

Date de première diffusion / Publication date : 22 novembre 2018 /  
November 22<sup>nd</sup> 2018

**Jean Pierre LOZA**

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

**Quantum Genomics****Excellents résultats pour l'étude de phase IIb NEW-HOPE dans l'hypertension artérielle**

Le firibastat a atteint le critère d'évaluation principal de l'essai NEW-HOPE ouvrant ainsi la porte à un essai pivot de phase III.

**Excellent Top line results from Phase IIb NEW-HOPE in hypertension**

Firibastat met the primary endpoint of the NEW-HOPE trial, opening the door to a pivotal Phase III trial.

**Opinion****1. Strong Buy****Closing Price 21/11/2018****3,87 €****Target Price****12,15 € (+225,9 %)**

En réduisant de manière statistiquement significative les pressions systolique et diastolique (-9,7 et -4,3 mm Hg) chez des patients hypertendus à haut risque cardiovasculaire, le firibastat atteint et dépasse le critère principal d'évaluation de l'étude de phase 2b NEW-HOPE.

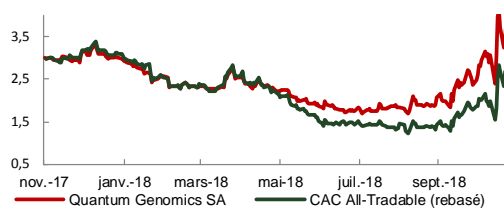
Les résultats de l'essai NEW-HOPE montrent qu'après huit semaines de traitement, le firibastat réduit de manière statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) aussi bien la pression artérielle systolique que diastolique respectivement de -9,7 et -4,5 mm Hg chez de patients hypertendus avec un haut risque cardiovasculaire. Par ailleurs, la sécurité d'emploi du firibastat est démontrée, puisqu'il est très bien toléré. Ces résultats confortent le potentiel du firibastat à apporter une alternative thérapeutique aux hypertensions difficiles à traiter telles que les hypertensions résistantes et/ ou réfractaires.

By statistically significantly reducing systolic and diastolic pressures (-9.7 and -4.3 mmHg) in hypertensive patients with high cardiovascular risk, firibastat meets and exceeds primary endpoint in Phase 2b NEW-HOPE study.

The results of the NEW-HOPE trial show that after eight weeks of treatment, firibastat reduces in a highly significant manner ( $p < 0.0001$ ) both systolic and diastolic blood pressure by -9.7- and -4.3 mm Hg respectively in hypertensive patients with high cardiovascular risk. In addition, the safety of use of firibastat is demonstrated, since it is very well tolerated. These results support firibastat's potential to provide a therapeutic alternative to difficult-to-treat hypertension such as resistant or/and refractory hypertension.

**Performances**

Absolute perf.	1 month	6 months	12 months
	-13,9 %	-52 %	-63,7 %

**Market data**

Reuters / Bloomberg ticker	ALQGC.PA / ALQGC.FP
Market capitalisation (€m)	51,8 M€
Enterprise value (€m)	51,8 M€
Free Float	39,9 M€ (77 %)
Number of shares	11 999 373
Daily volume	206 029 €
Capital turnover rate (1 year)	53,0%
High (52 weeks)	4,12 €
Low (52 weeks)	1,70 €

**Current shareholding structure**

Free float : 75 % ; French investors 16,19 % ; Management : 8,7 %

**Agenda**

Phase 2b in heart failure Q4 2018  
Phase 3 in hypertension H1 2019

**Key figures**

	2016	2017	2018E	2019E	2020E
Revenues(M€)	0,0	0,0	0,0	0,0	34,0
Change (%)	-	-	-	-	-
EBITDA (M€)	-6,2	-10,2	-10,2	-10,2	23,8
EBIT (M€)	-6,2	-10,3	-10,3	-10,3	23,7
EBIT Margin (%)	NS	NS	NS	NS	NS
Net profit gp sh. (%)	-5,2	-9,4	-8,4	-8,4	18,8
Net margin (%)	NS	NS	NS	NS	55,3%
EPS	-0,62	-0,85	-0,76	-0,76	1,71

**Ratios**

	2016	2017	2018E	2019E	2020E
VE / CA	NS	NS	NS	NS	1,4
VE / EBIT	NS	NS	NS	NS	1,9
VE / REX	NS	NS	NS	NS	2,0
P / E	NS	NS	NS	NS	NS
Gearing (%)	NS	-252,4%	-126,2%	-126,2%	-126,2%
Net debt/ EBITDA	1,8	1,1	0,5	0,5	-0,2
RCE (%)	NS	NS	NS	NS	NS

Genesta is registered as a Financial Investment Advisor and is a member of ACIFTE (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](http://www.genesta-finance.com).

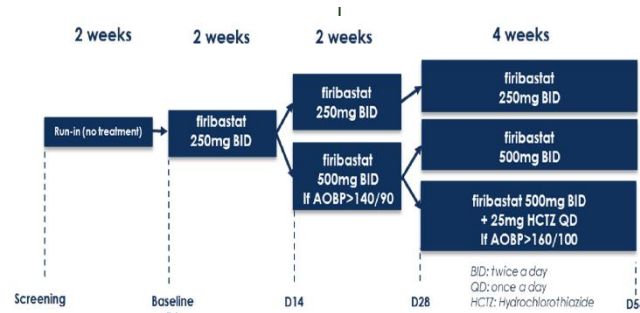
## NEW-HOPE : Un essai ouvert ciblant une population diverse à haut risque cardiovasculaire avec une hypertension difficile à traiter

NEW-HOPE était donc un essai ouvert, multicentrique sur le territoire des Etats-Unis qui a recruté 256 patients. En considérant la population ciblée d'hypertendus à haut risque cardiovasculaire, la volonté de ne pas limiter le recrutement et la capacité de recruter des patients présentant une pathologie sévère à grave, il a été décidé en accord avec la FDA, de ne pas inclure un bras placebo.

## NEW-HOPE: An open clinical trial targeting a diverse population with a difficult-to-treat hypertension

NEW-HOPE was therefore an open, multi-center trial in the United States that enrolled 256 patients. Considering the targeted population of hypertensives at high cardiovascular risk, the desire to not limit recruitment and the ability to recruit patients with a severe to severe pathology, it was decided in agreement with the FDA, not to do include a placebo arm.

### NEW-HOPE Study Design



Après deux semaines d'arrêt du traitement anti-hypertenseur initial, et après une première mesure de la pression artérielle systolique, qui constitue le J0 (valeur initiale), les patients ont reçu 250 mg de fribastat par voie orale durant deux semaines. Une nouvelle mesure de la pression sanguine est réalisée à J14. Puis, à l'issue de cette mesure, les patients dont la pression sanguine est toujours supérieure à 140/90 mm Hg reçoivent 500 mg de fribastat. A J28, une nouvelle mesure de la pression sanguine est effectuée. Les patients ayant encore une pression supérieure à 160/100, reçoivent 500 mg de fribastat plus 25 mg d'hydrochlorothiazide, les autres reçoivent 500 mg ou 250 mg de fribastat.

La mesure de la pression artérielle (PA) a été réalisée par un système automatique (AOBP), qui réduit l'effet « blouse blanche » (stress entraînant un accroissement de la PA). Bien qu'encore peu utilisée lors des essais cliniques, la prise de la PA par un appareil automatisé présente un certain nombre d'avantages notamment la réduction du stress ambiant, la multiplicité des mesures (6 mesures séparés par un intervalle d'une minute), la moyenne de cinq des six mesures. De plus la mesure par AOBP est fortement corrélée à la mesure diurne de la PA.

### L'effet du fribastat chez des patients hypertendus difficiles à traiter et à haut risque cardiovasculaire

Les résultats montrent qu'un traitement de huit semaines par du fribastat induit une baisse statistiquement significative ( $p < 0.0001$ ) de 9,7 mm Hg de la pression systolique mesurée automatiquement chez un ensemble de patients dont la pression initiale était élevée (154 mm Hg).

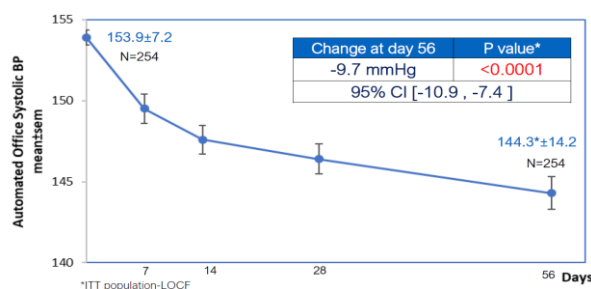
After two weeks of initial antihypertensive therapy, and after a first measurement of systolic blood pressure, which is the J0 (initial value), the patients received 250 mg of fribastat orally for two weeks. A new blood pressure measurement is performed on day 14. At the end of this measurement, patients whose blood pressure is greater than 140/90 mm Hg receive 500 mg of fribastat. At day 28, a new measurement of the blood pressure is made. For patients whose pressure is greater than 160/100, receive 500 mg of fribastat plus 25 mg of hydrochlorothiazide, the others receive 500 mg or 250 mg of fribastat.

The blood pressure (BP) measurement was performed by an automatic system (AOBP), which reduces the "white coat" effect (stress resulting in an increase in BP). Although still little used in clinical trials, the taking of PA by an automated device has a number of advantages including the reduction of ambient stress, the multiplicity of measurements (6 measurements separated by an interval of one minute), the average of five of the six measures. In addition, AOBP measurement is strongly correlated with daytime ABP measurement.

### Excellent effect results in difficult-to-treat and with cardiovascular high-risk hypertensive patients

The results demonstrated by an eight-week treatment with fribastat induced a statistically significant ( $p < 0.0001$ ) drop of 9.7 mm Hg of systolic pressure automatically in patients with anterior pressure (154 mm Hg).

### NEW-HOPE Overall results



De même, la pression artérielle diastolique est elle aussi réduite de manière tout aussi significative par le traitement par le fribastat, puisqu'elle passe de 91,5 mm Hg à J0 à 87,2 mm Hg à J56, soit une réduction de 4.3 mm Hg.

Diastolic pressure is also reduced in statistically significant ( $p < 0.0001$ ) by fribastat, since it drops from 91.10 mm Hg at J0 to 87.2 mmHg at J56, a reduction of 4.3 mm Hg.

Cette réduction est similaire à celles observées dans d'autres essais cliniques, mais il faut noter que le mécanisme d'action du firibastat est totalement différent des autres médicaments actuellement commercialisés.

### La réponse induite par le firibastat est identique dans les différents sous-groupes considérés

Par ailleurs, le firibastat a induit une réduction de la pression artérielle dans les différents sous-groupes (origine ethnique, sexe, âge, poids) de l'étude. Ainsi chez 65% des patients recrutés (166/254) qui présentaient une obésité modérée à sévère avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, la pression systolique a été réduite de 10,4 mm Hg ( $p < 0,0001$ ). Le firibastat semble avoir généré une meilleure réponse chez les patients obèses que chez les patients en surpoids. Cette réduction est particulièrement intéressante car différents articles montrent la liaison existant entre l'activation du système nerveux sympathique et la résistance à l'insuline constatée chez la plupart des patients obèses. De même, l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone est augmentée chez les sujets obèses notamment au niveau du tissu adipeux abdominal. Un ensemble de mécanismes maintient une pression artérielle élevée au niveau du rein notamment pour excréter le sel.

This reduction is similar to those observed in other clinical trials, but it should be noted that the mechanism of action of firibastat is totally different from other drugs currently marketed.

### The response induced by firibastat is identical in the different subgroups

In addition, firibastat induced a reduction in blood pressure in the different subgroups (ethnicity, sex, age, weight) of the study. Thus, in 65% of recruited patients (166/254) who had moderate to severe obesity with a body mass index (BMI) greater than 30 kg/m<sup>2</sup>, the systolic pressure was reduced by 10.4 mmHg ( $p < 0.0001$ ). The firibastat seems to have generated a better response in obese patients than in overweight patients. This reduction is particularly interesting because different articles show the link between the activation of the sympathetic nervous system and the insulin resistance found in most obese patients.

Similarly, the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system is increased in obese subjects, particularly in the abdominal adipose tissue. A set of mechanisms leads to the maintenance of high blood pressure in the kidney specially to excrete salt.

#### NEW-HOPE: Efficacy in ethnic subgroups

	Black, n=96 (37.8%)	Non-Black, n=158 (62.2%)
Age, mean (SD), years	57.2 (8.5)	59.0 (10.6)
BMI, mean (SD), kg/m <sup>2</sup>	34.3 (5.1)	32.2 (5.1)
Systolic AOBP, mean (SD), mm Hg	153.8 (7.1)	154.0 (7.1)
$\Delta$ in systolic AOBP, mm Hg	-10.5 (14.7) $p < 0.0001$	-9.1 (14.2) $p < 0.0001$

Le firibastat induit une diminution plus importante encore au sein de la sous-population afro-américaine de l'essai, puisque la pression artérielle systolique est réduite de 10,5 mm Hg contre 9,1 mm Hg au sein du sous-groupe caucasien. Ce résultat est très encourageant, car la population afro-américaine présente un taux d'hypertension particulièrement élevé (44%) ainsi qu'une résistance aux traitements, associée souvent à des comorbidités comme de l'obésité ou du diabète. De plus, les populations afro-américaines et plus généralement d'origine africaine sont souvent porteuses d'une hypertension plus sévère, généralement réfractaires, survenant à un âge plus précoce comparativement aux sujets caucasiens. Cet ensemble de facteurs peut aggraver les complications de l'hypertension comme les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque ou encore les affections rénales.

### Le firibastat est bien toléré cliniquement et biologiquement

Les résultats montrent que le firibastat est très bien toléré et n'induit que des effets secondaires de faibles grades (0 à 2). La fréquence des événements indésirables liés au traitement (TEAE) était de 42%, une fréquence similaire à celles observées avec d'autres classes d'anti-hypertenseurs. Ainsi, 14% (35/254) des patients ont présenté un événement indésirable (réactions cutanées 4%, céphalées 3%). Par ailleurs, 19 patients sur 254 ont dû interrompre le traitement soit 7,5% des patients qui ont présenté des réactions cutanées, des maux de têtes, une aggravation de leur hypertension, des vertiges ou des diarrhées. Toutefois, un cas d'érythème multiforme a été rapporté. Cette affection cutanée (dermatose) aiguë et éruptive d'origine inflammatoire, est souvent consécutive à une hypersensibilité médicamenteuse. Comme le rapportent de nombreuses études et articles scientifiques, des rashs cutanés ont été observés chez 1 à 6 % des patients traités par captopril.

De plus, on ne remarque pas de variation des taux de sodium (natrémie) ou des taux de potassium (kaliémie), comme cela a pu être observé avec des thiazidiques (diurétiques), qui ont induit une hypokaliémie ou une hyperkaliémie, qui aurait pour conséquence des troubles du rythme cardiaque.

The firibastat induces an even greater decrease (-10.5 mmHg) in the systolic blood pressure measured in the African-American subpopulation of the trial against -9.1 mmHg in the Caucasian subgroup. This result is very encouraging, as the African-American population has a particularly high rate of hypertension (44%) and resistance to treatment, often associated with comorbidities such as obesity or diabetes. In addition, African-American and more generally African-born populations often carry more severe, usually refractory hypertension, occurring at an earlier age compared to Caucasian subjects. This set of factors can aggravate complications of hypertension such as stroke, heart failure or kidney disease.

### Firibastat is well tolerated clinically and biologically

The results show that firibastat is very well tolerated and induces only low grade (0-2) side effects. The frequency of treatment-related adverse events (TEAEs) was 42%, a frequency like those observed with other classes of anti-hypertensive drugs. Thus 14% (35/254) of the patients had an adverse event (skin reactions 4%, headache 3%). In addition, 19 out of 254 patients had to discontinue treatment, i.e. 7.5% of patients who had skin reactions, headaches, worsening of their hypertension, vertigo or diarrhea. However, a case of erythema multiforme has been reported. This skin condition (dermatosis) acute and eruptive inflammatory origin, which is often consecutive drug hypersensitivity. As reported in numerous scientific studies and articles, skin rashes have been observed in 1-6% of patients treated with captopril.

In addition, there is no increase in sodium levels (natremia) or potassium levels (potassium), as was observed with thiazides (diuretics), which induced hypokalemia or hyperkalemia, which would result in cardiac arrhythmias.

De plus, le firibastat n'entraîne pas d'augmentation des taux de transaminase (ALT et AST). En effet les taux mesurés pour ces deux enzymes sont dans les seuils définis par la pharmacopée (10-35 U/ml) indiquant qu'a priori aucune lésion cellulaire ne s'est produite au niveau du foie ou du rein.

### NEW-HOPE : une étude pouvant faire référence pour les populations de patients hypertendus à haut risque cardiovasculaire avec une diversité ethnique

Le 10 Novembre dernier à Chicago lors de l'AHA, le prof. Keith Ferdinand présentait les premiers résultats de l'étude de phase 2b NEW-HOPE (Novel Evaluation With QGC001 (firibastat) in Hypertensive Overweight Patients of multiple Ethnic Origins). Cette étude évaluait le firibastat (QGC001) sur une population d'hypertendus à haut risque cardiovasculaire incluant des minorités ethniques. En effet, au sein des groupes raciaux, les adultes afro-américains, notamment, présentent un taux d'hypertension parmi les plus élevés (44%) au monde et sont plus résistants aux traitements. Depuis quelques années, un consensus se dégage sur l'importance des disparités raciales dans la physiopathologie et les options de traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque. Mais, ce n'est que très récemment que la notion d'origine ethnique a été introduite comme une recommandation dans les algorithmes de pratique clinique pour l'hypertension.

In addition, firibastat does not increase transaminase levels (ALT and AST). In fact, the levels of these two enzymes are always the thresholds defined by the pharmacopoeia (10-35 IU / ml) and indicate that a priori no cell damage has occurred in the liver or kidney.

### NEW-HOPE: One of the first studies of a population of hypertensive patients with high cardiovascular and ethnic diversity

On November 10 in Chicago at the AHA meeting, Prof. Keith Ferdinand presented the top line results of the NEW-HOPE (New evaluation with QGC001 (firibastat) in overweight hypertensive patients of multiple ethnic origin) phase 2b study. This study was evaluating on firibastat (QGC001) on a population of hypertensives with high cardiovascular risk including at least 50% of ethnic minorities. Among racial groups, African-American adults have the highest rates (44%) of hypertension in the world and are more resistant to treatment. Since a few years, there is an emerging consensus on the significance of racial disparities in the pathophysiology and treatment options of hypertension and heart failure. It is only very recently that the concept of ethnic origin has been introduced as a recommendation in clinical practice algorithms for hypertension.

#### NEW-HOPE Baseline Characteristics, N=254

Age >= 65, n (%)	67 (26.7%)
Self-identified minorities , n (%)	136 (53.5%)
Blacks, n (%)	96 (37.8%)
Obese , n (%)	166 (65%)
T2D, n (%)	71 (27.9%)
Systolic AOBP, mean (SD) mm Hg	153.9 (7.2)
Diastolic AOBP, mean (SD) mm Hg	91.5 (8.4)
<b>Anti-hypertensive treatment before inclusion</b>	
Untreated, n (%)	57 (22%)
1 drug, n (%)	111 (43.7%)
2 drugs, n (%)	79 (31%)
3 drugs, n (%)	7 (3%)

Le JNC 8 (Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) en 2014 a recommandé l'utilisation des diurétiques ou des bloqueurs de canaux calciques (BCC) en première intention chez les patients Afro-Américains. Car il a été montré que les médicaments agissant sur l'excès de volume comme les diurétiques ou les BCC étaient beaucoup mieux tolérés par la population afro-américaine que les médicaments agissant sur les résistances vasculaires ( $\beta$ -bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion). Cependant, les Afro-Américains avaient été sous-représentés dans tous les essais cliniques jusqu'à l'ouverture de l'essai A-HEFT. L'essai A-HEFT (The African American Heart Failure Trial) fut le premier essai clinique de grande envergure à se focaliser spécifiquement sur la population afro-américaine. Ensuite, il convient de citer l'étude DASH (The Dietary Approaches to Stop Hypertension) qui, avec 60% de sujets afro-américains sur les 459 individus ayant intégré l'essai, s'efforçait d'évaluer les effets de différents régimes alimentaires sur la pression artérielle. L'étude ALLHAT (Anti-HTN and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), qui intégra une proportion importante (35%) d'Afro-Américains au sein des 33 357 patients recrutés pour cet essai clinique.

The JNC 8 (Joint National Committee on Detection, Assessment and Treatment of High Blood Pressure) in 2014 recommended the use of diuretics or calcium channel blockers (CCBs) as first-line therapy in African-American patients. Because it has been shown that over-volume drugs such as diuretics or CCBs are much better tolerated by the African-American population than drugs that act on vascular resistance ( $\beta$ -blockers, inhibitors of conversion enzyme). However, African Americans had been underrepresented in all clinical trials until the opening of the A-HEFT trial. The African American Heart Failure Trial (A-HEFT) was the first major clinical trial to focus specifically on the African-American population. Next is DASH (The Dietary Approaches to Stop Hypertension), which, with 60% of African-American subjects out of the 459 individuals enrolled in the trial, tried to evaluate the effects of different diets. on blood pressure. The ALLHAT (Anti-HTN and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) study, which included a significant proportion (35%) of African-Americans among the 33,357 patients recruited for this clinical trial.

L'autre étude de référence qui a influé sur le JNC 8 pour le traitement de l'hypertension chez les Afro-Américains est l'essai AASK (African American Study of Kidney and Hypertension), qui recruta 1 094 personnes afro-américaines hypertendues avec une maladie rénale (néphropathie consécutive à l'hypertension artérielle). **NEW-HOPE avec une proportion de 37,8% d'Afro-Américains recrutés dans l'étude en fait une étude tout à fait représentative, notamment sur le traitement de l'hypertension.**

### **NEW-HOPE apporte un certain nombre de pistes pour le traitement de l'hypertension difficile-à-traiter (résistante et/ou réfractaire)**

L'hypertension résistante est en passe de devenir un véritable problème de santé publique. Avec selon les pays des taux parfois très importants. Ainsi, aux USA, 12,8% des hypertendus traités sur les 72 millions d'hypertendus seraient résistants aux traitements. En France, c'est près de 50%, des 12 à 14 millions d'hypertendus, qui ne seraient pas contrôlés, dont une forte proportion présenterait des résistances aux traitements. Une hypertension est définie comme résistante lorsque la pression artérielle demeure au-dessus de la normale (> 140/90 mm Hg) malgré la prise d'au moins trois classes d'anti-hypertenseurs différentes dont un diurétique pour compenser l'absence de restriction sodée. La non-réponse au traitement antihypertenseur peut aussi justifier de l'adjonction de spironolactone.

Les résultats de NEW-HOPE apportent un certain nombre d'éclairages notamment sur l'hypertension difficile-à-traiter. En effet, le fribastat réduit efficacement la pression artérielle systolique sur l'ensemble des sous-groupes considérés. Ainsi l'une des premières causes d'hypertension résistante ou réfractaire est l'obésité. Le traitement par le fribastat a réduit de manière plus importante la PA des patients du sous-groupe dont l'IMC était >30 kg/m<sup>2</sup> que les patients du sous-groupe « surpoids (IMC 25-30 kg/m<sup>2</sup>) ». Il n'est pas rare que l'obésité soit associée à des anomalies du système nerveux autonome, notamment une hyperactivité du système sympathique qui retentira sur des paramètres cardiaques comme la fréquence, le débit, les résistances vasculaires périphériques, une réabsorption du sodium avec pour conséquence ultime un accroissement de la PA. Le fribastat au triple mécanisme d'action peut donc représenter une alternative thérapeutique pour l'hypertension chez certains obèses en réduisant notamment l'activité du nerf sympathique et en augmentant le baroréflexe.

En outre, pour les patients du sous-groupe Afro-Américains, le fribastat a plus fortement réduit leur pression artérielle par rapport aux caucasiens (-10,5 mm Hg vs -9,1 mm Hg). Ces résultats sont particulièrement intéressants car l'hypertension qui survient plus précocement chez les Afro-Américains, est plus sévère et est moins bien contrôlée. De plus, elle est souvent associée à une mortalité et une morbidité plus élevée que pour d'autres populations. Une plus grande sensibilité au sel, des taux de rénine plasmatique plus faibles ainsi que des comorbidités associées comme l'obésité, le diabète ou des maladies rénales sont parmi les éléments qui permettent d'expliquer la résistance de ces populations au traitement initial par les modulateurs du système RAA tissulaire (IECA, AECA) ou par les  $\beta$ -bloquants. Le fribastat, par son action centrale, apparaît donc comme une excellente alternative thérapeutique aux patients présentant une hypertension résistante due à une faible activité de la rénine plasmatique. Chez des patients, où l'importante rétention sodée est souvent due à un accroissement de la sécrétion d'aldostérone et pour lesquels les choix thérapeutiques sont aujourd'hui limités.

The other baseline study that affected JNC 8 for the treatment of hypertension in African-Americans was the African American Study of Kidney and Hypertension (AASK), which recruited 1,094 African-American hypertensive patients with kidney disease (nephropathy secondary to high blood pressure). **NEW-HOPE with a proportion of 37.8% of African-Americans recruited in the study makes it a study quite representative.**

### **NEW-HOPE brings several leads for the treatment of difficult-to-treat hypertension (resistant and / or refractory)**

Resistant hypertension is becoming a real public health problem. With depending on the country sometimes very important rates. Thus, in the US, 12.8% of the 72 million hypertensive individuals treated would be resistant to treatment. In France, it is nearly 50% of the 12 to 14 million hypertensive individuals, which would not be controlled, a large proportion of which would be resistant to treatment. Hypertension is defined as resistant when the blood pressure remains above normal (> 140/90 mm Hg) despite taking at least three classes of different antihypertensives including a diuretic to compensate for the absence of salt restriction. Non-response to antihypertensive therapy may also warrant the addition of spironolactone.

The results of NEW-HOPE provide several of insights including difficult-to-treat hypertension. Indeed, fribastat effectively reduces systolic blood pressure on all subgroups considered. Thus, one of the first causes of resistant or refractory hypertension is obesity. Treatment with fribastat further reduced PA in patients in the subgroup whose BMI was > 30 kg/m<sup>2</sup> compared to patients in the overweight (BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>) subgroup. It is not uncommon for obesity to be associated with abnormalities of the autonomic nervous system, including hyperactivity of the sympathetic system that will affect cardiac parameters such as frequency, flow rate, peripheral vascular resistance, sodium reabsorption with the ultimate consequence is an increase in BP. The fribastat triple mechanism of action may therefore represent a therapeutic alternative for hypertension in some obese reducing in particular the activity of the sympathetic nerve and increasing the baroreflex.

In addition, for patients in the African-American subgroup, fribastat decreased their blood pressure more than Caucasians (-10.5 mmHg vs -9.1 mmHg). These results are particularly interesting because hypertension that occurs earlier in African-Americans, is more severe and is less well controlled. In addition, it is often associated with higher mortality and morbidity than for other populations. Increased sensitivity to salt, lower plasma renin levels, and associated comorbidities such as obesity, diabetes, or kidney disease are among the factors that explain the resistance of these populations to initial treatment by modulators of the tissue RAA system (ACEI, AECA) or by  $\beta$ -blockers. The central action of fribastat therefore appears to be an excellent therapeutic alternative for patients with resistant hypertension due to low plasma renin activity. In these patients, the high sodium retention is often due to increased secretion of aldosterone and for which therapeutic choices are now limited.

## Résultats financiers

La trésorerie disponible de Quantum Genomics atteint 6,0 M€, contre 11,1 M€ au 31 décembre 2017, à laquelle s'ajoute une ligne de financement en fonds propres de 24 M€ accordée par Kepler Cheuvreux, dont 0,7 M€ ont été utilisés au cours du premier semestre.

## Evaluation

Sur la base de ces résultats et de nos calculs d'évaluation reposant sur des hypothèses relativement conservatrices, nous réévaluons notre objectif de cours à 12.15€/action (10,85€/action précédemment). En effet, consécutivement à la publication de ces résultats particulièrement pertinents pour le traitement des certaines formes d'hypertension difficile-à-traiter, Quantum Genomics se trouve dans une situation favorable pour initier et/ou poursuivre des discussions avec des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique mondiale (pour mémoire Idorsia, une société suisse qui développe l'apocitentan, un antagoniste double du récepteur de l'endothéline 1 aujourd'hui en phase 3 dans l'hypertension résistante, a reçu de son partenaire, Johnson & Johnson, un paiement initial de 230 millions de dollars, un type de molécule déjà enregistré par Actelion dans l'hypertension pulmonaire). Nous pensons que ces résultats de NEW-HOPE, le nouveau mécanisme d'action (BAPAI) et la nouvelle classe de molécules (firibastat) sont autant d'éléments pouvant justifier l'intérêt aussi bien de l'industrie pharmaceutique que d'investisseurs. D'ailleurs, le management estime qu'un accord de partenariat pourrait intervenir dans les prochains 18 mois.

## News Flows

- T4 2018 : lancement d'une phase IIb dans l'insuffisance cardiaque.
- T2 2019 : phase III dans l'hypertension artérielle résistante

## Financial results

The Quantum Genomics net cash amounted to € 6.0 M, compared to € 11.1 M as at 31 December 2017, to which is added an equity line of credit of 24 € million with Kepler Cheuvreux, of which € 0.7 million was used during the first half of the year.

## Valuation

Based on these results and our valuation calculations based on relatively conservative assumptions, we re-evaluate our price target at € 12.15/share (€ 10.85/share previously). In fact, following the publication of these results, which are particularly relevant for the treatment of certain forms of difficult-to-treat hypertension, Quantum Genomics is in a favorable position to initiate and / or continue discussions with major players in the field. global pharmaceutical industry (for the record, Idorsia, which is developing apocitentan, a dual endothelin 1 receptor antagonist now in phase 3 in resistant hypertension, has received an initial payment from its partner Johnson & Johnson \$ 230 million, a type of molecule already registered in pulmonary hypertension by Actelion). We believe that these results of NEW-HOPE, the new mechanism of action (BAPAI) and the new class of molecules (Firibastat) are all elements that can justify the interest of both the pharmaceutical industry and investors. Moreover, the management estimates that a partnership agreement could be provided in the next 18 months.

## News Flows

- Q4 2018: Initiation of a phase IIb in heart failure.
- Q2 2019: Phase III in resistant arterial hypertension

## Important disclosures

### Genesta Equity Research ratings and target prices definition

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

<b>1. Strong buy</b>	The absolute share price performance is expected to be at least +25 %
<b>2. Buy</b>	The absolute share price performance is expected to be comprised between +10 % and +25 %
<b>3. Neutral</b>	The absolute share price performance is expected to be comprised between +10 % et -10 %
<b>4. Sell</b>	The absolute share price underperformance is expected to be comprised between -10 % et -25 %
<b>5. Strong Sell</b>	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](http://www.genesta-finance.com).

### Detection of potential conflicts of interest

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

As a consultant in financial investments and ACIFTE 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 ACIFTE and with the ground rules in terms of conflict of interests dictated by the ACIFTE. 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 <sup>st</sup> publication	Rating	Target Price
22 <sup>nd</sup> November 2018	Equity Flash <b>Strong Buy</b>	<b>€ 12.15</b>
5 <sup>th</sup> November 2018	Equity Flash <b>Strong Buy</b>	<b>€ 10.85</b>
24 <sup>th</sup> April 2018	Equity Flash	<b>€ 9.02</b>
3 <sup>th</sup> March 2018	Equity Flash	<b>€ 9.02</b>
15 <sup>th</sup> February 2018	Equity Flash	<b>€ 9.02</b>

### 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.