale oral, le NI956/QGC006, obtenue par dimérisation du NI929-10a. NI929 est 10 fois plus efficace que l'EC33 pour inhiber l'activité de l'aminopeptidase A de souris recombinante in vitro. En effet, avec une constance d'inhibition 30 nmol/L, ce qui signifie qu'il faut à priori 10x moins de NI929 pour inhiber l'aminopeptidase A ou en d'autres termes, la fixation 10x supérieure à EC33.

Inhibitory "efficacy" of EC33 and NI956/QGC006



En administration orale avec une dose de 4 mg/kg chez des rats conscients traités par l'acétate de désoxycorticostérone-sel, le NI956/QGC006 a normalisé l'activité de l'aminopeptidase A cérébrale et induit une diminution marquée de la pression artérielle de -44 ± 13 mm Hg 4 heures après le traitement ($P < 0,001$), maintenue pendant 10 heures (-21 ± 12 mm Hg ; $P < 0,05$). En outre, NI956/QGC006 a diminué les taux plasmatiques d'arginine-vasopressine, ainsi que la diurèse et la natriurèse, susceptibles de contribuer à la diminution de la pression artérielle. Enfin, NI956/QGC006 n'a pas affecté les concentrations plasmatiques de sodium et de potassium.

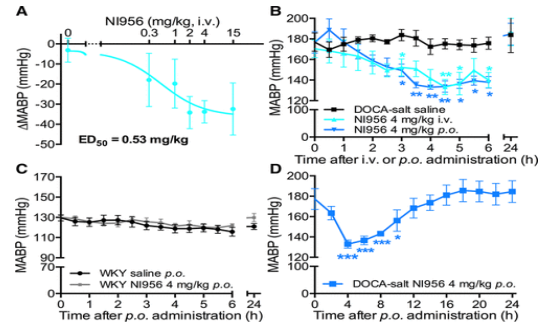
Etat des lieux et concurrence

Comme nous l'évoquions plus haut, les domaines de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque attendent depuis plusieurs années de nouvelles classes thérapeutiques innovantes avec des mécanismes d'action nouveaux. En effet, l'Aliskiren, la première molécule inhibitrice de la production de rénine, fut homologuée par les agences réglementaires en 2007 conduisant Novartis à racheter Speedel en 2008. Il y a peu de nouvelles molécules ciblant l'insuffisance cardiaque et l'hypertension, à fortiori l'hypertension résistante.

... Either with a second-generation molecule (QGC006)

Quantum Genomics has developed an oral cerebral aminopeptidase A inhibitor, NI956 / QGC006, obtained by dimerization of NI929. NI929 is 10 times more effective than EC33 in inhibiting the activity of recombinant mouse aminopeptidase A in vitro. Indeed, with a 30 nmol / L inhibition finding, which means that a priori 10x less NI929 is required to inhibit aminopeptidase A or in other words, 10x binding greater than EC33.

Effects of NI929/QGC006 different biomarkers (MABP in DOCA-Salt and normotensive rats)



After oral administration at a dose of 4 mg/kg in deoxycorticosterone-salt acetate conscious rats, NI956/QGC006 normalized brain aminopeptidase A activity and induced a marked decrease in blood pressure of -44 ± 13 mm Hg 4 hours after treatment ($P < 0.001$), maintained for 10 hours (-21 ± 12 mmHg, $P < 0.05$). In addition, NI956/QGC006 decreased plasma levels of arginine vasopressin, as well as diuresis and natriuresis, which may contribute to lowering blood pressure. Finally, NI956 / QGC006 did not affect plasma concentrations of sodium and potassium.

State of play and competition

As we mentioned above, the areas of hypertension and heart failure have been waiting for several years for new therapeutic classes with new mechanisms of action. Indeed, Aliskiren, the first molecule inhibitor of renin production, was approved by regulatory agencies in 2007 leading Novartis to buy Speedel in 2008. There are few new molecules targeting the insufficiency heart failure and hypertension, let alone resistant hypertension.

Competition stage in rHT

| Company | Product | Mechanism of Action | Phase | Indication | Upcoming Catalyst |
|-----------------|--------------|--------------------------------------|-----------|----------------------------------|---|
| Idorsia | Aprocitentan | Endothelin A & B receptor antagonist | Phase III | Treatment-Resistant Hypertension | Announced enrollment of first patient in PRECISION trial (June '18) |
| NOVARTIS | LHW090 | Neprilysin inhibitor | Phase II | Treatment-Resistant Hypertension | Initiation of Phase IIb study (YE '18) |

Isordia et son partenaire Johnson & Johnson (Janssen Biotech), avec l'aprocitentan, actuellement en phase III est probablement le concurrent le plus sérieux pour Quantum Genomics. De même, Novartis qui reconstitue sa franchise cardio-vasculaire avec sa combinaison sacubitril/valsartan décliné en Entresto ou LCZ696 dans l'IC et LHW090 dans l'hypertension artérielle résistante.

Isordia and his partner Johnson & Johnson (Janssen Biotech), with aprocitentan, currently in phase III is probably the most serious competitor for Quantum Genomics. Similarly, Novartis reconstitutes its cardio-vascular franchise with its combination of sacubitril / valsartan declined in Entresto or LCZ696 in IC and LHW090 in resistant hypertension.

- **Idorsia : l'essai PRECISION**

La société suisse Idorsia développe l'aprocitentan, un antagoniste oral des deux récepteurs de l'endothéline 1, qui est un puissant vasoconstricteur. L'aprocitentan est en phase clinique III (PRECISION) après avoir démontré dans une phase II, en mai 2017, sa capacité à réduire de manière significative la pression artérielle d'une population de patients présentant une hypertension essentielle ou primaire. L'hypertension essentielle (primaire dans 95% des cas) est une élévation de la pression artérielle, dont les causes ne sont pas connues ou précisées. Toutefois, il convient de souligner que l'hypertension essentielle ou primaire, n'est pas toujours une hypertension résistante.

PRECISION qui a débuté en juin 2018, doit recruter 600 patients, qui après une période de screening et une randomisation recevront soit 12,5 mg d'aprocitentan, soit un placebo. L'essai est divisé en 3 périodes séquentielles de traitement : 1) Traitement d'attaque : Mesure de l'effet de l'aprocitentan sur la pression artérielle par rapport au placebo durant 4 semaines ; 2) Période de consolidation : suivi des patients qui recevront de l'aprocitentan (25 mg) sur 32 semaines ; 3) sur 12 semaines, les patients recevront en fonction de leur bras de traitement, soit de l'aprocitentan (25 mg), soit du placebo. Puis, il y aura une période de sécurité de 30 jours.

Cet essai a été conçu pour réduire l'effet placebo et suivre à long terme l'effet de l'aprocitentan (4 wk+32wk+12wk). L'aprocitentan appartient à une classe de médicaments, les antagonistes du récepteur de l'endothéline qui ont été testés dans de multiples indications (oncologie, hypertension pulmonaire, ou hypertension résistante). Ainsi, dans l'essai DORADO (Phase III) de Gilead, le darusentan testé pour le traitement de l'hypertension résistante n'a pu atteindre son critère d'évaluation principal.

- **Novartis : l'essai phase II de LHW090 (rHT)**

Le LHW090, qui est un pro-médicament hydrolysé en LHV527, un puissant inhibiteur de la néprilysine, une endopeptidase neutre qui inactive les peptides natriurétiques (ANP & BNP). Des peptides sont impliqués dans la vasodilatation et la diurèse. Cette inhibition a pour effet d'accroître la concentration et donc la disponibilité des peptides natriurétiques. Le LHW090 s'est avéré bien toléré et avec une sécurité d'emploi aussi bien pour des patients sains que pour des patients présentant une maladie rénale (insuffisance rénale chronique).

- **Novartis : Entresto de l'insuffisance Cardiaque chronique à l'IC post IM**

Novartis construit donc sa franchise cardiovasculaire sur le développement de sa combinaison sacubitril/valsartan (Entresto / LCZ696). Entresto a été enregistré auprès de la FDA et l'EMA pour le traitement de l'ICC à fraction d'éjection gauche altérée (FEVG < 35 %) sur la base de l'étude PARADIGM et PARAMOUNT, qui a démontré qu'Entresto était plus efficace de l'enalapril dans le traitement de l'ICFEA (Insuffisance Cardiaque à fraction d'Ejection Altérée) réduisant de 20 % la mortalité cardiovasculaire notamment chez des patients en stade NYHA II/III (IC modérée). Ensuite, Novartis a positionné Entresto dans l'ICFEP (Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Ejection Préservée) avec l'étude PARAMOUNT.

Aujourd'hui, Novartis poursuit une étude de phase III intitulée PARADISE-MI pour démontrer la supériorité d'Entresto sur le Ramipril dans la survenue d'événements composés comme des décès, l'hospitalisation pour IC.

- **Idorsia: PRECISION trial**

The Swiss company Idorsia is developing aprocitentan, an oral antagonist of the two endothelin-1 receptors, which is a potent vasoconstrictor. Aprocitentan is in clinical phase III (PRECISION) after demonstrating in a phase II, in May 2017, its ability to significantly reduce the blood pressure of a population of patients with essential or primary hypertension. Essential hypertension (primary in 95% of cases) is a rise in blood pressure, whose causes are not known or specified. However, it is not always resistant hypertension.

PRECISION, which began in June 2018, is to recruit 600 patients, who has been screened and randomized to either 12.5 mg aprocitentan or placebo. The trial is divided into 3 sequential treatment steps: 1) Treatment of the attack: Measurement of the effect of aprocitentan on blood pressure compared to placebo for 4 weeks; 2) Consolidation period: follow-up of patients receiving aprocitentan (25 mg) over 32 weeks; 3) over 12 weeks, patients received either aprocitentan (25 mg) or placebo. Then, there will be a 30-day security period.

This trial was designed to reduce the placebo effect and to follow for a long time the effect of aprocitentan (4 weeks + 32 weeks + 12 weeks). Aprocitentan belongs to a class of drugs, endothelin receptor antagonists that have been tested in multiple indications (oncology, pulmonary hypertension, or resistant hypertension). Thus, in Gilead's DORADO (Phase III) trial, darusentan tested for the treatment of resistant hypertension failed to achieve its primary endpoint.

- **Novartis: Phase II trial of LHW090 (rHT)**

LHW090, a pro-drug hydrolyzed LHV527, a potent inhibitor of neprelysin, a neutral endopeptidase that inactivates natriuretic peptides (ANP & BNP). Peptides, which are involved in vasodilation and diuresis. This inhibition has the effect of increasing the concentration and therefore the availability of the natriuretic peptides. LHW090 was well tolerated and safe for both healthy patients and patients with kidney disease (chronic renal failure).

- **Novartis: Entresto of Chronic Heart Failure at Post IM IC**

Novartis therefore builds its cardiovascular franchise on the development of its combination sacubitril / valsartan (Entresto / LCZ696). Entresto was registered with the FDA and EMA for the treatment of CHF with impaired left ejection fraction (LVEF < 35%) based on the PARADIGM and PARAMOUNT study, which demonstrated respectively that Entresto was more effective in the treatment of ICFEA (Cardiac Impairment with Altered Ejection Fraction), reducing cardiovascular mortality by 20%, especially in patients with NYHA II / III stage (moderate IC). Novartis then positioned Entresto in the ICFEP (Heart Failure Preserved Ejection Fraction) with the PARAMOUNT study.

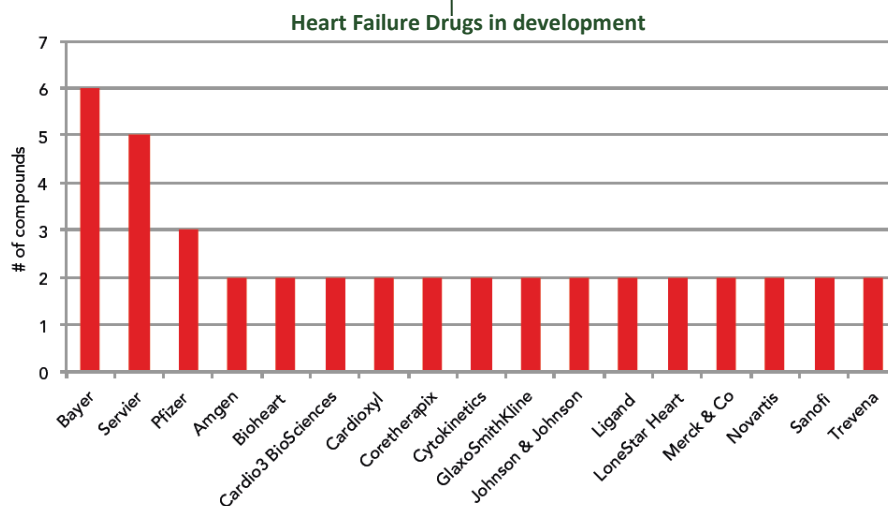
Today, Novartis is pursuing a Phase III study titled PARADISE-MI to demonstrate the superiority of Entresto on Ramipril in the occurrence of compound events such as death, hospitalization for IC.

Un accord de collaboration lucratif, mais avec quel partenaire...

Pour toute société biopharmaceutique, la signature d'un accord de collaboration, de partenariat, voire une acquisition par un acteur plus important en termes de taille et de capacité commerciale est un élément essentiel pour la création de valeur. Comme le montre la figure ci-dessous les sociétés actives dans le secteur de l'insuffisance cardiaque sont nombreuses. Selon notre point de vue, nous distinguons 4 sous-groupes au sein des potentiels partenaires : 1) les acteurs développant déjà des molécules traitant l'IC ; 2) les détenteurs de molécules en fin d'exclusivité brevetaire ; 3) ceux qui possèdent au sein de leur pipeline des traitements pour d'autres versants des pathologies cardiovasculaires ; 4) les acteurs souhaitant revenir dans le cardiovasculaire. Bien entendu, ce raisonnement s'applique parfaitement à l'hypertension. Certains grands laboratoires pharmaceutiques, qui pratiquent une veille technologique et marketing se sont déjà rapprochés de Quantum Genomics notamment sur la base des premiers résultats de phase IIb (NEW HOPE) ainsi que sur la base des futurs résultats de phase III dans l'hypertension résistante. Le nombre de partenaires potentiels étant important, nous nous sommes volontairement focalisés sur quelques noms dans les zones Europe et US. Mais le firibastat devrait aussi susciter de l'intérêt de la part des pays de la zone Pacifique (plus précisément Chine, Japon), où la prévalence de l'hypertension résistante est apparemment en hausse.

A lucrative collaboration agreement, but with which partner ...

For any biopharmaceutical company, signing a collaboration, partnership, or even acquisition agreement by a larger player in terms of size and commercial capacity is an essential element for value creation. As shown in the figure below there are many companies active in the field of heart failure. According to our point of view, we distinguish 4 sub-groups within potential partners: 1) actors already developing molecules treating Heart Failure; 2) the holders of molecules at the end of patent exclusivity; 3) those who have cardiovascular diseases in their pipeline for other areas; 4) the actors wishing to return to the cardiovascular system. Of course, this reasoning applies perfectly to hypertension. Some major pharmaceutical companies, which are monitoring technology and marketing have already approached Quantum Genomics including the first phase IIb results (NEW HOPE) and based on future phase III results in resistant hypertension. As the number of potential partners is important, we have deliberately focused on a few names in Europe and the US. But the firibastat is also expected to attract interest from countries in the Pacific zone (specifically China, Japan), where the prevalence of resistant hypertension is apparently rising.



Source: Pharmaprojects®, Citeline April 2014

- **Bayer**

Bayer apparaît comme un acteur pouvant avoir de réelles velléités à entrer dans un accord de partenariat avec Quantum Genomics. En effet, le firibastat qui avec son mécanisme innovant de régulation centralisée de la pression artérielle, pourrait compléter la franchise cardiovasculaire du laboratoire allemand. Celle-ci avec notamment, le Xarelto® indiqué pour le traitement des événements thrombotiques, le Finerenone® pour le traitement de la maladie rénale du diabétique et des marques plus anciennes comme l'Adalat® ou le Glucobay®, aborde des certains versants des pathologies cardiovasculaires ou cardiométaboliques. Il nous semble que Bayer pourrait avantageusement bénéficier de l'apport du firibastat, tout en permettant au laboratoire allemand de se développer sur des indications peu représentées dans son pipeline comme l'hypertension. De plus, le firibastat pourrait aussi compléter le Vericiguat® de Bayer, indiqué pour le traitement des insuffisances cardiaques chroniques en phase de complication. Il nous semble que Bayer pourrait être intéressé par le firibastat dans l'indication hypertension résistante/réfractaire dans un premier temps constituant ainsi un complément de gamme notamment sur l'insuffisance cardiaque post infarctus du myocarde.

- **Bayer**

Bayer appears to us as an actor who may have real inclinations to enter into a partnership agreement with Quantum Genomics. Indeed, the firibastat, which with its innovative mechanism of centralized regulation of the arterial pressure could supplement the cardiovascular franchise of the German laboratory. Xarelto®, which is indicated for the treatment of thrombotic events, Finerenone® for the treatment of diabetic kidney disease and older brands such as Adalat® or Glucobay®, addresses certain aspects of pathologies. Cardiovascular or cardiometabolic. It seems to us that Bayer could profitably benefit from the contribution of firibastat, by allowing Bayer to develop on indications where the laboratory is as yet little present as hypertension. In addition, firibastat could also supplement Bayer's Vericiguat®, indicated for the treatment of chronic heart failure in the complication phase. It seems to us that Bayer could be interested in the firibastat in the indication resistant hypertension / refractory at first thus constituting a complement of range including heart failure post myocardial infarction.

- **Sanofi**

Le laboratoire pharmaceutique français, dont la BU Diabète et maladies cardiovasculaires est un peu à la peine (-5.9 % entre 2017 et 2018), notamment à cause de la franchise diabète qui est en recul de 11,1 % à TCC en 2017. En revanche, la franchise cardiovasculaire se maintient grâce en particulier les résultats favorables d'ODYSSEY OUTCOMES, qui montrent que le Praluent réduit de 15 % le risque global d'événements CV majeurs. Donc, la franchise CV de Sanofi est principalement positionnée autour des hyperlipidémies avec Praluent, un inhibiteur de PCSK9, les cardiomyopathies et l'insuffisance cardiaque aigue et chronique. Avec un firibastat positionné pour les IC et les hypertensions difficile-à-traiter et résistantes, Quantum Genomics pourrait apporter une nouvelle classe de médicaments actifs dans les pathologies cardiovasculaires. Par ailleurs, le profil thérapeutique de Praluent, qui cible une population de patients à haut risque de faire un IM pourrait très bien être complété par le firibastat prescrit post-IM pour éviter les évolutions défavorables de l'IC résultant de l'accident cardiaque.

- **Servier**

Le laboratoire français Servier qui se situe dans le top 5 européen des laboratoires en cardiologie. Avec 13 produits commercialisés, Servier se place au 8^{ème} rang mondial des franchises cardiovasculaires et au 3^{ème} rang pour l'hypertension. De plus, le laboratoire développe le S95000 dans l'IC chronique en phase III. Le laboratoire a aussi une autre molécule ciblant l'IC chronique le S95010. Par ailleurs, il a déjà noué un certain nombre de partenariats dans le domaine cardiovasculaire, avec notamment Amgen sur le Procoralan™ (*ivabradine*) pour le traitement symptomatique de l'angor stable chronique ainsi que de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique. Amgen, Servier et Cytokinetics développent ensemble l'*omecamtiv mecarbil/AMG423* dans l'IC chronique avec FErVG. Pour toutes ces raisons, Servier pourrait être aussi un partenaire de choix pour Quantum Genomics, car le firibastat apparaît comme un bon complément de gamme pour le laboratoire français.

- **BMS**

La situation de Bristol-Myers-Squibb semble quelque peu paradoxale. En effet, ses revenus issus de ses autres médicaments cardiovasculaires ont fortement chuté, passant de 8 milliards de dollars en 2011 à environ 635 millions de dollars en 2013, à la suite de la perte des deux brevets d'Avapro et de Plavix et à l'accord signé avec Sanofi (en décembre dernier, BMS a dû recevoir près de 200 millions d'euros de Sanofi comme solde de tout compte de leur accord de co-commercialisation sur Avapro et Plavix).

Mais depuis, grâce à Eliquis™, (*apixaban*), une molécule anticoagulante orale directe, inhibitrice du facteur Xa devant générer un peu plus de 6 milliards de dollars, BMS se retrouve numéro 1 mondial sur le secteur cardiovasculaire. Codéveloppé et co-commercialisé avec Pfizer, qui a apporté une forte exposition mondiale, Eliquis est un véritable moteur de croissance pour BMS.

- **Sanofi**

The French pharmaceutical company, whose BU Diabetes and cardiovascular diseases is a bit of trouble (-5.9% between 2017 and 2018), especially because of the diabetes franchise which is down 11.1% to CBT in 2017. By against the cardio franchise is maintained thanks the favorable results of ODYSSEY OUTCOMES, which shows that the Praluent reduces by 15% the global risk of major CV events. Then, the Sanofi CV franchise is mainly positioned around hyperlipidemias with Praluent, an inhibitor of PCSK9, cardiomyopathies and acute and chronic heart failure. With a firibastat positioned for ICs and hard-to-treat and resistant hypertension, Quantum Genomics could bring a new class of active drugs into cardiovascular pathologies. The therapeutic profile of Praluent, which targets a population of patients at high cardiovascular risk to perform an MI, could very well be supplemented with the firibastat that would be prescribed post-MI to avoid adverse changes in the IC resulting from the cardiac event.

- **Servier**

The French laboratory Servier which is in the top 5 European laboratories in cardiology. With 13 products sold, Servier ranks 8th in the world in cardiovascular franchises and 3rd in hypertension. In addition, the laboratory is developing S95000 in chronic CI phase III. The laboratory also has another molecule targeting chronic S95010 IC. In addition, he has already established several partnerships in the cardiovascular field, including Amgen on Procoralan™ (*ivabradine*) for the symptomatic treatment of chronic stable angina as well as heart failure with systolic dysfunction. Amgen, Servier and Cytokinetics together develop *omecamtiv mecarbil / AMG423* in chronic IC with FErVG. For all these reasons, Servier could also be a partner of choice for Quantum Genomics, because the firibastat appears as a good complement of range for the French laboratory.

- **BMS**

Bristol-Myers-Squibb's situation seems somewhat paradoxical. In fact, its revenues from other cardiovascular drugs fell sharply, from \$ 8 billion in 2011 to nearly \$ 635 million in 2013, following the loss of both the Avapro and Plavix patents, and the agreement signed with Sanofi. Because last December, BMS had to receive nearly 200 million euros of Sanofi as balance of any account of their co-marketing agreement (Avapro and Plavix).

But since with Eliquis™, (*apixaban*), a direct oral anticoagulant molecule, inhibitory factor Xa that should generate a little over \$ 6 billion, BMS is number 1 worldwide in the cardiovascular sector.

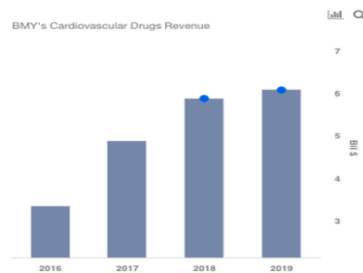
Initialement approuvé en 2012 pour le traitement des événements thromboemboliques veineux et la prévention des crises cardiaques chez les patients présentant un rythme cardiaque irrégulier, Eliquis a vu ses indications étendues au traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, ainsi que pour la prévention d'une récurrence de ces affections.

Mais dans le même temps, Eliquis™ est l'unique molécule en croissance de la franchise cardio de BMS et représente environ 23 % de la valeur de la société. Ce paradoxe pour BMS pourrait l'amener à s'intéresser aux molécules de Quantum, en ciblant particulièrement l'hypertension.

Initially approved for the treatment of venous thromboembolic events and the prevention of heart attacks in patients with an irregular heart rhythm in 2012, Eliquis has seen its indications extended to the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, as well as for prevention of a recurrence of these affections.

But at the same time, Eliquis™ is the only growing molecule in the BMS cardio franchise and accounts for about 23% of the company's value. This paradox for BMS could lead him to take an interest in Quantum molecules, which target hypertension.

Croissance des revenus d'Eliquis de BMS sur le court terme Solid growth in Eliquis' sales in the near term



Eliquis, qui présente un meilleur profil de sécurité que le warfarine, a déjà conquis la première place dans les hôpitaux et les cardiologues et a remplacé le Xarelto de Johnson & Johnson pour devenir le leader du marché des ordonnances en 2017.

- **Amgen**

Tout comme Sanofi, Amgen possède un inhibiteur de PCKS9, le Repatha™, qui est en concurrence frontale avec le Praluent™ de Sanofi/Regeneron. De fait, il nous semble qu'Amgen pourrait bien être un bon candidat pour nouer un partenariat avec Quantum Genomics sur la base de l'activité thérapeutique du firibastat. En effet, la société américaine, qui s'est positionnée dans le domaine des maladies cardiovasculaires avec notamment ses produits déjà enregistrés comme le Repatha™, son anticorps anti-PCKS9, mais aussi avec le Corlanor™ (*ivabradine*), une nouvelle classe de molécules indiquée dans l'IC chronique stable à FErVG. Amgen développe aussi, *omecamtiv mecarbil/AMG423*, en partenariat avec Cytokinetics et Servier. Cet activateur agit sur la myosine cardiaque, une protéine qui compose les cardiomyocytes, les cellules musculaires qui en se contractant assure le fonctionnement du cœur. L'*omecamtiv mecarbil*, est aujourd'hui en phase clinique III (GALACTIC-HF) chez des patients atteints d'IC chronique à FErVG, afin d'évaluer l'effet de la molécule comparée à un placebo, sur la survenue (temps d'apparition) d'événements cardiaques (IM, décompensation de l'IC ou décès).

- **Gilead**

Un autre acquéreur ou licencier potentiel pourrait être Gilead Sciences, qui au début des années 2000, avec Gilead Colorado, une de ses filiales, avait fait une incursion dans le domaine des maladies cardiovasculaires et plus particulièrement de l'hypertension. A l'époque, Gilead avec le darusentan, une molécule de la famille des sentans ou antagonistes des récepteurs de l'endothéline, ciblait le traitement de l'hypertension non contrôlée, celle-ci pouvant être indifféremment réfractaire ou résistante. Malheureusement, le darusentan ne put démontrer son efficacité en phase III (essai DORADO/DAR-312).

Eliquis, which present a better safety profile than warfarin, has already taken first place in hospitals and cardiologists and has replaced Johnson & Johnson's Xarelto to become the leader in the prescription market in 2017.

- **Amgen**

Like Sanofi, Amgen has a PCKS9 inhibitor, Repatha™, which competes head-on with Sanofi / Regeneron's Praluent™. In fact, it seems to us that Amgen may well be a good candidate to enter into a partnership with Quantum Genomics based on the therapeutic activity of firibastat. Indeed, the American company, which has positioned itself in the field of cardiovascular diseases including its products already registered as Repatha™, its anti-PCKS9 antibody, but also with Corlanor™ (*ivabradine*), a new class of molecules indicated in stable chronic CI at FErVG. Amgen is also developing, *omecamtiv mecarbil / AMG423*, in partnership with Cytokinetics and Servier. This activator acts on the cardiac myosin, a protein that makes up the cardiomyocytes, the muscle cells that in contracting ensures the functioning of the heart. The *omecamtiv mecarbil*, is now in clinical phase III (GALACTIC-HF) in patients with chronic CI to FErVG, to evaluate the effect of the molecule compared to a placebo, on the occurrence (time of onset) of cardiac events (MI, decompensation of CI or death).

- **Gilead**

Another prospective acquirer or licensor could be Gilead Sciences, which in the early 2000s, with Gilead Colorado, one of its subsidiaries, had made a foray into the field of cardiovascular disease and more particularly hypertension. At the time, Gilead with darusentan, a molecule of the family of sentans or endothelin receptors antagonists, targeted the treatment of uncontrolled hypertension, which can be indifferently refractory or resistant. Unfortunately, darusentan could not demonstrate its efficacy in phase III (DORADO / DAR-312 trial).

Méthode de Valorisation

rNPV

Nous utilisons la méthode de la valeur actualisée nette ajustée en fonction du risque (rNPV), car elle nous semble être la plus appropriée pour une telle entreprise. Le facteur de risque a été calculé en fonction de la probabilité de réussite à chaque stade de développement clinique. Pour le firibastat, nous avons obtenu une valeur pour la société de 271,7 M€, soit 16,47 € / action. Cette évaluation met l'accent sur le fort potentiel du marché pour firibastat, qui cible deux populations de patients avec des besoins médicaux importants : les hypertendus à faible taux de rénine et les insuffisants cardiaques. Il prend également en compte le risque associé à un médicament candidat. À notre avis, la principale tendance de la société sera sa capacité à nouer un partenariat sous licence afin de poursuivre le développement du firibastat au-delà de la phase II.

Après actualisation du free cashflow ajusté au risque à un WACC de 15,24 %, nous obtenons une valeur de 16,47 € par action.

Valorisation

Nous obtenons un objectif de cours sur Quantum Genomics à 16,47 € / action, qui offre un potentiel de hausse substantiel. Nous attendons les résultats de l'essai de phase IIa dans l'insuffisance cardiaque, l'étude QUID-HF. Ces résultats devraient attirer l'attention des grands laboratoires pharmaceutiques. Par ailleurs, Quantum démontre sa capacité à avancer rapidement puisque les développements sont en avance par rapport au calendrier initial.

News Flows

- Juin 2019 : Recrutement du 1^{er} patient pour la phase IIb dans l'insuffisance cardiaque.
- Juin 2019 : Résultats positifs de l'essai clinique (pharmacocinétique et dynamique) d'évaluation des comprimés à libération prolongée de firibastat
- T4 2019 : début de la phase 3 dans l'hypertension résistante

Valuation method

rNPV

The Risk-Adjusted Net Present Value (rNPV) method is used because we believe it is the most appropriate approach for such a company. The risk factor was calculated considering the probability for firibastat to succeed in each clinical development stage. Considering firibastat, we obtained a value for the company of € 271. M or € 16.47 / share. This valuation reflects the strong market potential for firibastat which targets two patient populations with strong medical needs: hypertension patients with low renin and those showing heart failure. It also considers the risk associated with a drug candidate which must demonstrate its efficacy in human subjects. The key trend in our view for the company will be its ability to sign an out-license partnership to pursue firibastat development beyond phase II.

After discounting the risk adjusted free cashflow at a WACC of 15.24 %, we get to a valuation of € 16.47 per share.

Valuation

We are obtaining our target price on Quantum Genomics at € 16.47 /share, which offers substantial upside potential. We are expecting the results of the phase IIa in Heart Failure, the QUID-HF study. These results should attract the attention of major pharmaceutical companies. In addition, Quantum demonstrates its ability to move quickly as developments are ahead of schedule.

News Flows

- June 2019: recruitment of 1st patient for the phase IIb in heart failure.
- June 2019: Positive results of the clinical trial (PK and PD) studying the extended release firibastat tablets.
- Q4 2019: Start Phase 3 in resistant hypertension

Valuation

rNPV

Discount rate calculation

The discount rate results from the weighted average rate between the capital cost and the cost of financial debt. The cost of capital is calculated based on the CAPM model to which is added a Small Cap risk premium according to the following formula:

$$\text{Cost of capital} = R_f + \beta * (R_m - R_f) + \text{Small Caps risk premium}$$

R_f: risk free rate; (R_m-R_f): stock market risk premium

Depending on the company size, we add a Small Caps premium to the cost of capital. The Small Caps premium is calculated according to six criteria which are objectively evaluated. For each criterion, there are five increments from - - to + +. Each move upwards adds 20 basis points to the cost of capital.

Please find below the criteria table:

| Criterium | Notation scale | | | | |
|--|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | ++ | + | = | - | -- |
| Company governance ¹ | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Liquidity ² | [66 % ; 100 %] | [33 % ; 66 %] | [15 % ; 33 %] | [5 % ; 15 %] | [0 % ; 5 %] |
| Revenues size (€m) | [150 ; +∞[| [100 ; 150[| [50 ; 100[| [25 ; 50[| [0 ; 25[|
| Operating profitability | [25 % ; 100 %] | [15 % ; 25 %] | [8 % ; 15 %] | [3 % ; 8 %] | [0 % ; 3 %] |
| Gearing |] -∞ % ; -15 %] |] -15 % ; 15 %] |] 15 % ; 50 %] |] 50 % ; 80 %] |] 80 % ; +∞ %] |
| Clients risks ³ | [0 % ; 10 %] |] 10 % ; 20 %] |] 20 % ; 30 %] |] 30 % ; 40 %] |] 40 % ; 100 %] |

In the case of Quantum Genomics, we obtain the following matrix:

| | ++ | + | = | - | -- | Small Caps |
|-------------------------|----|---|---|---|----|--------------|
| Company governance | | | | | | 0,40% |
| Liquidity | | | | | | 0,60% |
| Revenues size | | | | | | 1,00% |
| Operating profitability | | | | | | 1,00% |
| Gearing | | | | | | 0,20% |
| Client risk | | | | | | 1,00% |
| TOTAL | | | | | | 4,20% |

Based on the prevalent risk free of 0.34%, a market risk premium of 7.93% (source: Fairness Finance, Market Risk Premia), a beta of 1.34, a Small Caps risk premium of 2,2%, we get to a discount rate of 15,24%.

| Taux sans risque | Prime de marché | Beta | Prime Small Caps | Coût du capital | Coût de la dette | Levier financier | Taux d'impôts | WACC |
|------------------|-----------------|------|------------------|-----------------|------------------|------------------|---------------|---------------|
| 0,34% | 7,93% | 1,34 | 2,2% | 13,2% | 0,0% | -13% | 25,0% | 15,24% |

* The cost of debt criterion is not applicable to Quantum Genomics since they reported negative net debt.

Source: Agence France Trésor, Fairness Finance, Market Risk Premia, Damodaran, Genesta estimates

The Risk-Adjusted Net Present Value (rNPV) method, was used since we believe it is the most appropriate method for such a company. The risk factor was calculated considering the probability for firibastat to succeed in each clinical development stage (see following table "Typical transition rate for drug development" updated from Keagan, Wiley Finance, 2008.

¹ Company's governance is evaluated through the 4 following criterions: separation of functions between president and top management or functioning as a supervisory board and a board of directors; presence of independent members in the board of trustees or in the supervisory board; presence of censors or control board; existence of specialized committees.

² Percentage of capital exchanged in the last 12 months

³ Sales parts represented since by the 5 most important clients.

Typical transition rates for drug development

| Phase | Transition Rate | Probability to reach the market |
|------------------|-----------------|---------------------------------|
| Phase IIa | 70-80% | 20-35% |
| Phase IIb | 70-80% | 30-45% |
| Overall Phase II | 50-65% | 20-45% |
| Phase III | 50-65% | 45-55% |
| Registration | 90% | 90% |

Source: Karl Keegan, Wiley Finance (2008)

Enterprise value calculation

We assume that, firibastat will be launched in 2023 for hypertension indication. Firibastat targets the resistant hypertension, a sub-population of hypertensive patients, characterized by a non-controlled hypertension even when a triple or quadruple therapy is used. According different studies these treatment-resistant hypertensive patients represent 12,5% to 30% of resistant hypertensive people. For valuation purposes, we only considered the lowest population representation (12.5%) and the following 3 regions: European Union, the United States and Canada, and Asia (China, Japan, South Korea and India). Assuming a 10% to 20% penetration rate depending on region, we estimate that firibastat can target more than 6 million people annually in these markets at peak sales. Furthermore, we assume an annual cost for Quantum' firibastat of €920/patient in the US and of €300 in Europe and in Asia, based on Novartis' Aliskiren prices. We estimate firibastat annual peak sales around €1.5 bn.

| Hypertension | 2019E | 2020E | 2021E | 2022E | 2023E | 2024E | 2025E | 2026E | 2027E | 2028e | 2029e |
|--------------------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Total sales | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 142,1 | 284,7 | 570,6 | 1 143,5 | 2 291,5 | 2 525,7 | 2 530,8 |
| Milestones | 0,0 | 45,0 | 0,0 | 42,5 | 0,0 | 85,0 | 0,0 | 85,0 | 0,0 | 42,5 | 0,0 |
| Royalties | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 28,4 | 56,9 | 114,1 | 228,7 | 458,3 | 505,1 | 506,2 |
| QG Total revenues | 0,0 | 45,0 | 0,0 | 42,5 | 28,4 | 141,9 | 114,1 | 313,7 | 458,3 | 547,6 | 506,2 |
| Clinical cost | 7,5 | 7,5 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Inserm Royalties | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,4 | 7,1 | 5,7 | 15,7 | 22,9 | 27,4 | 25,3 |
| Total Cost | 7,5 | 7,5 | 0,0 | 0,0 | 1,4 | 7,1 | 5,7 | 15,7 | 22,9 | 27,4 | 25,3 |
| EBITDA | (7,5) | 37,5 | 0,0 | 42,5 | 27,0 | 134,8 | 108,4 | 298,0 | 435,4 | 520,3 | 480,8 |
| Taxes | 0,0 | 5,3 | 0,0 | 5,6 | 3,6 | 17,9 | 14,4 | 39,5 | 57,7 | 68,9 | 63,7 |
| Cash Flows | (7,5) | 32,3 | 0,0 | 36,9 | 23,4 | 117,0 | 94,0 | 258,5 | 377,7 | 451,3 | 417,1 |
| Risk Adjusted CF | (7,5) | 32,3 | 0,0 | 27,7 | 9,6 | 48,0 | 38,6 | 106,0 | 154,9 | 185,0 | 171,0 |

Quantum Genomics, which is continuing a phase III clinical trial of resistant hypertension, intends to license the drug to a partner. As a result of the initiation of this pivotal trial, the scope of the future transaction has changed. Quantum, which is already in discussion with large and medium-sized pharmaceutical companies but also biopharmaceuticals, should obtain different conditions in case of success of its clinical trial. As a result, revenue forecasts have been modified based on milestones and royalty payments. Our assumptions consider a royalty rate of 15% on total sales. The total upfront and milestones were estimated at €300m. Using our 15.24% discount rate, we obtain the following Risk-Adjusted cashflow statement for the period 2019E – 2028E and the current valuation for the hypertension programme has a net value of € 195.1m.

We model the target market as the 10% of heart failure consecutive to a myocardial infarction. This penetration rate is relatively conservative, but we assume that firibastat in function of QUORUM results could gain a higher peak penetration (15-25%) related to the severity of the disease and the strong unmet medical need. For valuation purposes, we only considered the following 3 regions: European Union, the United States and Canada, and Asia. We estimate that firibastat can target more than 2.5 million people annually in these markets, with an annual peak sale of €912m. The annual cost for Quantum' firibastat in heart failure will be considered conservatively at €3 850/patient in the US and of €2 695 in Europe and in Asia.

| Heart failure | 2019E | 2020E | 2021E | 2022E | 2023E | 2024E | 2025E | 2026E | 2027E | 2028e | 2029e |
|--------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Total sales | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 130,02 | 390,85 | 913,80 | 1 308,04 | 1 572,79 | 1 891,12 |
| Milestones | 0,00 | 0,00 | 22,50 | 0,00 | 21,23 | 0,00 | 42,45 | 0,00 | 42,45 | 0,00 | 21,23 |
| Royalties | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 19,50 | 58,63 | 137,07 | 196,21 | 235,92 | 283,67 |
| QG Total revenues | 0,00 | 0,00 | 22,50 | 0,00 | 21,23 | 19,50 | 101,08 | 137,07 | 238,66 | 235,92 | 304,89 |
| Clinical cost | 4,85 | 4,85 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Inserm Royalties | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,98 | 5,05 | 6,85 | 11,93 | 11,80 | 15,24 |
| Total Cost | 4,85 | 4,85 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,98 | 5,05 | 6,85 | 11,93 | 11,80 | 15,24 |
| EBITDA | (4,9) | (4,9) | 22,5 | 0,0 | 21,2 | 18,5 | 96,0 | 130,2 | 226,7 | 224,1 | 289,6 |
| Taxes | 0,00 | 0,00 | 2,98 | 0,00 | 2,81 | 2,45 | 12,72 | 17,25 | 30,04 | 29,70 | 38,38 |
| Cash Flows | (4,9) | (4,9) | 19,5 | 0,0 | 18,4 | 16,1 | 83,3 | 113,0 | 196,7 | 194,4 | 251,3 |
| Risk Adjusted CF | (4,9) | (4,9) | 14,6 | 0,0 | 7,5 | 6,5 | 33,7 | 45,7 | 79,7 | 78,74 | 101,76 |

As Quantum Genomics has to face multiple possibilities with firibastat in heart failure: 1) to license the drug to a partner at the end of the phase 2b (QUORUM) clinical trials, 2) to conduct a phase 3 clinical trial and to license at this time with higher upfront, milestones and royalties' rates;

Our revenue forecast was calculated based on license at the end of phase 2b with considered milestones and royalty payments. Our hypotheses consider a 12% royalty rate on total sales. The total milestones were estimated at €131M. Using our 15.24% discount rate, we obtain the following Risk-Adjusted cashflow statement for the period 2019E – 2028E and a current valuation for the heart failure programme of €76.7m.

Based on the previous calculations, we obtain the following table (in €m):

| | Value | % |
|------------------|--------------|---------------|
| 1-10 year period | | |
| Hypertension | 195,1 | 71,8% |
| Heart Failure | 76,7 | 28,2% |
| Total | 271,7 | 100,0% |

Source: Genesta estimates

Thus, Quantum Genomics enterprise value stands at € 271.7 million.

1.1.1 Price per share calculation

The table below details the final calculation of equity value per share.

| | |
|---------------------------------------|--------------|
| rCF | 271,7 |
| + Financial assets | 0,3 |
| + Assets consolidated on an equity ba | 0,0 |
| - Provisions | 0,0 |
| - Net Financial debt | -6,6 |
| - Minorities | 0,0 |
| + Discounted tax loss carry forward | -2,1 |
| = Equity value (in EUR million) | 276,5 |
| Number of shares (in million) | 16,790 |
| Share valuation (in EUR) | 16,47 |

Source: Quantum Genomics, Genesta estimates

Consequently, the use of the Risk-Adjusted Net Present Value method values Quantum Genomics at €16.47 per share, representing an upside of +234.1 % compared to the last closing price of €4.93 on June, 14 2019.

2 Summary of financial statements

2.1 Simplified Income Statement

| 31/12 (M€) | 2016 | 2017 | 2018e | 2019e | 2020e | 2021e |
|-------------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| Revenues | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 34,0 | 12,9 |
| %change | ns | ns | ns | ns | ns | ns |
| Ebitda | -6,2 | -10,2 | -13,3 | -10,2 | 23,8 | 2,7 |
| %change | 0,4 | 0,6 | 0,3 | -0,2 | -3,3 | -0,9 |
| %of revenues | ns | ns | ns | ns | 0,7 | 0,2 |
| Ebit | -6,2 | -10,3 | -13,6 | -10,3 | 23,7 | 2,6 |
| %change | 0,4 | 0,7 | 0,3 | -0,2 | -3,3 | -0,9 |
| %of revenues | ns | ns | ns | ns | 0,7 | 0,2 |
| Financial income and charges | 0,0 | -0,1 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Earnings before tax | -6,2 | -10,5 | -13,4 | -10,5 | 23,5 | 2,4 |
| Income tax | -1,0 | -1,1 | -1,5 | -2,1 | 4,7 | 0,5 |
| Tax rate % | 0,2 | 0,1 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| Net earnings | -5,2 | -9,4 | -12,0 | -8,4 | 18,8 | 1,9 |
| %change | 0,3 | 0,8 | 0,3 | -0,3 | -3,2 | -0,9 |
| %of revenues | ns | ns | ns | ns | 0,6 | 0,2 |

2.2 Balance Sheet – Main items

| 31/12 (M€) | 2016 | 2017 | 2018e | 2019e | 2020e | 2021e |
|---|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| Goodwill | 0,1 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Intangible assets | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,1 | 1,2 | 1,4 |
| Tangible assets | 0,1 | 0,1 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| Financial fixed assets | 0,5 | 0,3 | 0,6 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| Working Capital Requirements | -0,3 | -2,0 | -2,9 | -1,7 | -1,7 | -1,7 |
| %of revenues | ns | ns | ns | ns | -0,1 | -0,1 |
| Gross financial debts | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Cash and short term investments | 11,2 | 11,1 | 14,8 | 5,5 | 5,5 | 5,5 |
| Net financial position (net financial debt i | -11,2 | -11,1 | -14,8 | -5,5 | -5,5 | -5,5 |

2.3 Cash Flows Statement – Main items

| 31/12 (M€) | 2016 | 2017 | 2018e | 2019e | 2020e | 2021e |
|--|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|------------|
| Cashflow | -5,2 | -9,4 | -11,8 | -8,3 | 18,9 | 2,0 |
| Capital expenditures | 0,0 | 4,0 | 4,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| %of revenues | ns | ns | ns | ns | 0,0 | 0,0 |
| Impact of working capital requirements | 0,4 | -1,7 | -0,9 | 1,1 | 0,0 | 0,0 |
| Free cashflow | -5,6 | -11,7 | -14,9 | -9,4 | 18,9 | 2,0 |

2.4 Ratios

| 31/12 (M€) | 2016 | 2017 | 2018e | 2019e | 2020e | 2021e |
|--------------------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| EPS (€) | -0,62 | -0,85 | -1,09 | -0,76 | 1,71 | 0,18 |
| %change | 0,11 | 0,37 | 0,28 | -0,30 | -3,25 | -0,90 |
| | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Market capitalisation (€m) | 37,51 | 77,27 | 77,27 | 77,27 | 77,27 | 77,27 |
| Enterprise value | 26,31 | 66,18 | 62,48 | 71,73 | 71,73 | 71,73 |
| P/E | -7,15 | -8,24 | -6,44 | -9,22 | 4,11 | 39,70 |
| | | | | | | |
| Market to Book | 11,18 | 17,59 | 12,25 | 17,59 | 17,59 | 17,59 |
| | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| EV/Sales | ns | ns | ns | ns | 2,11 | 5,56 |
| EV/Ebitda | -4,25 | -6,48 | -4,70 | -7,02 | 3,02 | 26,66 |
| EV/Ebit | -4,23 | -6,43 | -4,60 | -6,96 | 3,03 | 27,49 |
| | | | | | | |
| Ebitda/Sales | ns | ns | ns | ns | 0,70 | 0,21 |
| Ebit/Sales | ns | ns | ns | ns | 0,70 | 0,20 |
| Net earnings/Sales | ns | ns | ns | ns | 0,55 | 0,15 |
| | | | | | | |
| Gearing | -3,34 | -2,52 | -2,34 | -1,26 | -1,26 | -1,26 |
| | | | | | | |
| Capitaux engagés | 0,41 | -1,54 | -2,24 | -0,49 | -0,33 | -0,17 |
| RCE | -12,88 | 5,95 | 5,41 | 16,80 | -57,55 | -12,47 |
| Rentabilité des Fonds Propres | -1,56 | -2,14 | -1,90 | -1,91 | 4,28 | 0,44 |

Important Disclosure

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

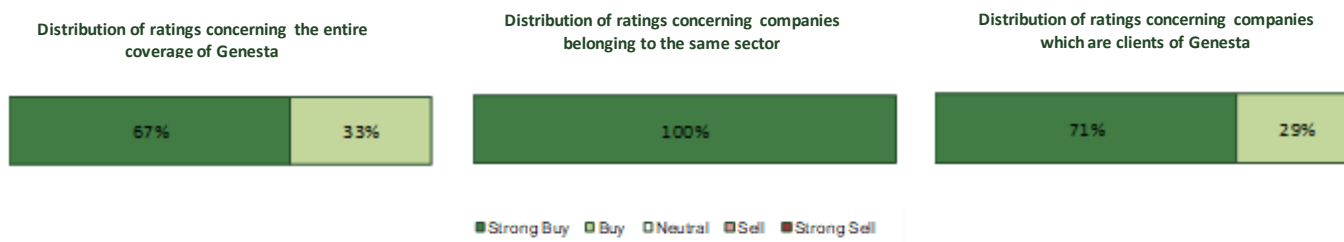
| The analyst. Genesta or any of its employees is a shareholder of the issuer | The issuer subject of this report is a shareholder of Genesta | Other financial interest between Genesta and the issuer | Genesta is a market maker or liquidity provider in financial instruments issued by this issuer | Genesta 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 | Yes |

As a consultant in financial investments and CNCIF member, Genesta refers to the administrative and organizational terms defined by this association for its internal functioning, in compliance with the voluntary code of conduct defined by the CNCIF and with the ground rules in terms of conflict of interests dictated by the CNCIF. Genesta internal procedures define aspects which are complementary to the equity research activity.

Rating and target price evolution throughout the last 12 months

| Date of 1 st publication | Rating | Target Price |
|-------------------------------------|---|--------------|
| 18 th June 2019 | Annual Equity Research Strong buy | € 16.47 |
| 22 nd November 2018 | Equity Flash Strong buy | € 12.15 |
| 5 th November 2018 | Equity Flash Strong buy | € 10.85 |
| 24 th April 2018 | Equity Flash | € 9.02 |
| 3 rd March 2018 | Equity Flash | € 9.02 |

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 particular, 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.